www.cocarnit.ru

КОКАРНИТ

Трифосаденин	10 мг
Кокарбоксилаза (B_1)	50 мг
Никотинамид (PP)	20 мг
Цианокобаламин (B_{12})	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

РЛС® ДОКТОР

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС®

Нервохель®

2016
20

ДОКТОР 2016 20

Энциклопедия лекарств РЛС®

приложение
для мобильных устройств

ANDROID APP ON Google play

Available on the App Store

скачайте

Рекогнан®

(цитиколин)

Верный курс на восстановление

- Сохранение ткани мозга[1] и функциональная реабилитация при инсульте [2, 3]
- Доказанная терапевтическая эквивалентность с оригинальным препаратом [4]
- Качество GMP*
- Доступность в ампулах, флаконах, пакетиках с раствором для перорального применения

Рекогнан®. МНН: цитиколин. **Показания к применению:** ишемический и геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** ваготония и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** ампулы (500 мг/4 мл; 1000 мг/4 мл) для внутривенного или внутримышечного введения. Флаконы (30 мл, 100 мг/мл) и пакетики (1000 мг) для приема внутрь. Дозировка и длительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления.
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.

Разработчик и держатель регистрационного удостоверения: ООО «ГЕРОФАРМ», Российская Федерация, 191144, Санкт-Петербург, Дегтярный переулок, д. 11, лит. Б. Тел.: (812) 703-79-75 (многоканальный), факс: (812) 703-79-76, www.geropharm.ru
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный).

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

* good manufacturing practice – Надлежащая производственная практика.

[1] Warach S., Pettigrew L. C., Dashe J. F., Pullicino P., Lefkowitz D. M., Sabounjian L., et al. Eff ect of citicoline on ischemic lesions as measured by diff usion-weighted magnetic resonance imaging. Ann Neurol 2000; 48: 713–22.
[2] Alvarez-Sabwn J. et al. Long-Term Treatment with Citicoline May Improve Poststroke Vascular Cognitive Impairment Cerebrovasc Dis. 2013; 35: 146–154.
[3] Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J. J., Mercadal J., Lopez S., et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002; 33: 2850-7.
[4] Скоромец Т. А., Современная терапия когнитивного дефицита при острых мозговых поражениях. «Вестник Российской Военно-медицинской академии», 2015, 4. – С. 117–121.

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: ЕВРОЭКСПО EUROEXPO

Ждем вас на нашей выставке!

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

Pav.7, Expocentre
Fairgrounds, Moscow

16+

www.aptekaexpo.ru

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС®

ДОКТОР

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

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. Пебалг, 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 апитерапии 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. Неврология и психиатрия** — 20-й вып./Под ред. Г.Л. Вышковского.— М.: ВЕДАНТА, 2016.— 720 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 18

Указатель синонимов 23

Глава 1. Нозологический указатель лекарственных средств по МКБ-10 26

Глава 2. Описания лекарственных средств 37

Глава 3. Научно-информационные материалы 688

Нарушения настроения (НЛР) 688

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия (Взаимодействие антидепрессантов) 691

Литература 716

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. Неврология и психиатрия** 2016 относится к новому поколению справочников **РЛС®**, существенно отличающихся от традиционных выпусков. 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-неврологов, психиатров и специалистов, связанных с лекарственным обеспечением в этой области.

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

Для удобства врачей справочник **Доктор. Неврология и психиатрия** 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. Неврология и психиатрия**), находящиеся в обращении и имеющие высокий рейтинг спроса на фармацевтическом рынке России. Основную информацию по ним можно получить из описаний препаратов-синонимов, ссылка на которые приведена в данном перечне.

Раздел Указатель синонимов — надежный 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 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 препарата и выше его реальные лечебные свойства, тем выше его популярность (I_V).

Глава 3 данного выпуска содержит научно-информационные материалы по различным аспектам эффективности и безопасности применения лекарственных средств.

Традиционно для **РЛС®** справочник **Доктор. Неврология и психиатрия** 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 — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АРА — антагонисты рецепторов антиотензина
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТрЕ — антитрипсиновая единица
АТФ — аденозинтрифосфат
АТФаза — аденозинтрифосфатаза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БАД — биологически активная добавка
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БЦЖ (BCG) — бацилла Кальметта — Герена (Bacille de Calmette et de Guerin)
В — вольт
в т.ч. — в том числе
в/а — внутриартериально
в/в — внутривенно
в/к — внутрикожно
в/м — внутримышечно
ВГД — внутриглазное давление
ВГН — верхняя граница нормы
ВИПома — вирусиндуцировнная 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 инсулинотропный полипептид
ГКС — глюкокортикостероиды
ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГПБ — гематоплацентарный бврьер
ГПП — глюкагоноподобный пептид
ГСПГ — 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
$ЛД_{50}$ — средняя полулетальная 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
$м^2$ — метр квадратный
$м^3$ — 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
$мм^2$ — миллиметр квадратный
$мм^3$ — 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 — ненуклеозидные 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
см^2 — сантиметр квадратный
см^3 — 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 глюкуронозилтрансфераза
УДХК — урсодезоксихолевая кислота
УЕ — условная единица
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолетовый
ФАТ — 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

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
$\mathbf{C_{max}}$ — максимальная концентрация
$\mathbf{C_{min}}$ — минимальная концентрация
$\mathbf{C_{ss}}$ — равновесная концентрация
Cl — клиренс
CYP1A1/2 — изофермент цитохрома Р450
CYP1A2 — изофермент цитохрома Р450
CYP2A6 — изофермент цитохрома Р450
CYP2C — изофермент цитохрома Р450
CYP2C19 — изофермент цитохрома Р450
CYP2C8 — изофермент цитохрома Р450
CYP2C9 — изофермент цитохрома Р450
CYP2D6 — изофермент цитохрома Р450
CYP2D9 — изофермент цитохрома Р450
CYP3A4 — изофермент цитохрома Р450
CYP3A5 — изофермент цитохрома Р450
CYP450 — система ферментов цитохрома Р450
DAC — наименование лекарственного средства, принятое в Германии
DCF — наименование лекарственного средства, принятое во Франции
Hb — гемоглобин
$\mathbf{IC_{50}}$ — концентрация, вызывающая 50% ингибирование
Ig — иммуноглобулин
JAN — наименование лекарственного средства, принятое в Японии
NYHA — 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
$\mathbf{T_{1/2}}$ — период полувыведения
$\mathbf{T_{max}}$ — время достижения максимальной концентрации (C_{max})
Tx — тромбоксан
USAN — наименование лекарственного средства, принятое в США
USP — Фармакопея США
$\mathbf{V_d}$ — объем распределения
$\mathbf{V_{ss}}$ — объем распределения в равновесном состоянии
WPW-синдром — синдром Вольффа — Паркинсона — Уайта
Ха-фактор — десятый активированный фактор коагуляции крови
°C — градус Цельсия
‰ — промилле
***** — при НДВ: название ВОЗ; при названии нозологической группы: расширение МКБ в РЛС
5-НТ — серотонин
🍁 — 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 списки 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

Гран. пролонг. д/приема внутрь — гранулы пролонгированного действия для приема внутрь

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

капс. — капсулы

капс. пролонг. — капсулы пролонгированного действия

конц. д/р-ра для в/в введ. — концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения

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

крем д/наружн. прим. — крем для наружного применения

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

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

Мазь д/наружн. прим. гомеопат. — мазь для наружного применения гомеопатическая

Пор. д/сусп. для приема внутрь — порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Р-р д/ин. — раствор для инъекций

р-р д/ин. гомеопат. — раствор для инъекций гомеопатический

р-р д/инф. — раствор для инфузий

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

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

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

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

р-р для в/м и околосуст. введ. гомеопат. — раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический

р-р для в/м и п/к введ. — раствор для внутримышечного и подкожного введения

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

р-р для приема внутрь — раствор для приема внутрь

р-р для приема внутрь и наружн. прим. — раствор для приема внутрь и для наружного применения

Сусп. д/ин. — суспензия для инъекций

Табл. — таблетки

табл. д/рассас. гомеопат. — таблетки для рассасывания гомеопатические

табл. дисперг. в полости рта — таблетки, диспергируемые в полости рта

табл. п.о. — таблетки, покрытые оболочкой

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

табл. п.о. раствор./кишечн. — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

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

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

табл. п.п.о./комплект — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в комплекте

табл. подъязычн. гомеопат. — таблетки подъязычные гомеопатические

табл. пролонг. — таблетки пролонгированного действия

табл. с контролир. высвоб. п.о. — таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой

табл. шип. — таблетки шипучие

ТДТС — трансдермальная терапевтическая система

ПРОИЗВОДИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Указатель содержит информацию о производителях лекарственных средств, применяемых в неврологии и психиатрии, 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.

АЛСИ Фарма (Россия)

129272, Москва, Трифоновский туп., 3
тел.: (495) 787-70-55
e-mail: info@alsi.ru
www.alsi.ru

ОЛАНЗАПИН (табл.) 388
ТОПИРАМАТ
(табл. п.п.о.) 576

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.

АСПИРИН® КАРДИО
(табл. п.о.
раствор./кишечн.) 64, *74*
КСАРЕЛТО® (табл. п.п.о.) 282, *469*

Байер Консьюмер Кэр АГ (Германия)

Подразделение компании «Байер ХелсКэр АГ» (Германия)

БЕРОККА® ПЛЮС (табл.
п.п.о.; табл. шип.) 83, *415*
СУПРАДИН® (табл. п.о.;
табл. шип.). *415*, 542
ТЕРАФЛЕКС АДВАНС
(капс.) *167*, 566

БЕЛУПО д.д. (Республика Хорватия)

В России:

119330, Москва, Ломоносовский просп., 38, кв. 71, 72
тел.: (495) 933-72-12/13/14
факс: (495) 933-72-15
e-mail: belupo@belupo-dd.ru
www.belupo.hr

РОЗИСТАРК® (табл. п.п.о.) 478, *491*

Биологише Хайльмиттель Хеель 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

ВЕРТИГОХЕЛЬ® (капли д/приема внутрь гомеопат.; табл. д/рассас. гомеопат.)..... 153
НЕРВОХЕЛЬ® (табл. подъязычн. гомеопат.) 365
СПАСКУПРЕЛЬ® (табл. подъязычн. гомеопат.)..... 535
ТРАУМЕЛЬ С® (капли д/приема внутрь гомеопат.; мазь д/наружн. прим. гомеопат.; р-р для в/м и околосуст. введ. гомеопат.; табл. д/рассас. гомеопат.) 589
ЦЕЛЬ® Т (мазь д/наружн. прим. гомеопат.; р-р для в/м введ. гомеопат.; табл. д/рассас. гомеопат.) 613
ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н (р-р д/ин. гомеопат.)..... 626

ООО «ВЕКТОРФАРМ»

эксклюзивный дистрибьютор лекарственных препаратов ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

ФАРМАСОФТ

Векторфарм ООО (Россия)

Россия, 109052, Москва, ул. Смирновская, 4а, стр. 3
тел./факс: +7 (495) 626-47-55
e-mail: secretary@vektorpharm.ru
www.pharmasoft.ru, www.mexidol.ru

МЕКСИДОЛ® (р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о.) 331, *687*

ВЕРТЕКС (Россия)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

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

АЛЕНТАЛЬ® (табл. п.п.о.) 51, *74*
ВАЛЦИКОН® (табл. п.п.о.) *100*, 115

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

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.) 248

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.geropharm.ru

КОРТЕКСИН® (лиоф. д/р-ра для в/м введ.) 279, *415*
КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ (лиоф. д/р-ра для в/м введ.) 280, *415*
ЛЕВЕТИНОЛ® (табл. п.п.о.) 298, *308*
МЕМАНТИНОЛ® (табл. п.п.о.) 337
РЕКОГНАН® (р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь) 466, *628*

Гедеон Рихтер (Венгрия)

1103, Венгрия, Будапешт, ул. Дёмрёи 19-21
тел.: (361) 431-40-00
факс: (361) 260-66-50

В России:
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 8
тел.: (495) 987-15-55
факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru
www.g-richter.ru

АЭРТАЛ® (крем д/наружн. прим.; пор. д/сусп. для приема внутрь; табл. п.п.о.) 74
КАВИНТОН® ФОРТЕ (табл.) *158*, 236
МИДОКАЛМ® (табл. п.п.о.) 342, *576*
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР (капс.) 421
ТЕБАНТИН® (капс.) *163*, 548

Кревель Мойзельбах ГмбХ (Германия)

Krewelstrasse 2, D-53783 Eitorf
В России:
125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, 25, стр. 1, этаж 5
тел.: (499) 250-30-00

ВАЛОКОРДИН® (капли для приема внутрь) 108, *609*
ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН (капли для приема внутрь) 110, *220*

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

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120
(капс.) 95, *167*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ
(капс.) 98, *167*
ЗИЛТ® (табл. п.п.о.) 223, *248*
ЛОРИСТА® (табл. п.п.о.) 317
НАЛГЕЗИН (табл. п.п.о.) 344, *353*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ
(табл. п.п.о.) 349, *353*
ПЕРИНЕВА® (табл.) *400*, 401
РОКСЕРА® (табл. п.п.о.) *491*, 512

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 Франции, 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.

ВАЛЬДОКСАН®
(табл. п.п.о.) *37*, 122
ПРЕСТАРИУМ® А (табл.
дисперг. в полости рта;
табл. п.п.о.) *400*, 430
ПРОНОРАН® (табл.
с контролир. высвоб. п.о.) *415*, 459

OlainFarm

Олайнфарм (Латвия)

В России:
Представительство АО «Олайнфарм»
115193, Москва,
ул. 7-я Кожуховская, 20
тел./факс: (495) 679-07-83
www.olainfarm.ru

АДАПТОЛ (табл.) 37, *571*
НЕЙРОМИДИН® (р-р
для в/м и п/к введ.; табл.) *236*, 358
НООФЕН® (капс.) *61*, 382

ОРГАНИКА

Органика (Россия)

654034, г. Новокузнецк
Кемеровской обл., шоссе Кузнецкое, 3
тел.: (3843) 37-05-75, 37-24-94,
37-46-40
тел./факс: (3843) 37-24-96,
37-16-07, 37-05-40
e-mail: inform@organica.su
www.organica-nk.ru

РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА
(табл. п.п.о.) 469
ТИАПРИД (р-р для в/в
и в/м введ.; табл.) 571

Отисифарм ПАО (Россия)

АСКОФЕН-П® (табл.) 61, *74*
АФОБАЗОЛ® (табл.) 71, *598*
НЕКСТ® (табл. п.п.о.) *235*, 361
НООПЕПТ® (табл.) 380

Интеллект на защите здоровья
полисан

ПОЛИСАН (Россия)

119119, Санкт-Петербург,
Лиговский пр., 112
тел.: (812) 710-82-24
факс: (812) 710-82-25
e-mail: sales@polysan.ru,
info@polysan.ru
www.polysan.ru

ЦИТОФЛАВИН® (р-р для
в/в введ.; табл. п.о. раствор./кишечн.) *236*, 628

SANOFI

САНОФИ-АВЕНТИС

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

В России:
125009, Москва,
ул. Тверская, 22
тел.: +7 (495) 721-14-00
факс: +7 (495) 721-14-11
www.sanofi-aventis.ru

ВИТАМИН Е ЗЕНТИВА
(капс.) *160*, 161

ДЕПАКИН® (лиоф. д/р-ра для в/в введ.) *131*, 171
ДЕПАКИН® ХРОНО (табл. п.о. пролонг.) *131*, 185
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™ (гран. пролонг. д/приема внутрь) *131*, 200
ДОНОРМИЛ® (табл. п.п.о.) *220*, 221
КОПЛАВИКС® (табл. п.п.о.) *74*, 260
МАГНЕ В6® (р-р для приема внутрь; табл. п.о.) 322
МАГНЕ В6® ФОРТЕ (табл. п.п.о.) 327
НО-ШПА® (р-р для в/в и в/м введ.; табл.) *223*, 370
ТРЕНТАЛ® 400 (табл. п.п.о. пролонг.) *400*, 594

Пфайзер ООО

ЧАМПИКС® (табл. п.п.о.; табл. п.п.о./комплект) *131*, 634
ЭЛИКВИС® (табл. п.п.о.) *61*, 673

SANDOZ
a Novartis company

Сандоз ЗАО (Россия)

Представительство в России ЗАО «Сандоз»
125315, Москва, Ленинградский просп., 72, стр. 3
тел.: (495) 660-75-09
факс: (495) 660-75-10
e-mail: Sandoz.Russia@sandoz.com

ПЕРСЕН® (табл. п.о.) 411
ПЕРСЕН® НОЧЬ (капс.) 413

Северная звезда (Россия)

РОЗУВАСТАТИН-СЗ (табл. п.п.о.) 491

sopharma® PHARMACEUTICALS

Софарма АО (Болгария)

Болгария, г. София
ул. Илиенское шоссе, 16
В России:
109429, Москва, МКАД 14-й км, 10
тел.: (495) 786-22-26

НИВАЛИН® (р-р д/ин.) *163*, 366
ТАБЕКС® (табл. п.п.о.) 546, *628*

Takeda

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.) 45
ВАРФАРИН НИКОМЕД (табл.) 131
ФЕНДИВИЯ™ (ТДТС) 598, *609*
ЦЕРАКСОН® (р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь) 617, *628*

ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ

Татхимфармпрепараты (Россия)

Россия, 420091, г. Казань,
ул. Беломорская, 260
тел.: (843) 526-97-05
факс: (843) 526-97-07

e-mail: marketing@tatpharm.ru
www.tatpharm.ru

ДИМЕФОСФОН® (р-р для приема внутрь и наружн. прим.) 217
МЕБИКАР (табл.) 330, *571*

Тева (Израиль)

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

АЗИЛЕКТ (табл.) 39, *463*
КАТАДОЛОН® (капс.) 238, *609*
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ (табл. пролонг.) 243, *609*
ЛЕВОДОПА/БЕНСЕРАЗИД-ТЕВА (табл.) 308
НООДЖЕРОН (табл. п.п.о.) *337*, 377
ПРАМИПЕКСОЛ-ТЕВА (табл.) 415
ТЕВАСТОР® (табл. п.п.о.) *491*, 555

Фарм-Синтез ЗАО (Россия)

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

ЦЕЛЛЕКС® (р-р для п/к введ.) 611

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.) 87
ВАЛОГАРД (табл. п.п.о.) 100
ВЕСТИНОРМ-НЕО (табл.) *87*, 155
ВИТАКСОН® (р-р для в/м введ.) 158, *415*
КОРВАЛОЛ ФОРТЕ (табл.) 276, *344*
ЛИРА (р-р для в/в и в/м введ.) 314, *628*
НЕЙРОЛИПОН (капс.; конц. для р-ра д/инф.) 353, *576*

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.) 252
КОМБИЛИПЕН ТАБС (табл. п.п.о.) 254
КОНВАЛИС (капс.) *163*, 256
ОКТОЛИПЕН® (капс.; табл. п.п.о.) 385, *576*

Х. Лундбек АО (Дания)

СЕЛИНКРО (табл. п.п.о.) *353*, 525

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

ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ (крем д/наружн. прим.) *167*, 610

ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ (Австрия)

ЦЕРЕБРОЛИЗИН® (р-р д/ин.) 622

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-исследовательские 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 продуктовом 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.

АЛЗЕПИЛ® (табл. п.п.о.) 57, *221*
ВЕЛАКСИН® (капс. пролонг.; табл.) 139, *152*
ГАЛИДОР® (р-р для в/в и в/м введ.; табл.) *83*, 164
ГРАНДАКСИН® (табл.) 167, *589*
РОЗУЛИП® (табл. п.п.о.) *491*, 503
СПИТОМИН® (табл.) *100*, 536
ЭГИЛОК® (табл.) *342*, 644
ЭГИЛОК® С (табл. п.п.о. пролонг.) *342*, 652
ЭГИТРОМБ® (табл. п.п.о.) *248*, 660
ЭГОЛАНЗА® (табл. п.п.о.) *388*, 665

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данном перечне в алфавитном порядке представлены торговые названия препаратов, вошедшие в выпуск **Доктор. Неврология и психиатрия** 2016.

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

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 также указывается номер страницы соответствующего описания в Главе 2.

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

АДАПТОЛ: табл. (***Тетраметилтетраазабициклооктандион***) *(Олайнфарм)* 37, *571*

АЗИЛЕКТ: табл. (***Разагилин****) *(Teva)* 39, *463*

АКОРТА: табл. п.п.о. (***Розувастатин****, см. РОЗИСТАРК®, РОЗУВАСТАТИН-СЗ, РОЗУЛИП®, РОКСЕРА®, ТЕВАСТОР®) 478,491, 503, 512, 555

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин., р-р д/инф., табл. п.о. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 45, 49

АЛЕНТАЛЬ®: табл. п.п.о. (***Ацеклофенак****) *(ВЕРТЕКС)* 51, *74*

АЛЗЕПИЛ®: табл. п.п.о. (***Донепезил****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 57, *221*

АСКОФЕН-П®: табл. (***Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол****) *(Отисифарм ПАО)* 61, *74*

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 64, *74*

АФОБАЗОЛ®: табл. (***Фабомотизол****) *(Отисифарм ПАО)* 71, *598*

АЭРТАЛ®: крем д/наружн. прим., пор. д/сусп. для приема внутрь, табл. п.п.о. (***Ацеклофенак****) *(Gedeon Richter)* 74, 76

БЕРЛИТИОН® 600: конц. для р-ра д/инф. (***Тиоктовая кислота***, см. НЕЙРОЛИПОН, ОКТОЛИПЕН®) 353, 385

БЕРЛИТИОН® 300: табл. п.п.о. (***Тиоктовая кислота***, см. ОКТОЛИПЕН®) 385

БЕРОККА® ПЛЮС: табл. п.п.о., табл. шип. (***Поливитамины + Минералы***) *(Bayer Consumer Care AG)* 83, *415*

БЕТАСПАН® ДЕПО: сусп. д/ин. (***Бетаметазон****) *(Фармак ПАО)* 87

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. (***Гинкго двулопастного листьев экстракт***) *(KRKA)* 95, *167*

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. (***Гинкго двулопастного листьев экстракт***) *(KRKA)* 98, *167*

БИО-МАКС: табл. п.о. (***Поливитамины + Минералы***, см. БЕРОККА® ПЛЮС, СУПРАДИН®) 83, 542

БЛОКТРАН®: табл. п.п.о. (***Лозартан****, см. ЛОРИСТА®) 317

ВАЗОКАРДИН: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 644

ВАЛВИР: табл. п.п.о. (***Валацикловир****, см. ВАЛОГАРД, ВАЛЦИКОН®) 100, 115

ВАЛОГАРД: табл. п.п.о. (***Валацикловир****) *(Фармак ПАО)* 100

ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь (***Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат + Мятное масло + Хмелевое масло***) *(Krewel Meuselbach GmbH)*.... ... 108, *609*

ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН: капли для приема внутрь (***Доксиламин****) *(Krewel Meuselbach GmbH)*..... ... 110, *220*

ВАЛЦИКОН®: табл. п.п.о. (***Валацикловир****) *(ВЕРТЕКС)* *100*, 115

ВАЛЬДОКСАН®: табл. п.п.о. (***Агомелатин****) *(Les Laboratoires Servier)* *37*, 122

ВАРФАРИН: табл. (***Варфарин****, см. ВАРФАРИН НИКОМЕД)... 131

ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. (***Варфарин****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*... 131

ВЕЛАКСИН®: капс. пролонг., табл. (***Венлафаксин****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... .. 139,146, *152*

ВЕРТИГОХЕЛЬ®: капли д/приема внутрь гомеопат., табл. д/рассас. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)*..... 153

ВЕСТИНОРМ-НЕО: табл. (***Betагистин****) *(Фармак ПАО)* *87*, 155

ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. (***Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин + [Лидокаин]****) *(Фармак ПАО)* 158, *415*

ВИТАМИН Е ЗЕНТИВА: капс. (***Витамин Е***) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... ... *160*, 161

ВИТРУМ®: табл. п.п.о. (***Поливитамины + Минералы***, см. БЕРОККА® ПЛЮС) 83

ГАБАПЕНТИН: капс. (***Габапентин****, см. КОНВАЛИС, ТЕБАНТИН®) 256, 548

ГАЛИДОР®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Бенциклан****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... *83*, 164

ГИНКГО БИЛОБА: капс. (***Гинкго двулопастного листьев экстракт***, см. БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, БИЛОБИЛ® ФОРТЕ) 95, 98

ГРАНДАКСИН®: табл. (***Тофизопам****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... ... 167, *589*

ДЕПАКИН® ХРОНО: табл. п.о. пролонг. (***Вальпроевая кислота****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... ... *131*, 185

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™: гран. пролонг. д/приема внутрь (***Вальпроевая кислота****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... ... *131*, 200

ДЕПАКИН®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Вальпроевая кислота****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... ... *131*, 171

ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. (***Диметилоксобутилфосфонилдиметилат***) *(Татхимфармпрепараты)* 217

ДИМЕФОСФОН®: конц. д/р-ра для в/в введ. (***Диметилоксобутилфосфонилдиметилат***)

ДИПРОСПАН®: сусп. д/ин. (***Бетаметазон****, см. БЕТАСПАН® ДЕПО)..... 87

ДОНОРМИЛ®: табл. п.п.о. (***Доксиламин****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*..... ... *220*, 221

ДРОТАВЕРИН: р-р для в/в и в/м введ. (***Дротаверин****, см. НО-ШПА®)..... 370

ДЮРОГЕЗИК®: ТДТС (***Фентанил****, см. ФЕНДИВИЯ™) 598

ЗИЛТ®: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****) *(KRKA)* 223, *248*

КАВИНТОН® ФОРТЕ: табл. (***Винпоцетин****) *(Gedeon Richter)*.. ... *158*, 236

КАТАДОЛОН®: капс. (***Флупиртин****) *(Teva)* 238, *609*

КАТАДОЛОН® ФОРТЕ: табл. пролонг. (***Флупиртин****) *(Teva)*.. ... 243, *609*

КЛОПИДОГРЕЛ: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****, см. ЗИЛТ®, ЭГИТРОМБ®)..... ... 223, 660

КОКАРНИТ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(World Medicine Limited)* 248

КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. *(Фармстандарт ОАО)* 252

КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*..... 254

КОМПЛИВИТ®: табл. п.о. (***Поливитамины + Минералы***, см. БЕРОККА® ПЛЮС, СУПРАДИН®) 83, 542

КОНВАЛИС: капс. (***Габапентин****) *(Фармстандарт ОАО)* *163*, 256

КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о. (***Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* *74*, 260

КОРВАЛОЛ: табл. (***Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал+ Этилбромизовалерианат****, см. КОРВАЛОЛ ФОРТЕ) 276

КОРВАЛОЛ ФОРТЕ: табл. (***Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал+ Этилбромизовалерианат****) *(Фармак ПАО)* 276, *344*

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. (***Полипептиды коры головного мозга скота***) *(ГЕРОФАРМ)* 279, *415*

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. (***Полипептиды коры головного мозга скота***) *(ГЕРОФАРМ)* 280, *415*

КСАРЕЛТО®: табл. п.п.о. (***Ривароксабан****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 282, *469*

ЛЕВЕТИНОЛ®: табл. п.п.о. (***Левитирацетам****) *(ГЕРОФАРМ)* 298, *308*

ЛЕВОДОПА/БЕНСЕРАЗИД-ТЕВА: табл. (***Леводопа + Бенсеразид****) *(Teva)* 308

ЛИРА: р-р для в/в и в/м введ. (***Цитиколин****) *(Фармак ПАО)* 314, *628*

ЛОЗАРТАН: табл. п.п.о. (***Лозартан****, см. ЛОРИСТА®) 317

ЛОПИРЕЛ: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****, см. ЗИЛТ®, ЭГИТРОМБ®) 223, 660

ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. (***Лозартан****) *(KRKA)* 317

МАГНЕ В6®: р-р для приема внутрь, табл. п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 322, 325

МАГНЕ В6® ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 327

МЕБИКАР: табл. (***Тетраметилтетраазабициклооктандион***) *(Татхимфармпрепараты)* 330, *571*

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.п.о. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***) *(Векторфарм ООО)* 331,334, *687*

МЕКСИДОЛ®: табл. п.о. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***)

МЕКСИДОЛ® РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 5%: р-р для в/в и в/м введ. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***, см. МЕКСИДОЛ®) 331

МЕМАНТИНОЛ®: табл. п.п.о. (***Мемантин****) *(ГЕРОФАРМ)* 337

МЕТОПРОЛОЛ: табл. (***Метопролол****, см. ЭГИЛОК®) 644

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. (***Толперизон****) *(Gedeon Richter)* 342, *576*

МУЛЬТИ-ТАБС® КЛАССИК: табл. п.п.о. (***Поливитамины + Минералы***, см. БЕРОККА® ПЛЮС). 83

МУЛЬТИМАКС®: табл. п.о. (***Поливитамины + Минералы***, см. БЕРОККА® ПЛЮС, СУПРАДИН®) 83, 542

НАЛГЕЗИН: табл. п.п.о. (***Напроксен****) *(KRKA)* 344, *353*

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ: табл. п.п.о. (***Напроксен****) *(KRKA)* 349, *353*

НЕЙРОЛИПОН: капс., конц. для р-ра д/инф. (***Тиоктовая кислота***) *(Фармак ПАО)* 353,355, *576*

НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ., табл. (***Ипидакрин****) *(Олайнфарм)* *236*, 358

НЕЙРОНТИН®: капс. (***Габапентин****, см. КОНВАЛИС, ТЕБАНТИН®) 256, 548

НЕКСТ®: табл. п.п.о. (***Ибупрофен + Парацетамол****) *(Отисифарм ПАО)* *235*, 361

НЕРВОХЕЛЬ®: табл. подъязычн. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* 365

НИВАЛИН®: р-р д/ин. (***Галантамин****) *(Sopharma AD)* *163*, 366

НО-ШПА®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Дротаверин****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* *223*,370, 374

НООДЖЕРОН: табл. п.п.о. (***Мемантин****) *(Teva)* *337*, 377

НООПЕПТ®: табл. *(Отисифарм ПАО)*. 380

НООФЕН®: капс. (***Аминофенил-масляная кислота***) *(Олайнфарм)*. *61*, 382

ОКТОЛИПЕН®: капс., табл. п.п.о. (***Тиоктовая кислота***) *(Фармстандарт ОАО)*. 385, *576*

ОЛАНЗАПИН: табл. (***Оланзапин****) *(АЛСИ Фарма)*. 388

ОЛИГОВИТ®: табл. п.о. (***Поливитамины + Минералы***, см. БЕРОККА® ПЛЮС, СУПРАДИН®). 83, 542

ПАРНАВЕЛ: табл. (***Периндоприл****, см. ПЕРИНЕВА®) 401

ПЕРИНДОПРИЛ: табл., табл. п.п.о. (***Периндоприл****, см. ПЕРИНЕВА®). 401

ПЕРИНЕВА®: табл. (***Периндоприл****) *(KRKA)*. *400*, 401

ПЕРСЕН®: табл. п.о. *(Сандоз ЗАО)*. 411

ПЕРСЕН® НОЧЬ: капс. *(Сандоз ЗАО)*. 413

ПРАМИПЕКСОЛ-ТЕВА: табл. (***Прамипексол****) *(Teva)*. 415

ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР: капс. (***Прегабалин****) *(Gedeon Richter)*. 421

ПРЕСТАРИУМ® А: табл. дисперг. в полости рта, табл. п.п.о. (***Периндоприл****) *(Les Laboratoires Servier)*. *400*,430, 444

ПРОНОРАН®: табл. с контролир. высвоб. п.о. (***Пирибедил****) *(Les Laboratoires Servier)*. *415*, 459

РЕКОГНАН®: р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь (***Цитиколин****) *(ГЕРОФАРМ)*. 463,466, *628*

РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. (***Рисперидон****) *(Органика)*. 469

РОЗИСТАРК®: табл. п.п.о. (***Розувастатин****) *(BELUPO d.d.)*. . . . 478, *491*

РОЗУВАСТАТИН-СЗ: табл. п.п.о. (***Розувастатин****) *(Северная звезда)*. 491

РОЗУЛИП®: табл. п.п.о. (***Розувастатин****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. *491*, 503

РОКСЕРА®: табл. п.п.о. (***Розувастатин****) *(KRKA)*. *491*, 512

СЕЛИНКРО: табл. п.п.о. (***Налмефен***) *(H. Lundbeck A/S)*. *353*, 525

СПАСКУПРЕЛЬ®: табл. подъязычн. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)*. 535

СПИТОМИН®: табл. (***Буспирон****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. *100*, 536

СУПРАДИН®: табл. п.о., табл. шип. (***Поливитамины + Минералы***) *(Bayer Consumer Care AG)*. *415*, 542

ТАБЕКС®: табл. п.п.о. (***Цитизин***) *(Sopharma AD)*. 546, *628*

ТЕБАНТИН®: капс. (***Габапентин****) *(Gedeon Richter)*. *163*, 548

ТЕВАСТОР®: табл. п.п.о. (***Розувастатин****) *(Teva)*. *491*, 555

ТЕРАФЛЕКС АДВАНС: капс. (***Глюкозамин + Ибупрофен + Хондроитина сульфат****) *(Bayer Consumer Care AG)*. *167*, 566

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Тиаприд****) *(Органика)*. 571

ТИОГАММА®: капс. (***Тиоктовая кислота***, см. НЕЙРОЛИПОН, ОКТОЛИПЕН®). 353, 385

ТИОКТАЦИД® БВ: табл. п.п.о. (***Тиоктовая кислота***, см. ОКТОЛИПЕН®). 385

ТОПИРАМАТ: табл. п.п.о. (***Топирамат****) *(АЛСИ Фарма)*. 576

ТРАУМЕЛЬ С®: капли д/приема внутрь гомеопат., мазь д/наружн. прим. гомеопат., р-р для в/м и околосуст. введ. гомеопат., табл. д/рассас. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)*. 589

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. (***Пентоксифиллин****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. *400*, 594

ФЕНДИВИЯ™: ТДТС (***Фентанил****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*. 598, *609*

ФЛОСТЕРОН: сусп. д/ин. (***Бетаметазон****, см. БЕТАСПАН® ДЕПО). 87

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА: табл.

ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ: крем д/наружн. прим. (***Глюкозамин****) *(STADA CIS)* ... *167*, 610

ЦЕЛЛЕКС®: р-р для п/к введ. *(Фарм-Синтез ЗАО)* ... 611

ЦЕЛЬ® Т: мазь д/наружн. прим. гомеопат., р-р для в/м введ. гомеопат., табл. д/рассас. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* ... 613

ЦЕНТРУМ®: табл. п.о. (***Поливитамины + Минералы***, см. БЕРОККА® ПЛЮС, СУПРАДИН®) ... 83, 542

ЦЕНТРУМ® СИЛЬВЕР: табл. п.о. (***Поливитамины + Минералы***, см. БЕРОККА® ПЛЮС, СУПРАДИН®) ... 83, 542

ЦЕРАКСОН®: р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь (***Цитиколин****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* ... 617, *628*

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. (***Церебролизин***) *(EVER Neuro Pharma GmbH)* ... 622

ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н: р-р д/ин. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* ... 626

ЦЕРЕКАРД: р-р для в/в и в/м введ. (***Этилметилгидроксипиридина сукцинат***, см. МЕКСИДОЛ®) ... 331

ЦИТОФЛАВИН®: р-р для в/в введ., табл. п.о. раствор./кишечн. (***Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота****) *(ПОЛИСАН)* ... *236*,628, 632

ЦИТРАМОН П: табл. (***Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол****, см. АСКОФЕН-П®) ... 61

ЧАМПИКС®: табл. п.п.о., табл. п.п.о./комплект (***Варениклин****) *(Пфайзер ООО)* ... *131*, 634

ЭГИЛОК®: табл. (***Метопролол****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* ... *342*, 644

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. (***Метопролол****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* ... *342*, 652

ЭГИТРОМБ®: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* ... *248*, 660

ЭГОЛАНЗА®: табл. п.п.о. (***Оланзапин****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* ... *388*, 665

ЭКСЕДРИН®: табл. (***Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол****, см. АСКОФЕН-П®) ... 61

ЭЛИКВИС®: табл. п.п.о. (***Апиксабан****) *(Пфайзер ООО)* ... *61*, 673

УКАЗАТЕЛЬ СИНОНИМОВ

Указатель синонимов — уникальный помощник врачей, фармацевтов, провизоров и других специалистов в области здравоохранения, существенно облегчающий поиск и альтернативную замену ЛС — содержит расположенные в алфавитном порядке названия действующих веществ или их комбинаций, под каждым из которых размещены торговые названия синонимов с указанием лекарственной формы и индекса информационного спроса (Индекс Вышковского®, I_V) в ‰, по значению которого ранжируются препараты. 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 (препараты с разными торговыми названиями, содержащие одно и то же действующее вещество или их комбинацию), зарегистрированных в России и применяемых в неврологии и психиатрии. 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.

Агомелатин*
ВАЛЬДОКСАН® — табл. п.п.о. 0,55
Аминофенилмасляная кислота
НООФЕН® — капс. 0,44
Апиксабан*
ЭЛИКВИС® — табл. п.п.о. 0,38
Ацеклофенак*
АЭРТАЛ® — крем д/наружн. прим., пор. д/сусп. для приема внутрь, табл. п.п.о. 0,87
АЛЕНТАЛЬ® — табл. п.п.о. 0,03
Ацетилсалициловая кислота
АСПИРИН® КАРДИО — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,85
Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел*
КОПЛАВИКС® — табл. п.п.о. 0,12
Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол*
ЦИТРАМОН П — табл. 0,87
АСКОФЕН-П® — табл. 0,56
ЭКСЕДРИН® — табл. . . . 0,30

Бенциклан*
ГАЛИДОР® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,38
Betагистин*
ВЕСТИНОРМ-НЕО — табл. 0,01
Бетаметазон*
ДИПРОСПАН® — сусп. д/ин. 1,21
ФЛОСТЕРОН — сусп. д/ин. 0,09
БЕТАСПАН® ДЕПО — сусп. д/ин. 0,02
Буспирон*
СПИТОМИН® — табл. 0,24
Валацикловир*
ВАЛВИР — табл. п.п.о. 0,10
ВАЛЦИКОН® — табл. п.п.о. 0,04
ВАЛОГАРД — табл. п.п.о. 0,03
Вальпроевая кислота*
ДЕПАКИН® ХРОНО — табл. п.о. пролонг. 0,38
ДЕПАКИН® — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,37
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™ — гран. пролонг. д/приема внутрь . . . 0,21

Варениклин*
ЧАМПИКС® — табл. п.п.о., табл. п.п.о./комплект 0,37
Варфарин*
ВАРФАРИН НИКОМЕД — табл. 1,03
ВАРФАРИН — табл. 0,07
Венлафаксин*
ВЕЛАКСИН® — капс. пролонг., табл. 0,21
Винпоцетин*
КАВИНТОН® ФОРТЕ — табл. 1,01
Витамин Е
ВИТАМИН Е ЗЕНТИВА — капс. 0,18
Габапентин*
ТЕБАНТИН® — капс. . . . 0,28
КОНВАЛИС — капс. . . . 0,21
НЕЙРОНТИН® — капс. 0,12
ГАБАПЕНТИН — капс. 0,07
Галантамин*
НИВАЛИН® — р-р д/ин. 0,09
Гинкго двулопастного листьев экстракт
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ — капс. 0,37
ГИНКГО БИЛОБА — капс. 0,08

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120 — капс. 0,06

Глюкозамин + Ибупрофен + Хондроитина сульфат*

ТЕРАФЛЕКС АДВАНС — капс. 0,60

Глюкозамин*

ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ — крем д/наружн. прим. 0,07

Диметилоксобутилфосфонилдиметилат

ДИМЕФОСФОН® — конц. д/р-ра для в/в введ., р-р для приема внутрь и наружн. прим. 0,17

Доксиламин*

ДОНОРМИЛ® — табл. п.п.о. 1,41

ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН — капли для приема внутрь. 0,14

Донепезил*

АЛЗЕПИЛ® — табл. п.п.о. 0,11

Дротаверин*

НО-ШПА® — р-р для в/в и в/м введ., табл. . . . 2,79

ДРОТАВЕРИН — р-р для в/в и в/м введ. 0,45

Ибупрофен + Парацетамол*

НЕКСТ® — табл. п.п.о. . . . 0,14

Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота*

ЦИТОФЛАВИН® — р-р для в/в введ., табл. п.о. раствор./кишечн. . . . 1,53

Ипидакрин*

НЕЙРОМИДИН® — р-р для в/м и п/к введ., табл. 1,14

Клопидогрел*

ЗИЛТ® — табл. п.п.о. . . . 0,32

ЛОПИРЕЛ — табл. п.п.о. 0,14

КЛОПИДОГРЕЛ — табл. п.п.о. 0,06

ЭГИТРОМБ® — табл. п.п.о. 0,03

Леветирацетам*

ЛЕВЕТИНОЛ® — табл. п.п.о. 0,05

Леводопа + Бенсеразид*

ЛЕВОДОПА/БЕНСЕРАЗИД-ТЕВА — табл. 0,06

Лозартан*

ЛОРИСТА® — табл. п.п.о. 1,23

БЛОКТРАН® — табл. п.п.о. 0,10

ЛОЗАРТАН — табл. п.п.о. 0,06

Мемантин*

НООДЖЕРОН — табл. п.п.о. 0,09

МЕМАНТИНОЛ® — табл. п.п.о. 0,04

Метопролол*

ЭГИЛОК® — табл. 1,10

МЕТОПРОЛОЛ — табл. 0,32

ЭГИЛОК® С — табл. п.п.о. пролонг. 0,11

ВАЗОКАРДИН — табл. 0,09

Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал+ Этилбромизовалерианат*

КОРВАЛОЛ — табл. . . . 1,26

КОРВАЛОЛ ФОРТЕ — табл. 0,01

Налмефен

СЕЛИНКРО — табл. п.п.о. 0,11

Напроксен*

НАЛГЕЗИН — табл. п.п.о. 0,21

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ — табл. п.п.о. 0,13

Оланзапин*

ЭГОЛАНЗА® — табл. п.п.о. 0,04

ОЛАНЗАПИН — табл. 0,04

Пентоксифиллин*

ТРЕНТАЛ® 400 — табл. п.п.о. пролонг. 0,21

Периндоприл*

ПРЕСТАРИУМ® А — табл. дисперг. в полости рта, табл. п.п.о. 0,66

ПЕРИНЕВА® — табл. . . . 0,41

ПЕРИНДОПРИЛ — табл., табл. п.п.о. 0,09

ПАРНАВЕЛ — табл. . . . 0,05

Пирибедил*

ПРОНОРАН® — табл. с контролир. высвоб. п.о. 0,27

Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин + [Лидокаин]*

ВИТАКСОН® — р-р для в/м введ. 0,06

Поливитамины + Минералы

СУПРАДИН® — табл. п.о., табл. шип. 1,15

ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,97

ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ — табл. п.о. 0,90

БЕРОККА® ПЛЮС — табл. п.о., табл. п.п.о., табл. шип. 0,63

КОМПЛИВИТ® — табл. п.о. 0,37

БИО-МАКС — табл. п.о. 0,36

МУЛЬТИ-ТАБС® КЛАССИК — табл. п.п.о. 0,21

ВИТРУМ® — табл. п.п.о. 0,15

ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ — табл. п.п.о. 0,11

ЦЕНТРУМ® — табл. п.о. 0,10

ОЛИГОВИТ® — табл. п.о. 0,07

МУЛЬТИ-ТАБС® ПЕРИНАТАЛ — табл. п.п.о. 0,07

МУЛЬТИМАКС® — табл. п.о. 0,06

ЦЕНТРУМ® СИЛЬВЕР — табл. п.о. 0,05

Полипептиды коры головного мозга скота

КОРТЕКСИН® — лиоф. д/р-ра для в/м введ. 1,91

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ — лиоф. д/р-ра для в/м введ. 0,43

Прамипексол*

ПРАМИПЕКСОЛ-ТЕВА — табл. 0,04

Прегабалин*

ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР — капс. 0,57

Разагилин*
АЗИЛЕКТ — табл. 0,06
Ривароксабан*
КСАРЕЛТО® — табл. п.п.о. 1,40
Рисперидон*
РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА — табл. п.п.о. 0,05
Розувастатин*
РОКСЕРА® — табл. п.п.о. 0,32
РОЗУЛИП® — табл. п.п.о. 0,12
ТЕВАСТОР® — табл. п.п.о. 0,09
АКОРТА — табл. п.п.о. 0,06
РОЗИСТАРК® — табл. п.п.о. 0,03
РОЗУВАСТАТИН-СЗ — табл. п.п.о. . . . 0,02
Тетраметилтетраазабициклооктандион
АДАПТОЛ — табл. 1,62
МЕБИКАР — табл. 0,20
Тиаприд*
ТИАПРИД — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,08
Тиоктовая кислота
БЕРЛИТИОН® 300 — табл. п.п.о. 0,61
ОКТОЛИПЕН® — капс., табл. п.п.о. 0,53
ТИОГАММА® — капс. . . . 0,36
ТИОКТАЦИД® БВ — табл. п.п.о. 0,25
НЕЙРОЛИПОН — капс., конц. для р-ра д/инф. 0,07
БЕРЛИТИОН® 600 — конц. для р-ра д/инф. . . . 0,07
Толперизон*
МИДОКАЛМ® — табл. п.п.о. 3,27
Топирамат*
ТОПИРАМАТ — табл. п.п.о. 0,05
Тофизопам*
ГРАНДАКСИН® — табл. 2,36
Фабомотизол*
АФОБАЗОЛ® — табл. . . . 1,25
Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат + Мятное масло + Хмелевое масло
ВАЛОКОРДИН® — капли для приема внутрь 0,69
Фентанил*
ДЮРОГЕЗИК® — ТДТС 0,10
ФЕНДИВИЯ™ — ТДТС 0,06
Флупиртин*
КАТАДОЛОН® — капс. 0,97
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ — табл. пролонг. 0,17
Церебролизин
ЦЕРЕБРОЛИЗИН® — р-р д/ин. 1,49
Цитизин
ТАБЕКС® — табл. п.п.о. 1,06
Цитиколин*
ЦЕРАКСОН® — р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь . . . 1,73
ЛИРА — р-р для в/в и в/м введ. 0,04
РЕКОГНАН® — р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь . . . . —
Этилметилгидроксипиридина сукцинат
МЕКСИДОЛ® — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о., табл. п.п.о. 3,60
МЕКСИДОЛ® РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 5% — р-р для в/в и в/м введ. 0,72
ЦЕРЕКАРД — р-р для в/в и в/м введ. 0,09

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 ЛС, применяемых в неврологии и психиатрии (рубрики F00–F99 класса V Психические расстройства и расстройства поведения; G00–G99 класса VI Болезни нервной системы, а также некоторые рубрики класса IX — I60–I69 Цереброваскулярные болезни — и других классов). Последним уровнем является трехзначный по МКБ-10. Рядом с торговым названием ЛС приводятся его лекарственные формы и фирма-изготовитель. Все торговые названия имеют ссылку на страницу его описания.

КЛАСС V. F00-F99. Психические расстройства и расстройства поведения

F00-F09. Органические, включая симптоматические, психические расстройства

F00. Деменция при болезни Альцгеймера (G30+)

АЛЗЕПИЛ®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* ... 57

МЕМАНТИНОЛ®: табл. п.п.о. *(ГЕРОФАРМ)* ... 337

НООДЖЕРОН: табл. п.п.о. *(Teva)* ... 377

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* ... 622

F01. Сосудистая деменция

КАВИНТОН® ФОРТЕ: табл. *(Gedeon Richter)* ... 236

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* ... 622

F03. Деменция неуточненная

АКТОВЕГИН®: табл. п.о. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* ... 49

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* ... 571

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* ... 622

F06. Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (F06.6 Органическое эмоционально лабильное [астеническое] расстройство, F06.7 Легкое когнитивное расстройство)

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* ... 279

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* ... 280

ЛИРА: р-р для в/в и в/м введ. *(Фармак ПАО)* ... 314

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* ... 331

НООПЕПТ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* ... 380

НООФЕН®: капс. *(Олайнфарм)* ... 382

РЕКОГНАН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(ГЕРОФАРМ)* ... 463

ЦЕРАКСОН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* ... 617

F07. Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* ... 331

НООПЕПТ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* ... 380

F09. Органическое или симптоматическое психическое расстройство неуточненное

НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ.; табл. *(Олайнфарм)* ... 358

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* ... 571

F10-F19. Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ

F10. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя (F10.3 Абстинентное состояние, F10.1 Пагубное употребление алкоголя)

АФОБАЗОЛ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* ... 71

БЕРОККА® ПЛЮС: табл. п.п.о.; табл. шип. *(Bayer Consumer Care AG)* ... 83

ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* ... 167

МЕБИКАР: табл. *(Татхимфармпрепараты)* . . 330
МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* . . 331
НООФЕН®: капс. *(Олайнфарм)* . . 382
СЕЛИНКРО: табл. п.п.о. *(H. Lundbeck A/S)* . . 525
СУПРАДИН®: табл. п.о.; табл. шип. *(Bayer Consumer Care AG)* . . 542
ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* . . 571

F11. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* . . 571

F17. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением табака (F17.2 Никотиновая зависимость)

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* . . 37
АФОБАЗОЛ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* . . 71
МЕБИКАР: табл. *(Татхимфармпрепараты)* . . 330
ТАБЕКС®: табл. п.п.о. *(Sopharma AD)* . . 546
ЧАМПИКС®: табл. п.п.о.; табл. п.п.о./комплект *(Пфайзер ООО)* . . 634

F19. Психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ

МЕБИКАР: табл. *(Татхимфармпрепараты)* . . 330
РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. *(Органика)* . . 469

F20-F29. Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства

F20. Шизофрения

ОЛАНЗАПИН: табл. *(АЛСИ Фарма)* . . 388
РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. *(Органика)* . . 469
ЭГОЛАНЗА®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 665

F23. Острые и преходящие психотические расстройства (F23.9 Острое и преходящее психотическое расстройство неуточненное)

РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. *(Органика)* . . 469

F30-F39. Расстройства настроения [аффективные расстройства]

F30. Маниакальный эпизод

ОЛАНЗАПИН: табл. *(АЛСИ Фарма)* . . 388
ЭГОЛАНЗА®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 665

F31. Биполярное аффективное расстройство (F31.1 Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании без психотических симптомов)

ДЕПАКИН® ХРОНО: табл. п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . 185
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™: гран. пролонг. д/приема внутрь *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . 200
ОЛАНЗАПИН: табл. *(АЛСИ Фарма)* . . 388
РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. *(Органика)* . . 469
ЭГОЛАНЗА®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 665

F32. Депрессивный эпизод

ВАЛЬДОКСАН®: табл. п.п.о. *(Les Laboratoires Servier)* . . 122
ВЕЛАКСИН®: капс. пролонг.; табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 139
ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 167
ОЛАНЗАПИН: табл. *(АЛСИ Фарма)* . . 388
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* . . 622

F33. Рекуррентное депрессивное расстройство

ВАЛЬДОКСАН®: табл. п.п.о. *(Les Laboratoires Servier)* . . 122
ВЕЛАКСИН®: капс. пролонг.; табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 139
ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 167
ОЛАНЗАПИН: табл. *(АЛСИ Фарма)* . . 388
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* . . 622

F40-F48. Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства

F40. Фобические тревожные расстройства

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* . . 37
МЕБИКАР: табл. *(Татхимфармпрепараты)* . . 330

F41. Другие тревожные расстройства (F41.9 Тревожное расстройство неуточненное, F41.1 Генерализованное тревожное расстройство)

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* . . 37
АФОБАЗОЛ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* . . 71
ВЕЛАКСИН®: капс. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 139
ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 167
МЕБИКАР: табл. *(Татхимфармпрепараты)* . . 330

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* . . . 331

НООФЕН®: капс. *(Олайнфарм)* . . . 382

ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР: капс. *(Gedeon Richter)* . . . 421

F42. Обсессивно-компульсивное расстройство (F42.0 Преимущественно навязчивые мысли или размышления)

ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 167

F43. Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43.1 Посттравматическое стрессовое расстройство)

АФОБАЗОЛ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* . . . 71

ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 167

F45. Соматоформные расстройства

АФОБАЗОЛ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* . . . 71

МЕКСИДОЛ®: табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* . . . 334

F48. Другие невротические расстройства (F48.9 Невротическое расстройство неуточненное)

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* . . . 37

АФОБАЗОЛ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* . . . 71

ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* . . 108

ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 167

КОРВАЛОЛ ФОРТЕ: табл. *(Фармак ПАО)* . . . 276

МЕБИКАР: табл. *(Тамхимфармпрепараты)* . . . 330

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* . . . 331

НЕРВОХЕЛЬ®: табл. подъязычн. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* . . . 365

НООФЕН®: капс. *(Олайнфарм)* . . . 382

ЦИТОФЛАВИН®: табл. п.о. раствор./кишечн. *(ПОЛИСАН)* . . . 632

F60-F69. Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте

F60. Специфические расстройства личности

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* . . . 37

МЕБИКАР: табл. *(Тамхимфармпрепараты)* . . . 330

НООПЕПТ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* . . . 380

F70-F79. Умственная отсталость

F79. Умственная отсталость неуточненная

РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. *(Органика)* . . . 469

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* . . . 622

F80-F89. Расстройства психологического развития

F80. Специфические расстройства развития речи и языка

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* . . . 279

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* . . . 280

F81. Специфические расстройства развития учебных навыков

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* . . . 279

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* . . . 280

F82. Специфические расстройства развития моторной функции

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* . . . 571

F90-F98. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте

F90. Гиперкинетические расстройства (F90.0 Нарушение активности и внимания)

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)* . . . 95

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* . . . 98

НООПЕПТ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* . . . 380

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* . . . 571

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . . 594

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* . . . 622

ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н: р-р д/ин. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* . . . 626

F91. Расстройства поведения

ЛИРА: р-р для в/в и в/м введ. *(Фармак ПАО)* . . . 314

РЕКОГНАН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(ГЕРОФАРМ)* . . . 463

РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. *(Органика)* . . . 469

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* . . . 571

ЦЕРАКСОН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* . . . 617

F95. Тики (F95.9 Тики неуточненные)

НООФЕН®: капс. *(Олайнфарм)*. 382

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)*. 571

F98. Другие эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте (F98.0 Энурез неорганической природы)

НООФЕН®: капс. *(Олайнфарм)*. 382

КЛАСС VI. G00-G99. Болезни нервной системы

G00-G09. Воспалительные болезни центральной нервной системы

G04. Энцефалит, миелит и энцефаломиелит (G04.8 Другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит)

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)*. 279

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* . . 280

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* . . 342

НИВАЛИН®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)* 366

G10-G13. Системные атрофии, поражающие преимущественно центральную нервную систему

G12. Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы (G12.2 Болезнь двигательного нейрона)

ВИТАМИН Е ЗЕНТИВА: капс. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 161

НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ.; табл. *(Олайнфарм)*. 358

НИВАЛИН®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)* 366

G20-G26. Экстрапирамидные и другие двигательные нарушения

G20. Болезнь Паркинсона

АЗИЛЕКТ: табл. *(Teva)* . . . 39

ЛЕВОДОПА/БЕНСЕРАЗИД-ТЕВА: табл. *(Teva)* 308

ПРАМИПЕКСОЛ-ТЕВА: табл. *(Teva)*. 415

ПРОНОРАН®: табл. с контролир. высвоб. п.о. *(Les Laboratoires Servier)*. 459

G21. Вторичный паркинсонизм

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)*. 571

G24. Дистония

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* . . 342

G25. Другие экстрапирамидные и двигательные нарушения (G25.3 Миоклонус, G25.9 Экстрапирамидное и двигательное расстройство неуточненное)

ДЕПАКИН® ХРОНО: табл. п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. . . 185

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™: гран. пролонг. д/приема внутрь *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. . . 200

ДЕПАКИН®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. 171

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* . . 342

СПАСКУПРЕЛЬ®: табл. подъязычн. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* 535

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)*. 571

G30-G32. Другие дегенеративные болезни нервной системы

G30. Болезнь Альцгеймера

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* 622

G35-G37. Демиелинизирующие болезни центральной нервной системы

G35. Рассеянный склероз

ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* 217

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* . . 342

G37. Другие демиелинизирующие болезни центральной нервной системы (G37.9 Демиелинизирующая болезнь центральной нервной системы неуточненная)

НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ.; табл. *(Олайнфарм)*. 358

G40-G47. Эпизодические и пароксизмальные расстройства

G40. Эпилепсия (G40.9 Эпилепсия неуточненная, G40.2 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками, G40.0 Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом)

ДЕПАКИН® ХРОНО: табл. п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. . . 185

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™: гран. пролонг. д/приема внутрь *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. . . . 200

ДЕПАКИН®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 171

КОНВАЛИС: капс. *(Фармстандарт ОАО)* 256

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 279

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 280

ЛЕВЕТИНОЛ®: табл. п.п.о. *(ГЕРОФАРМ)* 298

ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР: капс. *(Gedeon Richter)* 421

ТЕБАНТИН®: капс. *(Gedeon Richter)* 548

ТОПИРАМАТ: табл. п.п.о. *(АЛСИ Фарма)* 576

G43. Мигрень

АСКОФЕН-П®: табл. *(Отисифарм ПАО)* 61

ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* 217

НАЛГЕЗИН: табл. п.п.о. *(KRKA)* 344

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(KRKA)*. 349

НЕКСТ®: табл. п.п.о. *(Отисифарм ПАО)* 361

ТОПИРАМАТ: табл. п.п.о. *(АЛСИ Фарма)* 576

ЭГИЛОК®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 644

ЭГИЛОК® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. 652

G44. Другие синдромы головной боли (G44.1 Сосудистая головная боль, не классифицированная в других рубриках, G44.2 Головная боль напряженного типа)

НО-ШПА®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. . . . 370

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)*. 571

G45. Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы [атаки] и родственные синдромы

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 64

ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*. 131

ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* 217

КАВИНТОН® ФОРТЕ: табл. *(Gedeon Richter)* . . . 236

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)*. 331

ПРЕСТАРИУМ® А: табл. дисперг. в полости рта; табл. п.п.о. *(Les Laboratoires Servier)* 430

ЦИТОФЛАВИН®: р-р для в/в введ. *(ПОЛИСАН)* 628

G46. Сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных болезнях

КАВИНТОН® ФОРТЕ: табл. *(Gedeon Richter)* . . . 236

G47. Расстройства сна (G47.0 Нарушения засыпания и поддержания сна [бессонница], G47.8 Другие нарушения сна)

АФОБАЗОЛ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* 71

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)*. 95

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* 98

ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* 108

ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* 110

ДОНОРМИЛ®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. 221

КОРВАЛОЛ ФОРТЕ: табл. *(Фармак ПАО)* . . . 276

МАГНЕ В6®: р-р для приема внутрь; табл. п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 322

МАГНЕ В6® ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 327

НЕРВОХЕЛЬ®: табл. подъязычн. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* 365

НООФЕН®: капс. *(Олайнфарм)*. 382

ПЕРСЕН®: табл. п.о. *(Сандоз ЗАО)* 411

ПЕРСЕН® НОЧЬ: капс. *(Сандоз ЗАО)* 413

G50-G59. Поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений

G50. Поражения тройничного нерва (G50.0 Невралгия тройничного нерва)

ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. *(Фармак ПАО)*. 158

КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. *(Фармстандарт ОАО)*. 252

КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*. 254

G51. Поражения лицевого нерва

ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. *(Фармак ПАО)*. 158

КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..252
КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..254

G53. Поражения черепных нервов при болезнях, классифицированных в других рубриках (G53.0 Невралгия после опоясывающего лишая (B02.2+))

ВАЛОГАРД: табл. п.п.о. *(Фармак ПАО)*..... ..100
ВАЛИКОН®: табл. п.п.о. *(ВЕРТЕКС)*..... ..115

G54. Поражения нервных корешков и сплетений (G54.0 Поражения плечевого сплетения, G54.1 Поражения пояснично-крестцового сплетения, G54.6 Синдром фантома конечности с болью)

ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. *(Фармак ПАО)*..... ..158
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ: табл. пролонг. *(Тева)*... ..243
КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..252
КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..254
НИВАЛИН®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)*..... ..366
ФЕНДИВИЯ™: ТДТС *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*..... ..598

G58. Другие мононевропатии (G58.0 Межреберная невропатия, G58.9 Мононевропатия неуточненная)

ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. *(Фармак ПАО)*..... ..158
КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..252
КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..254
НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ.; табл. *(Олайнфарм)*..... ..358
ТЕБАНТИН®: капс. *(Gedeon Richter)*..... ..548
ФЕНДИВИЯ™: ТДТС *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*..... ..598

G60-G64. Полинейропатии и другие поражения периферической нервной системы

G61. Воспалительная полинейропатия

НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ.; табл. *(Олайнфарм)*..... ..358

G62. Другие полинейропатии (G62.1 Алкогольная полинейропатия, G62.9 Полинейропатия неуточненная)

ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. *(Фармак ПАО)*..... ..158
КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..252
КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..254
КОНВАЛИС: капс. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..256
НЕЙРОЛИПОН: капс.; конц. для р-ра д/инф. *(Фармак ПАО)*..... ..353
НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ.; табл. *(Олайнфарм)*..... ..358
НИВАЛИН®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)*..... ..366
ОКТОЛИПЕН®: капс.; табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..385

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. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*..... ...45
ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. *(Фармак ПАО)*..... ..158
КОКАРНИТ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(World Medicine Limited)*..... ..248
КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..252
КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..254
НЕЙРОЛИПОН: капс.; конц. для р-ра д/инф. *(Фармак ПАО)*..... ..353
НИВАЛИН®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)*..... ..366
ОКТОЛИПЕН®: капс.; табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*..... ..385

G70-G73. Болезни нервно-мышечного синапса и мышц

G70. Myasthenia gravis и другие нарушения нервно-мышечного синапса (G70.0 Myasthenia gravis [тяжелая миастения])

ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... ..167
НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ.; табл. *(Олайнфарм)*..... ..358
НИВАЛИН®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)*..... ..366

G71. Первичные поражения мышц (G71.0 Мышечная дистрофия)

ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*..... ..167

G72. Другие миопатии (G72.9 Миопатия неуточненная)

ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 167

НИВАЛИН®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)* 366

G80-G83. Церебральный паралич и другие паралитические синдромы

G80. Детский церебральный паралич (G80.0 Спастический церебральный паралич)

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 279

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 280

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* . . . 342

НИВАЛИН®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)* 366

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* 571

G90-G99. Другие нарушения нервной системы

G90. Расстройства вегетативной [автономной] нервной системы

АФОБАЗОЛ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* 71

ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* 108

ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 167

ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* 217

КОРВАЛОЛ ФОРТЕ: табл. *(Фармак ПАО)* 276

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* 331

G92. Токсическая энцефалопатия

МЕКСИДОЛ®: табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* 334

НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ.; табл. *(Олайнфарм)* 358

ЦИТОФЛАВИН®: р-р для в/в введ. *(ПОЛИСАН)* 628

G93. Другие поражения головного мозга (G93.4 Энцефалопатия неуточненная)

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)* 95

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* 98

КАВИНТОН® ФОРТЕ: табл. *(Gedeon Richter)* . . . 236

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 279

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 280

МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* 331

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* . . . 342

НООПЕПТ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* 380

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* 622

ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н: р-р д/ин. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* 626

ЦИТОФЛАВИН®: р-р для в/в введ. *(ПОЛИСАН)* 628

G96. Другие нарушения центральной нервной системы (G96.9 Поражение центральной нервной системы неуточненное)

НЕЙРОМИДИН®: р-р для в/м и п/к введ.; табл. *(Олайнфарм)* 358

G99. Другие поражения нервной системы при болезнях, классифицированных в других рубриках

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* . . . 342

КЛАСС IX. I00-I99. Болезни системы кровообращения

I60-I69. Цереброваскулярные болезни

I61. Внутримозговое кровоизлияние

ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* 217

I63. Инфаркт мозга

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* . . . 45

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 64

ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 131

ГАЛИДОР®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . . 164

ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* 217

ЗИЛТ®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 223

КАВИНТОН® ФОРТЕ: табл. *(Gedeon Richter)* . . . 236

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 279

ЛИРА: р-р для в/в и в/м введ. *(Фармак ПАО)* . . . 314

ПРЕСТАРИУМ® А: табл. дисперг. в полости рта; табл. п.п.о. *(Les Laboratoires Servier)* 430

РЕКОГНАН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(ГЕРОФАРМ)* . . 463
ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . 594
ЦЕРАКСОН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* . . 617
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* . . 622
ЦИТОФЛАВИН®: р-р для в/в введ. *(ПОЛИСАН)* . . 628
ЭГИТРОМБ®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 660

I64. Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* . . 64
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)* . . 95
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* . . 98
ЗИЛТ®: табл. п.п.о. *(KRKA)* . . 223
КОПЛАВИКС®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . 260
КСАРЕЛТО®: табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* . . 282
ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. *(KRKA)* . . 317
МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* . . 342
ПЕРИНЕВА®: табл. *(KRKA)* . . 401
РОЗИСТАРК®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)* . . 478
РОЗУВАСТАТИН-СЗ: табл. п.п.о. *(Северная звезда)* . . 491
РОЗУЛИП®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 503
РОКСЕРА®: табл. п.п.о. *(KRKA)* . . 512
ТЕВАСТОР®: табл. п.п.о. *(Teva)* . . 555
ЦИТОФЛАВИН®: р-р для в/в введ. *(ПОЛИСАН)* . . 628
ЭЛИКВИС®: табл. п.п.о. *(Пфайзер ООО)* . . 673

I67. Другие цереброваскулярные болезни (I67.9 Цереброваскулярная болезнь неуточненная)

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф.; табл. п.о. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* . . 45
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)* . . 95
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* . . 98
ГАЛИДОР®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* . . 164
ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* . . 217
КАВИНТОН® ФОРТЕ: табл. *(Gedeon Richter)* . . 236
КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* . . 279
КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* . . 280
ЛИРА: р-р для в/в и в/м введ. *(Фармак ПАО)* . . 314
МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* . . 331
НООПЕПТ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* . . 380
ПЕРИНЕВА®: табл. *(KRKA)* . . 401
РЕКОГНАН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(ГЕРОФАРМ)* . . 463
ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . 594
ЦЕЛЛЕКС®: р-р для п/к введ. *(Фарм-Синтез ЗАО)* . . 611
ЦЕРАКСОН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* . . 617
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* . . 622
ЦИТОФЛАВИН®: р-р для в/в введ.; табл. п.о. раствор./кишечн. *(ПОЛИСАН)* . . 628

I69. Последствия цереброваскулярных болезней (I69.1 Последствия внутричерепного кровоизлияния)

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* . . 45
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)* . . 95
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* . . 98
ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* . . 217
КАВИНТОН® ФОРТЕ: табл. *(Gedeon Richter)* . . 236
КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* . . 279
ЛИРА: р-р для в/в и в/м введ. *(Фармак ПАО)* . . 314
НИВАЛИН®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)* . . 366
РЕКОГНАН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(ГЕРОФАРМ)* . . 463
ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . 594
ЦЕЛЛЕКС®: р-р для п/к введ. *(Фарм-Синтез ЗАО)* . . 611
ЦЕРАКСОН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* . . 617
ЦИТОФЛАВИН®: р-р для в/в введ.; табл. п.о. раствор./кишечн. *(ПОЛИСАН)* . . 628

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

M40-M54. Дорсопатии

M50-M54. Другие дорсопатии

M53. Другие дорсопатии, не классифицированные в других рубриках (M53.3 Крестцово-копчиковые нарушения, не классифицированные в других рубриках, M53.0 Шейно-черепной синдром, M53.1 Шейно-плечевой синдром)

АЛЕНТАЛЬ®: табл. п.п.о. *(ВЕРТЕКС)* ... 51

АЭРТАЛ®: пор. д/сусп. для приема внутрь; табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* ... 76

БЕТАСПАН® ДЕПО: сусп. д/ин. *(Фармак ПАО)* ... 87

КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. *(Фармстандарт ОАО)* ... 252

КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)* ... 254

ЦЕЛЬ® Т: мазь д/наружн. прим. гомеопат.; р-р для в/м введ. гомеопат.; табл. д/рассас. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* ... 613

M54. Дорсалгия (M54.4 Люмбаго с ишиасом, M54.1 Радикулопатия, M54.9 Дорсалгия неуточненная)

АЛЕНТАЛЬ®: табл. п.п.о. *(ВЕРТЕКС)* ... 51

АЭРТАЛ®: крем д/наружн. прим.; пор. д/сусп. для приема внутрь; табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* ... 74

ВИТАКСОН®: р-р для в/м введ. *(Фармак ПАО)* ... 158

КАТАДОЛОН® ФОРТЕ: табл. пролонг. *(Teva)* ... 243

КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. *(Фармстандарт ОАО)* ... 252

КОМБИЛИПЕН ТАБС: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)* ... 254

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* ... 342

НАЛГЕЗИН: табл. п.п.о. *(KRKA)* ... 344

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(KRKA)* ... 349

НЕКСТ®: табл. п.п.о. *(Отисифарм ПАО)* ... 361

ТЕРАФЛЕКС АДВАНС: капс. *(Bayer Consumer Care AG)* ... 566

ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ: крем д/наружн. прим. *(STADA CIS)* ... 610

КЛАСС XVIII. R00-R99. Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках

R25-R29. Симптомы и признаки, относящиеся к нервной и костно-мышечной системам

R25. Анормальные непроизвольные движения (R25.2 Судорога и спазм, R25.1 Тремор неуточненный)

КАТАДОЛОН® ФОРТЕ: табл. пролонг. *(Teva)* ... 243

МАГНЕ В6®: р-р для приема внутрь; табл. п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* ... 322

МАГНЕ В6® ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* ... 327

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* ... 342

СПАСКУПРЕЛЬ®: табл. подъязычн. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* ... 535

ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* ... 571

R26. Нарушения походки и подвижности (R26.2 Затруднение при ходьбе, не классифицированное в других рубриках)

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* ... 342

R40-R46. Симптомы и признаки, относящиеся к познавательной способности, восприятию, эмоциональному состоянию и поведению

R41. Другие симптомы и признаки, относящиеся к познавательной способности и осознанию (R41.3.0* Снижение памяти, R41.3 Другие амнезии, R41.8.0* Расстройства интеллектуально-мнестические)

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)* ... 95

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* ... 98

КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* ... 279

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* ... 280

МЕКСИДОЛ®: табл. п.п.о. *(Верторфарм ООО)* ... 334

НООПЕПТ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* ... 380

ПРОНОРАН®: табл. с контролир. высвоб. п.о. *(Les Laboratoires Servier)* ... 459

РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. *(Органика)* 469
ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . 594
ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н: р-р д/ин. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* 626

R42. Головокружение и нарушение устойчивости

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)* 95
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* 98
ВЕРТИГОХЕЛЬ®: капли д/приема внутрь гомеопат.; табл. д/рассас. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* 153
ВЕСТИНОРМ-НЕО: табл. *(Фармак ПАО)* 155
ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* . . 594

R45. Симптомы и признаки, относящиеся к эмоциональному состоянию (R45.4 Раздражительность и озлобление, R45.0 Нервозность, R45.3 Деморализация и апатия, R45.1 Беспокойство и возбуждение, R45.6 Физическая агрессивность)

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* 37
БЕРОККА® ПЛЮС: табл. п.п.о.; табл. шип. *(Bayer Consumer Care AG)* 83
ВАЛОКОРДИН®: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* . . 108
ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 167
КОРВАЛОЛ ФОРТЕ: табл. *(Фармак ПАО)* 276
МАГНЕ В6®: р-р для приема внутрь; табл. п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 322
МАГНЕ В6®ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 327
МЕБИКАР: табл. *(Татхимфармпрепараты)* . . 330
МЕКСИДОЛ®: табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* 334
НЕРВОХЕЛЬ®: табл. подъязычн. гомеопат. *(Biologische Heilmittel Heel GmbH)* 365
ПЕРСЕН®: табл. п.о. *(Сандоз ЗАО)* 411
ПЕРСЕН® НОЧЬ: капс. *(Сандоз ЗАО)* 413
РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. *(Органика)* 469
ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ.; табл. *(Органика)* 571
ЦИТОФЛАВИН®: табл. п.о. раствор./кишечн. *(ПОЛИСАН)* 632

R46. Симптомы и признаки, относящиеся к внешнему виду и поведению (R46.3 Чрезмерная активность)

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* 622

R50-R69. Общие симптомы и признаки

R53. Недомогание и утомляемость

ГРАНДАКСИН®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 167
КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 279
КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 280
МАГНЕ В6®: р-р для приема внутрь; табл. п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 322
МАГНЕ В6®ФОРТЕ: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 327
МЕБИКАР: табл. *(Татхимфармпрепараты)* 330
МЕКСИДОЛ®: табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* 334
ЦИТОФЛАВИН®: табл. п.о. раствор./кишечн. *(ПОЛИСАН)* 632

КЛАСС XIX. S00-T98. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин

S00-S09. Травмы головы

S06. Внутричерепная травма

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф.; табл. п.о. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 45
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)* 95
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* 98
ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* 217
КОРТЕКСИН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 279
КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 280

ЛИРА: р-р для в/в и в/м введ. *(Фармак ПАО)* . . . 314
МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* . . . 331
РЕКОГНАН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(ГЕРОФАРМ)* . . . 463
ЦЕРАКСОН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* . . . 617
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®: р-р д/ин. *(EVER Neuro Pharma GmbH)* . . . 622

T36-T50. Отравление лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами

T42. Отравление противосудорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* . . . 37

T43. Отравление психотропными средствами, не классифицированное в других рубриках

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* . . . 37
МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* . . . 331

T90-T98. Последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин

T90. Последствия травм головы (T90.5 Последствия внутричерепной травмы)

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120: капс. *(KRKA)* . . . 95
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. *(KRKA)* . . . 98
КАВИНТОН® ФОРТЕ: табл. *(Gedeon Richter)* . . . 236
ЛИРА: р-р для в/в и в/м введ. *(Фармак ПАО)* . . . 314
МЕКСИДОЛ®: р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* . . . 331
НООПЕПТ®: табл. *(Отисифарм ПАО)* . . . 380
РЕКОГНАН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(ГЕРОФАРМ)* . . . 463
ЦЕРАКСОН®: р-р для в/в и в/м введ.; р-р для приема внутрь *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* . . . 617

КЛАСС XX. V01-Y98. Внешние причины заболеваемости и смертности

Y40-Y84. Осложнения терапевтических и хирургических вмешательств

Y40-Y59. Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при терапевтическом применении

Y47. Седативные, снотворные и успокаивающие [анксиолитические] средства

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* . . . 37

Y49. Психотропные средства, не классифицированные в других рубриках

АДАПТОЛ: табл. *(Олайнфарм)* . . . 37
ТИАПРИД: р-р для в/в и в/м введ. *(Органика)* . . . 571

КЛАСС XXI. Z00-Z99. Факторы, влияющие на состояние здоровья и обращения в учреждения здравоохранения

Z70-Z76. Обращения в учреждения здравоохранения в связи с другими обстоятельствами

Z73. Проблемы, связанные с трудностями организации нормального образа жизни

МЕБИКАР: табл. *(Татхимфармпрепараты)* . . . 330

ГЛАВА 2. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Агомелатин (Agomelatine*)*

Синонимы
Вальдоксан®: табл. п.п.о. *(Les Laboratoires Servier)*..... 122

АДАПТОЛ (ADAPTOL)

Тетраметилтетраазабициклооктандион..... ....*571*

Олайнфарм (Латвия)

табл. 500 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 2
Адаптол

СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.
активное вещество:
тетраметилтетраазабициклооктандион..... ...500 мг
вспомогательные вещества: метилцеллюлоза — 3,3 мг; кальция стеарат — 1,7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской и риской.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анксиолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Действующее вещество Адаптола тетраметилтетраазабициклооктандион по химической структуре является близким к естественным метаболитам организма — его молекула состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры.

Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также оказывает действие на все 4 основные нейромедиаторные системы — ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адреноблокирующего действия. Устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений. Не снижает умственную и двигательную активность, поэтому Адаптол можно применять в течение рабочего дня или учебы. Не создает приподнятого настроения, ощущения эйфории. Снотворным эффектом не обладает, но усиливает действие снотворных средств и нормализует течение сна при его нарушениях. Адаптол облегчает или снимает никотиновую абстиненцию.

Кроме успокаивающего оказывает ноотропное действие. Адаптол улучшает когнитивные функции, внимание и умственную работоспособность, не стимулируя симптоматику продуктивных психопатологических расстройств — бред, патологическую эмоциональную активность.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Препарат хорошо (77–80%) всасывается из ЖКТ, до 40% принятой дозы связыва-

ется эритроцитами. Остальная часть не связывается с белками плазмы крови и находится в плазме крови в свободном виде, поэтому действующее вещество беспрепятственно распределяется по организму и свободно преодолевает клеточные мембраны. C_{max} действующего вещества в крови достигается через 0,5 ч после приема препарата и высокий уровень сохраняется в течение 3–4 ч, затем постепенно убывает. 55–70% принятой дозы выводится из организма с мочой, остальная часть — с калом в неизменном виде в течение суток.

Тетраметилтетраазабициклооктандион не метаболизируется и не накапливается в организме.

ПОКАЗАНИЯ

- неврозы и неврозоподобные состояния (раздражительность, эмоциональная неустойчивость, тревога, страх);
- улучшение переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими соматовегетативных и неврологических побочных эффектов;
- кардиалгия различного генеза (не связанная с ИБС);
- никотиновая абстиненция (в составе комплексной терапии для уменьшения влечения к курению табака).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи, по 500 мг 2–3 раза в день. Максимальная разовая доза составляет 3 г, суточная — 10 г. Длительность курса лечения — от нескольких дней до 2–3 мес.

В комплексной терапии в качестве средства, снижающего влечение к курению табака, — по 500–1000 мг 3 раза в день в течение 5–6 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко — головокружение, понижение АД, диспептические расстройства, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд), после приема высоких доз: бронхоспазм, понижение температуры тела, слабость. При понижении АД и/или температуры тела (температура тела может понизиться на 1–1,5 °С) прием препарата прекращать не надо. АД и температура тела нормализуются самостоятельно. При возникновении аллергических реакций применение препарата следует прекратить.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Адаптол можно сочетать с нейролептиками, транквилизаторами (в т.ч. бензодиазепинами), снотворными средствами, антидепрессантами и психостимуляторами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Токсичность препарата очень низкая. Типичная клиническая картина передозировки отсутствует. Проявления тяжелых отравлений не зарегистрированы. Могут наблюдаться следующие *симптомы:* слабость, гипотензия, головокружение.

Лечение: при подозрении на передозировку проводят симптоматическое лечение, в т.ч. промывание желудка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Привыкание, зависимость (психическая и физическая) и синдром отмены к Адаптолу не установлены.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат может вызвать понижение АД и слабость, что может отрицательно повлиять на способность управлять транспортным средством и обслуживать механизмы. Следует соблюдать осторожность.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 500 мг.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 контурных ячейковых упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АЗИЛЕКТ (AZILECT)

Разагилин* 463

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:

разагилина мезилат . . . . . 1,56 мг (соответствует 1 мг разагилина основания)

вспомогательные вещества: маннитол — 159,24 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,2 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 20 мг; стеариновая кислота — 4 мг; тальк — 4 мг

табл. 1 мг, бл. 10, пач. картон. 1, 3, 10
Азилект

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и гравировкой «GIL 1» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ингибирующее МАО-В, противопаркинсоническое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Разагилин является избирательным необратимым ингибитором МАО типа В, фермента, на 80% определяющего активность МАО в головном мозге и метаболизм дофамина. Разагилин в 30–80 раз более активен в отношении МАО-В, чем к другому типу этого фермента — МАО-А.

В результате ингибирующего действия препарата на МАО-В в ЦНС повышается уровень дофамина, снижается образование токсичных свободных радикалов, избыточное образование которых наблюдается у больных болезнью Паркинсона. Разагилин обладает также нейропротекторным действием.

В отличие от неизбирательных ингибиторов МАО, препарат в терапевтических дозах не блокирует метаболизм поступающих с пищей биогенных аминов (например, тирамина), в связи с чем не вызывает тирамин-обусловленного гипертензивного синдрома («сырный эффект»).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Разагилин быстро всасывается после приема внутрь, его C_{max} в плазме крови достигается через 0,5 ч. Абсолютная биодоступность препарата после однократного введения составляет около 36%. Пища не влияет на T_{max} разагилина в крови, однако, при потреблении жирной пищи C_{max} и AUC снижаются на 60% и 20%, соответственно. Фармакокинетика препарата имеет линейный характер в диапазоне доз 0,5–2 мг. Связывание с белками плазмы крови колеблется от 60 до 70%.

Разагилин почти полностью метаболизируется в печени. Биотрансформация осуществляется путем N-деалкилирования и/или гидроксилирования с образованием основного биологически малоактивного метаболита — 1-аминоиндана, а также двух других метаболитов — 3-гидрокси-N-пропаргил-1-аминоиндана и 3-гидрокси-1-аминоиндана. Метаболизм препарата осуществляется при учас-

тии изофермента CYP1A2 системы цитохрома P450.

Разагилин выводится преимущественно почками (более 60%) и в меньшей степени через кишечник (более 20%). Менее 1% введенной дозы препарата выделяется в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет 0,6–2 ч.

Параметры фармакокинетики разагилина практически не меняются у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. При легкой печеночной недостаточности может наблюдаться повышение значений параметров AUC и C_{max} на 80 и 38%, а у пациентов с умеренными нарушениями функции печени эти параметры достигают более 500 и 80%, соответственно.

ПОКАЗАНИЯ. Монотерапия или комбинированная терапия болезни Паркинсона (с препаратами леводопы).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к разагилину или любому из компонентов препарата;
- одновременное применение с другими ингибиторами МАО (в т.ч. лекарственными препаратами и пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный), петидином. Перерыв между отменой разагилина и началом терапии этими лекарственными препаратами должен составлять не менее 14 дней;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы B и C по шкале Чайлд-Пью);
- детский возраст до 18 лет (нет данных об эффективности и безопасности).

С осторожностью: печеночная недостаточность легкой степени (класс A по шкале Чайлд-Пью); одновременное применение с СИОЗС (в т.ч. флуоксетином, флувоксамином), СИОЗСН, трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами, мощными ингибиторами изофермента CYP1A2.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные о применении разагилина у беременных женщин отсутствуют. Результаты исследований на животных не указывают на наличие прямого или косвенного нежелательного влияния на беременность, эмбриофетальное развитие, роды и постнатальное развитие. При необходимости применения разагилина у беременных необходимо соотнести ожидаемую пользу для матери и риск для плода.

Согласно экспериментальным данным, разагилин ингибирует секрецию пролактина и, таким образом, может подавлять лактацию. Сведения о проникновении разагилина в грудное молоко отсутствуют.

При необходимости применения разагилина в период грудного вскармливания необходимо соотнести ожидаемую пользу для матери и ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 1 мг 1 раз в сутки как при монотерапии, так и в комбинации с леводопой.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение разагилина у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени противопоказано.

При применении разагилина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени следует соблюдать осторожность. Если на фоне лечения разагилином отмечается прогрессирование печеночной недостаточности до средней степени, применение препарата следует прекратить.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В целом в программе клинического исследова-

ния разагилина участвовал 1361 пациент, что составило 3076,4 пациенто-лет. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 529 пациентов принимали разагилин в дозе 1 мг/сут, что составило 212 пациенто-лет, и 539 пациентов получали плацебо, что составило 213 пациенто-лет.

Монотерапия

В представленном ниже перечне описаны нежелательные реакции, о которых сообщалось с повышенной частотой в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших 1 мг/сут разагилина (группа разагилина — n=149, группа плацебо — n=151). Нежелательные реакции с различиями более 2% по сравнению с группой плацебо выделены курсивом. В скобках указана частота нежелательных реакций (% пациентов) разагилин/плацебо.

Нежелательные реакции распределены в соответствии со следующей частотой: очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100 до <1/10; нечасто — ≥1/1000 до <1/100; редко — ≥1/10000 до <1/1000%; очень редко — <1/10000.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — грипп (4,7/0,7%).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто — рак кожи (1,3/0,7%).

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — лейкопения (1,3/0%).

Со стороны иммунной системы: часто — аллергия (1,3/0,7%).

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто — снижение аппетита (0,7/0%).

Со стороны психики: часто — депрессия (5,4/2%), галлюцинации (1,3/0,7%).

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль (14,1/11,9%); нечасто — нарушение мозгового кровообращения (0,7/ 0%).

Со стороны органа зрения: часто — конъюнктивит (2,7/0,7%).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — вертиго (2,7/1,3%).

Со стороны сердца: часто — стенокардия (1,3/0%); нечасто — инфаркт миокарда (0,7/0%).

Со стороны ЖКТ: часто — вздутие живота (1,3/0%).

Со стороны органов дыхания: часто — ринит (3,4/0,7%).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — дерматит (2/0%); нечасто — везикулезно-буллезная сыпь (0,7/0%).

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — костно-мышечная боль (6,7/2,6%), боль в шее (2,7/0%), артрит (1,3/0,7%).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — позывы к мочеиспусканию (1,3/0,7 %).

Общие нарушения и нарушения в месте введения: часто — лихорадка (2,7/1,3%), недомогание (2/0%).

При применении в качестве вспомогательной терапии

Представленный ниже перечень включает нежелательные реакции, о которых сообщалось с повышенной частотой в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших 1 мг/сут разагилина (группа разагилина — n=380, группа плацебо — n=388). В скобках указана частота нежелательных реакций (% пациентов) разагилин/плацебо.

Нежелательные реакции распределены в соответствии со следующей частотой: очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100 до <1/10; нечасто — ≥1/1000 до <1/100; редко — ≥1/10000 до <1/1000%; очень редко — <1/10000.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто — меланома кожи (0,5/0,3%).

Со стороны метаболизма и питания: часто — снижение аппетита (2,4/0,8%).

А

Со стороны психики: часто — галлюцинации (2,9/2,1%), кошмарные сновидения (2,1/0,8%); нечасто — спутанность сознания (0,8/0,5%).
Со стороны нервной системы: очень часто — дискинезия (10,5/6,2%); часто — дистония (2,4/0,8%), синдром запястного канала (1,3/0%), нарушение равновесия (1,6/0,3%); нечасто — нарушение мозгового кровообращения (0,5/0,3%).
Со стороны сердца: нечасто — стенокардия (0,5/0%).
Со стороны сосудов: часто — ортостатическая гипотензия (3,9/0,8%).
Со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе (4,2/1,3%), запор (4,2/2,1%), тошнота и рвота (8,4/6,2%), сухость во рту (3,4/1,8%).
Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь (1,1/0,3%).
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — артралгия (2,4/2,1%), боль в шее (1,3/0,5%).
Результаты исследований: часто — снижение массы тела (4,5/1,5%).
Травмы, отравления и осложнения процедур: часто — падения (4,7/3,4%).

При болезни Паркинсона возникают галлюцинации и спутанность сознания. Согласно пострегистрационному опыту, указанные симптомы отмечались у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших разагилин.

О серьезных нежелательных реакциях, возникающих при одновременном применении СИОЗС, СИОЗСН, трициклических/тетрациклических антидепрессантов и ингибиторов МАО хорошо известно. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома, проявлявшегося в ажитации, спутанности сознания, ригидности, лихорадке и миоклонии, у пациентов, одновременно принимавших антидепрессанты/СИОЗСН и разагилин.

В клинических исследованиях разагилина, одновременное применение его с флуоксетином или флувоксамином не допускалось. Однако были разрешены следующие антидепрессанты в указанных дозах: амитриптилин — не более 50 мг/сут, тразодон — не более 100 мг/сут, циталопрам — не более 20 мг/сут, сертралин — не более 100 мг/сут и пароксетин — не более 30 мг/сут. В программе клинических исследований, в которой разагилин одновременно применялся с трициклическими антидепрессантами (115 пациентов) и СИОЗС/СИОЗСН (141 пациент), случаи серотонинового синдрома не отмечались.

При применении разагилина в пострегистрационный период сообщалось о повышении АД, включая редкие случаи гипертонических кризов, у пациентов, использующих в рационе питания неопределенное количество продуктов, богатых тирамином.

Известны случаи лекарственного взаимодействия при одновременном применении ингибиторов МАО с симпатомиметическими лекарственными препаратами.

В пострегистрационном периоде сообщалось о случае повышения АД у пациента, применявшего офтальмологический вазоконстриктор тетрагидрозолин и одновременно получавшего лечение разагилином.

Импульсивное расстройство личности. Сообщалось о случаях повышения либидо, гиперсексуальности, игромании, компульсивной потребности покупать или приобретать, переедание и компульсивное переедание у пациентов, находящихся на лечении агонистами дофаминовых рецепторов и/или другими дофаминомиметиками. Аналогичная картина импульсивного расстройства личности наблюдалась в пострегистрационном периоде у пациентов, принимавших разагилин, которая характеризовалась компульсивным и импульсивным поведением, навязчивыми идеями.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение разагилина с другими ингибиторами МАО, в т.ч. с лекарственными препаратами и пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный, противопоказано, т.к. существует риск развития тяжелого гипертонического криза вследствие неселективного ингибирования МАО.

Сообщалось о развитии серьезных нежелательных реакций при одновременном применении петидина и ингибиторов МАО, в т.ч. селективных ингибиторов МАО-В. Одновременное применение разагилина и петидина противопоказано.

Сообщалось о взаимодействии ингибиторов МАО и симпатомиметических лекарственных препаратов при их одновременном применении. В связи со свойством разагилина ингибировать МАО одновременное применение разагилина с симпатомиметиками, такими как деконгестанты или комплексные противопростудные препараты для приема внутрь или назального применения, содержащие эфедрин или псевдоэфедрин, не рекомендуется.

Сообщалось о взаимодействии декстрометорфана и неизбирательных ингибиторов МАО при их одновременном применении. В связи со свойством разагилина ингибировать МАО одновременное применение разагилина с декстрометорфаном и комбинированными лекарственными препаратами, его содержащими, не рекомендуется.

Следует избегать одновременного применения разагилина с флуоксетином или флувоксамином. Перерыв между отменой разагилина и началом терапии этими препаратами должен составлять не менее 14 дней. После прекращения лечения флуоксетином или флувоксамином (длительный $T_{1/2}$) и началом лечения разагилином должно пройти не менее 5 нед.

Сведения об одновременном применении СИОЗС/СИОЗСН и разагилина в клинических исследованиях представлены в разделе «Побочные действия». Сообщалось о развитии серьезных нежелательных реакций при одновременном применении СИОЗС, СИОЗСН, трициклических и тетрациклических антидепрессантов с ингибиторами МАО. В связи со свойством разагилина ингибировать МАО, необходимо соблюдать осторожность при одновременном его применении с СИОЗС, СИОЗСН, трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами.

У пациентов с болезнью Паркинсона, длительно получающих леводопу, в качестве вспомогательной терапии, леводопа не оказывала значимого влияния на клиренс разагилина.

В исследованиях *in vitro* показано, что основным ферментом, участвующим в метаболизме разагилина, является изофермент CYP1A2. Одновременное применение ципрофлоксацина и разагилина повышает AUC последнего на 83%. Одновременное применение разагилина и теофиллина (субстрата изофермента CYP1A2) не влияло на фармакокинетику ни одного из них. Таким образом, мощные ингибиторы изофермента CYP1A2 могут изменять плазменную концентрацию разагилина и требуют осторожного одновременного применения. Существует риск того, что в связи с индукцией изофермента CYP1A2 у курящих пациентов, может уменьшаться концентрация разагилина в плазме крови.

Исследования *in vitro* показали, что разагилин в концентрации 1 мкг/мл (что эквивалентно концентрации, превышающей в 160 раз среднюю C_{max} (5,9–8,5 нг/мл) после многократного приема 1 мг разагилина пациентами с болезнью Паркинсона) не ингибиру-

ет изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4A. Это свидетельствует о том, что терапевтические концентрации разагилина, скорее всего, не подвержены клинически значимому влиянию субстратов указанных изоферментов.

При одновременном применении энтакапона с разагилином увеличивался клиренс последнего на 28%.

Клинические исследования взаимодействия тирамина и разагилина у добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона (0,5–1 мг/сут разагилина или плацебо в качестве дополнительной терапии к леводопе в течение 6 мес без ограничения приема тирамина) показали, что какое-либо взаимодействие разагилина и тирамина отсутствует, и, разагилин можно безопасно применять без ограничения тирамина в рационе.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы* передозировки препарата сходны с таковыми при передозировке неизбирательными ингибиторами МАО (в т.ч. артериальная гипертензия, постуральная гипотензия).

Лечение: специфического антидота нет. Промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует избегать одновременного применения препарата Азилект и флуоксетина или флувоксамина (см. «Взаимодействие»). Интервал между отменой флуоксетина и началом лечения препаратом Азилект должен составлять 5 нед, а между отменой препарата Азилект и началом приема флуоксетина или флувоксамина — 14 дней.

Сообщалось о случаях импульсивного расстройства личности у пациентов, получавших лечение агонистами дофаминовых рецепторов и/или другими дофаминомиметиками. Те же расстройства наблюдались в пострегистрационном периоде у пациентов, принимавших препарат Азилект (см. «Побочные действия»). Необходимо наблюдать за пациентами, в связи с возможностью развития импульсивного расстройства личности. Пациенты и лица, осуществляющие уход, должны быть информированы о возможности развития нарушений со стороны поведения у пациентов, принимающих препарат Азилект, включая компульсивное поведение, навязчивые идеи, игроманию, повышение либидо, гиперсексуальность, импульсивное поведение и компульсивные потребности покупать или приобретать.

Одновременное применение препарата Азилект с декстрометорфаном, симпатомиметиками или комплексными противопростудными препаратами для приема внутрь или назального применения, содержащие эфедрин или псевдоэфедрин, не рекомендуется (см. «Взаимодействие»). Имеются данные о том, что болезнь Паркинсона, а не применение какого-либо лекарственного препарата, в т.ч. препарата Азилект, является фактором риска для развития рака кожи, в частности меланомы (см. «Побочные действия»). Необходимо предупреждать пациента о необходимости обращаться к врачу при появлении каких-либо патологических изменений кожи.

Необходимо иметь в виду, что такие симптомы, как галлюцинации и растерянность, которые появляются на фоне лечения препаратом Азилект, могут быть рассмотрены и как проявление болезни Паркинсона, и как нежелательные реакции препарата Азилект (см. «Побочные действия»).

Необходимо с осторожностью применять препарат Азилект у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени. Применение препарата Азилект у пациентов с умеренным нарушением функции печени не рекомендуется. В случае изменения степени тяжести печеночной недостаточности

с легкой на среднюю применение препарата Азилект необходимо прекратить (см. «Фармакокинетика»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой, требующей повышенной концентрации внимания. Изучение влияния разагилина на вождение автомобиля и управление другими механизмами не проводилось.

Однако учитывая возможность появления значимых побочных эффектов со стороны ЦНС, в период лечения препаратом Азилект следует информировать пациентов о необходимости соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций до тех пор, пока они не удостоверятся, что препарат не оказывает негативного влияния.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 1 мг.* По 10 табл. в блистере. По 1, 3 или 10 бл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

NPS-RU-00013-DOK-PHARM-23072016

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 телят. . . . . 25 мл (соответствует 1 г сухой массы)

вспомогательные вещества: натрия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инфузий 8 мг/мл, в растворе натрия хлорида 0,9% . . . . . 250 мл

активное вещество: компоненты крови — депротеинизированный гемодериват крови телят. . . . . 50 мл (соответствует 2 г сухой массы)

вспомогательные вещества: натрия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инфузий 4 мг/мл, в растворе декстрозы . . . . . 250 мл

активное вещество: компоненты крови — депротеинизированный гемодериват крови телят. . . . . 25 мл (соответствует 1 г сухой массы)

вспомогательные вещества: декстроза; натрия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инъекций . . . . 1 амп. (2 мл)

активное вещество: актовегина концентрат (в пересчете на сухой депротеинизированный гемодериват крови телят). . . . . 80 мг

вспомогательные вещества: натрия 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 депротеинизированный гемодериват крови телят). . . . . 200 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 134 мг, вода для инъекций — до 5 мл

Раствор для инъекций . . . . . 1 амп. (10 мл)

активное вещество: актовегина концентрат (в пересчете на сухой депротеинизированный гемодериват крови телят). . . . . 400 мг

р-р д/ин. 40 мг/мл, амп. 10 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Актовегин®

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 268 мг, вода для инъекций — до 10 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор для инфузий:* прозрачный, от бесцветного до слабо-желтого цвета раствор.
Раствор для инъекций: прозрачный, желтоватый, практически свободный от частиц.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Метаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антигипоксант. 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 начинает 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 снижение 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);

р-р д/ин. 40 мг/мл, амп. 5 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Актовегин®

р-р д/ин. 40 мг/мл, амп. 2 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 5
Актовегин®

- 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 капель-

но 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 водно-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, содержа-

щий 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), укупоренном пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку, сверху закрытый крышкой, 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® (ACTOVEGIN®)

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

ядро

активное вещество:

депротеинизированный гемодериват крови телят . . . . . 200 мг

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

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

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

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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Метаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антигипоксант. 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 сни-

жению 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 снижение 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.

АЛЕНТАЛЬ® (ALENTAL)

Ацеклофенак* *74*

ЗАО «ВЕРТЕКС» (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

ацеклофенак .... 100 мг

вспомогательные вещества: МКЦ — 82,6 мг; кроскармеллоза натрия — 8 мг; повидон К30 — 6,4 мг; натрия стеарил фумарат — 3 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 3,6 мг; тальк — 1,2 мг; титана диоксид — 0,66 мг; макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) — 0,54 мг

или сухая смесь для пленочного покрытия (гипромеллоза — 60%, тальк — 20%, титана диоксид — 11%, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) — 9%) — 6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе — ядро белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее.*

табл. п.п.о. 100 мг, уп. контурн. яч. 20, пач. картон. 1
Аленталь®

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ацеклофенак обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием. Угнетает синтез ПГ и таким образом влияет на патогенез воспаления, возникновения боли и лихорадки. При ревматических заболеваниях противовоспалительное и анальгезирующее действие ацеклофенака способствует значительному уменьшению выраженности боли, утренней скованности, припухлости суставов, что улучшает функциональное состояние пациента.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* После приема внутрь ацеклофенак быстро всасывается, его биодоступность близка к 100%. T_{max} в плазме крови — 1,25–3 ч после приема внутрь. Прием пищи замедляет всасывание, но не влияет на его степень.

Распределение. Ацеклофенак в высокой степени связывается с белками плазмы крови (>99,7%). Ацеклофенак проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 60% от его концентрации в плазме крови. V_d составляет 30 л.

Метаболизм. Считается, что ацеклофенак метаболизируется изоферментом CYP2C9 с образованием метаболита 4-OH-ацеклофенака, чей вклад в клиническое действие препарата, скорее всего, является минимальным. Диклофенак и 4-OH-ацеклофенак входят в число многочисленных метаболитов ацеклофенака.

Выведение. Средний $T_{1/2}$ составляет 4–4,3 ч. Клиренс составляет 5 л/ч. Приблизительно 2/3 принятой дозы выводится почками, в основном в виде конъюгированных гидроксиметаболитов. Только 1% дозы после приема внутрь выводится в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование воспаления и болевого синдрома при люмбаго, зубной боли, плечелопаточном периартрите, ревматическом поражении мягких тканей;
- симптоматическое лечение ревматоидного артрита, остеоартроза, анкилозирующего спондилита.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к ацеклофенаку или компонентам препарата;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения (в т.ч. язвенный колит, болезнь Крона);
- желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- нарушения кроветворения и коагуляции;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе; наличие инфекции *Helicobacter pylori*; бронхиальная астма; артериальная гипертензия; снижение ОЦК (в т.ч. сразу после обширных оперативных вмешательств); ишемическая болезнь сердца; хроническая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; Cl креатинина менее 60 мл/мин; язвенные поражения ЖКТ в анамнезе; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; курение; пожилой возраст; длительное применение НПВС; алкоголизм; тяжелые соматические заболевания; дефекты гемостаза; риск развития сердечно-сосудистых тромбозов (инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения — ишемический, геморрагический инсульт); системная красная волчанка; длительное применение НПВС; прием ГКС, антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов обратного захвата серотонина.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Аленталь® противопоказан при беременности. Информация о применении ацеклофенака при беременности отсутствует. Угнетение синтеза ПГ может неблагоприятно влиять на течение беременности и/или развитие эмбриона/плода. В течение третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза ПГ, обладая сердечно-легочной токсичностью, могут вызвать преждевременное

закрытие Боталлова протока с развитием легочной гипертензии, нарушение функции почек плода, которое может прогрессировать до почечной недостаточности в сочетании с многоводием.

Матери на поздних сроках беременности и новорожденные: препарат может влиять на продолжительность кровотечения из-за антиагрегантного эффекта, который может развиться даже после применения очень низких доз; препарат может подавлять сокращения матки, приводя к задержке родов или к затяжным родам.

Препарат Аленталь® не следует принимать во время кормления грудью. Данные о выделении ацеклофенака с женским молоком отсутствуют; при назначении радиоактивного ^{14}С-ацеклофенака лактирующим крысам заметного переноса радиоактивности в молоко не наблюдалось.

НПВС могут влиять на фертильность и не рекомендуются к применению женщинам, планирующим беременность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Таблетку следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды. Обычно взрослым назначают по 1 табл. по 100 мг 2 раза в день (утром и вечером).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто — ≥1/10; часто — от ≥1/100 до <1/10; нечасто — от ≥1/1000 до <1/100; редко — от ≥1/10000 до <1/1000; очень редко — <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко — анемия; очень редко — угнетение деятельности костного мозга, гранулоцитопения, тромбоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: редко — анафилактические реакции, включая шок, гиперчувствительность.

Со стороны психики: очень редко — депрессия, необычные (нетипичные) сновидения, бессонница.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение; очень редко — парестезия, тремор, сонливость, головная боль, дисгевзия (извращение вкуса).

Со стороны органа зрения: редко — нарушение зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринта: очень редко — вертиго, шум в ушах.

Со стороны ССС: редко — сердечная недостаточность, повышение АД; очень редко — тахикардия, гиперемия кожи, приливы (кратковременное ощущение жара, сопровождающееся повышенным потоотделением), васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко — одышка; очень редко — бронхоспазм.

Со стороны ЖКТ: часто — диспепсия, боль в животе, тошнота, диарея; нечасто — метеоризм, гастрит, запор, рвота, изъязвление слизистой оболочки полости рта; редко — мелена, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, геморрагическая диарея, геморрагии слизистой оболочки ЖКТ; очень редко — стоматит, рвота кровью, прободение кишечника, ухудшение течения болезни Крона и язвенного колита, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности печеночных ферментов; очень редко — повреждение печени (включая гепатит), повышение активности ЩФ.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто — зуд, сыпь, дерматит, крапивница; редко — ангионевротический отек; очень редко — пурпура, экзема, тяжелые реакции со стороны кожи и слизистых оболочек (включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). В отдельных случаях наблюдались серьезные кожные инфекции и инфекции мягких тканей при приеме

НПВС во время заболевания ветряной оспой.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови; очень редко — нефротический синдром, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Системные нарушения: очень редко — повышенная утомляемость, спазмы мышц нижних конечностей.

Со стороны обмена веществ: очень редко — гиперкалиемия, увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. За исключением варфарина, исследования лекарственного взаимодействия не проводились. Ацеклофенак метаболизируется при помощи изофермента CYP2C9; данные *in vitro* показывают, что ацеклофенак может быть ингибитором этого фермента. Таким образом, риск фармакокинетического взаимодействия возможен при одновременном приеме с фенитоином, циметидином, толбутамидом, фенилбутазоном, амиодароном, миконазолом и сульфафеназолом. Как и в случае с другими НПВС, увеличивается риск фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами, которые выводятся из организма путем активной почечной секреции, такими как метотрексат и препараты лития. Ацеклофенак практически полностью связывается с альбумином плазмы крови и, следовательно, есть возможность взаимодействия по типу вытеснения с другими препаратами, связывающимися с белками.

Ниже приведена класс-специфичная информация для НПВС.

Метотрексат: НПВС ингибируют канальцевую секрецию метотрексата; более того, может наблюдаться небольшое метаболическое взаимодействие, что приводит к уменьшению клиренса метотрексата. Поэтому при применении высоких доз метотрексата следует избегать назначения НПВС.

Препараты лития и дигоксин: некоторые НПВС ингибируют почечный клиренс лития и дигоксина, что приводит к увеличению концентрации в плазме крови обоих веществ. Следует избегать совместного применения, если не проводится частый контроль концентрации лития и дигоксина.

Антикоагулянты: НПВС ингибируют агрегацию тромбоцитов и повреждают слизистую оболочку ЖКТ, что может привести к усилению действия антикоагулянтов и увеличить риск желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема антикоагулянтов. Следует избегать совместного применения ацеклофенака и пероральных антикоагулянтов кумариновой группы, тиклопидина и тромболитиков, если не проводится тщательное наблюдение состояния пациента.

Антиагрегантные средства и СИОЗС: при совместном применении с НПВС могут увеличивать риск желудочно-кишечного кровотечения.

Циклоспорин, такролимус: при одновременном приеме НПВС с циклоспорином или такролимусом следует учитывать риск повышенной нефротоксичности из-за снижения образования почечного простациклина. Поэтому при одновременном приеме следует тщательно контролировать показатели функции почек.

Другие НПВС: при одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты или других НПВС может увеличиваться частота возникновения побочных явлений, поэтому следует соблюдать осторожность.

ГКС: возрастает риск возникновения язвы или желудочно-кишечного кровотечения.

Диуретики: ацеклофенак, как и другие НПВС, может ингибировать активность диуретиков, уменьшать диуретический эффект фуросемида и буметанида и антигипертензивный эффект тиазидов. Совместный прием с калийсберегающими диуретиками может привести к увеличению содер-

жания калия в плазме крови. Ацеклофенак не влиял на контроль АД при совместном применении с бендрофлуазидом, хотя нельзя исключать взаимодействие с другими диуретиками.

Гипотензивные препараты: НПВС могут также уменьшать эффект гипотензивных препаратов. Совместный прием ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВС может привести к нарушению функции почек. Риск возникновения острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер, может возрастать у некоторых пациентов с нарушениями функции почек, например у пожилых пациентов или при обезвоживании. Поэтому при совместном применении с НПВС следует соблюдать осторожность. Пациенты должны потреблять необходимое количество жидкости и находиться под соответствующим наблюдением (контроль функции почек в начале совместного применения и периодически в ходе лечения).

Гипогликемические средства: клинические исследования показывают, что диклофенак может применяться совместно с пероральными гипогликемическими средствами без влияния на их клинический эффект. Однако имеются отдельные сообщения о гипогликемических и гипергликемических эффектах препарата. Таким образом, при приеме ацеклофенака следует провести коррекцию доз препаратов, которые могут вызвать гипогликемию.

Зидовудин: при одновременном приеме НПВС и зидовудина возрастает риск гематологической токсичности. Имеются данные об увеличении риска возникновения гемартрозов и гематом у ВИЧ-положительных пациентов с гемофилией, получающих зидовудин и ибупрофен.

Мифепристон: ацеклофенак может быть использован через 8–12 дней после приема мифепристона, т.к. НПВС уменьшают эффект препаратов данной группы.

Колестирамин: другие ЛС, в т.ч. и НПВС, необходимо применять, по крайней мере за 1 ч до или через 4–6 ч после приема колестирамина для уменьшения его влияния на абсорбцию ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Нет данных о передозировке ацеклофенака у человека.

Симптомы: возможны тошнота, рвота, боль в области желудка, головокружение, головная боль, явления гипервентиляции с повышенной судорожной готовностью.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия. Форсированный диурез, гемодиализ недостаточно эффективны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует избегать одновременного приема препарата Аленталь® и других НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Нежелательные явления могут быть минимизированы путем применения минимальной эффективной дозы и уменьшения продолжительности лечения, необходимого для контроля симптомов.

Влияние на ЖКТ

Кровотечение, язва или прободение ЖКТ с летальным исходом наблюдались при приеме любых НПВС в любой период лечения, как при наличии соответствующих симптомов и серьезных заболеваний ЖКТ в анамнезе (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, язвенный колит), так и без них.

Риск кровотечения, образования язвы и прободения ЖКТ возрастает с увеличением дозы НПВС у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, особенно если она сопровождалась кровотечением или прободением, а

также у пожилых пациентов. Этим пациентам следует принимать минимальную эффективную дозу препарата. Им необходима комбинированная терапия с применением препаратов-протекторов (например мизопростол или ингибиторы протонной помпы). Такое лечение необходимо пациентам, которые принимают небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты или другие препараты, которые негативно влияют на состояние ЖКТ.

Пациенты с заболеваниями ЖКТ, в т.ч. пожилые, должны сообщать о любых необычных симптомах, связанных с ЖКТ (особенно кровотечение), в т.ч. при первичном приеме препарата. Особую осторожность следует соблюдать пациентам, одновременно принимающим препараты, которые могут повысить риск возникновения кровотечения или язвы, такие как системные ГКС, антикоагулянты (такие как варфарин), СИОЗС или антиагреганты (такие как ацетилсалициловая кислота). При возникновении желудочно-кишечного кровотечения или язвы лечение препаратом Аленталь® следует отменить.

Влияние на ССС и ЦНС

Пациенты с артериальной гипертензией и/или застойной сердечной недостаточностью легкой или умеренной степени нуждаются в соответствующем наблюдении, т.к. прием НПВС (в частности в высоких дозах при длительном применении) может несущественно увеличивать риск артериального тромбоза (например инфаркта миокарда или инсульта). Нет достоверных данных об отсутствии этого риска при приеме ацеклофенака.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, ХСН, установленной ИБС, атеросклерозом периферических артерий и/или нарушением мозгового кровообращения следует соблюдать осторожность при приеме препарата Аленталь®. Также, перед первым приемом следует соблюдать осторожность пациентам с факторами риска для ССС (например артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение).

Влияние на печень и почки

Прием НПВС может вызвать дозозависимое снижение образования ПГ и острую почечную недостаточность. Важность ПГ для обеспечения почечного кровотока следует учитывать при применении препарата у пациентов с нарушением функции сердца, почек или печени, получающих диуретики, или после хирургического вмешательства, а также у пожилых пациентов.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с нарушениями функции печени и почек легкой или умеренной степени, а также пациентам с другими состояниями, предрасполагающими к задержке жидкости в организме. У этих пациентов НПВС могут привести к нарушению функции почек и задержке жидкости. Пациентам, принимающим диуретики, лицам с повышенным риском гиповолемии также следует соблюдать осторожность при приеме препарата Аленталь®. Необходимо назначение минимальной эффективной дозы и регулярный врачебный контроль функции почек. Нежелательные явления со стороны почек обычно разрешаются после прекращения приема ацеклофенака.

Прием ацеклофенака следует прекратить, если изменения показателей функции печени сохраняются или ухудшаются, развиваются клинические признаки или симптомы заболеваний печени либо возникают другие проявления (эозинофилия, сыпь). Гепатит может развиться без продромальных симптомов.

Применение НПВС у пациентов с печеночной порфирией может спровоцировать приступ.

Гиперчувствительность и кожные реакции
Как и другие НПВС, препарат может вызвать аллергические реакции, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, даже если препарат принимается впервые. Тяжелые кожные реакции (некоторые из них могут привести к летальному исходу), включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, после приема НПВС наблюдались очень редко.
Самый высокий риск возникновения этих реакций наблюдается в течение 1-го мес приема препарата. При возникновении кожной сыпи, повреждений слизистой оболочки полости рта или других признаков гиперчувствительности следует прекратить прием препарата Аленталь®.
В отдельных случаях при ветряной оспе могут возникнуть инфекции кожи и мягких тканей. В настоящее время нельзя исключить роль НПВС в ухудшении течения этих инфекций. Поэтому следует избегать приема препарата Аленталь® при ветряной оспе.
Гематологические нарушения
Ацеклофенак может вызвать обратимое угнетение агрегации тромбоцитов.
Нарушения со стороны дыхательной системы
Следует соблюдать осторожность при приминении препарата у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе или текущей бронхиальной астмой, т.к. прием НПВС может спровоцировать развитие внезапного бронхоспазма у таких пациентов.
Пожилые пациенты
Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пожилых пациентов, т.к. у них чаще возникают побочные явления (особенно кровотечение и прободение ЖКТ) при приеме НПВС. Осложнения могут привести к летальному исходу. Также пожилые пациенты чаще страдают заболеваниями почек, печени или ССС.
Длительное применение
Все пациенты, получающие длительное лечение НПВС, должны находиться под тщательным наблюдением (например общий анализ крови, функциональные печеночные и почечные тесты).
Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. препарат может вызвать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.
ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой, 10, 15 или 20 шт. В банке из ПЭВП, 20, 30 или 60 шт. 2, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 табл., 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 15 табл., 1 или 3 контурные ячейковые упаковки по 20 табл. или 1 банка в пачке из картона.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АЛЗЕПИЛ® (ALZEPIL®)

Донепезил* 221

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.
активное вещество:
донепезила гидрохлорида моногидрат ....5,21 мг
10,42 мг
(соответствует донепезила гидрохлориду — 5 или 10 мг)
вспомогательные вещества: МКЦ — 96/192 мг; гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью

табл. п.п.о. 5 мг, бл. (полиамид/ал. фольг./ПВХ/ал. фольг.) 14, пач. картон. 2
Алзепил®

замещения (L-HPC B1) — 24/ 48 мг; магния стеарат — 1/2 мг; *Opadry* Y-1-7000 белый (гипромеллоза — 1,875/3,75 мг, титана диоксид — 0,9375/1,875 мг, макрогол 400 — 0,1875/0,375 мг) — 3/6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 5 мг:* белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, без или почти без запаха, с гравировкой «Е 381» на одной стороне.

Таблетки, 10 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, без или почти без запаха, с гравировкой «Е 382» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антихолинэстеразное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Донепезил — селективный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, которая является основным преобладающим типом холинэстеразы в головном мозге. Донепезил ингибирует этот фермент более чем в 1000 раз сильнее, чем бутилхолинэстеразу — фермент, который находится в основном вне пределов ЦНС.

Однократный прием 5 или 10 мг в равновесном состоянии сопровождается угнетением активности холинэстеразы (оценивается в оболочках эритроцитов) на 63,6 и 77,3% соответственно. Замедляет прогрессирование болезни Альцгеймера, уменьшает выраженность когнитивных симптомов, в ряде случаев восстанавливает дневную активность больных и облегчает уход за ними. Корректирует поведенческие нарушения, уменьшает апатию, галлюцинации и неосмысленные повторяющиеся движения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* C_{max} донепезила в плазме крови после перорального приема достигаются примерно через 3–4 ч. Концентрации в плазме и AUC повышаются пропорционально дозе. $T_{1/2}$ составляет примерно 70 ч и систематическое применение однократных доз приводит к достижению равновесного состояния, которое достигается в течение 2–3 нед после начала терапии. В равновесном состоянии концентрация донепезила в плазме и соответствующая фармакодинамическая активность незначительно меняются в течение дня. Прием пищи не влияет на всасывание донепезила.

Распределение. Связывание с белками плазмы — 95%. О связывании с белками плазмы активного метаболита — 6-О-десметилдонепезила — неизвестно. Распределение не изучалось. Донепезил и/или его метаболиты могут сохраняться в организме более 10 дней.

Метаболизм и выведение. Донепезил подвергается метаболизму в печени системой цитохрома P450 и выводится в основном почками: примерно 57% введенной дозы обнаружено в моче (17% — в неизмененном виде) и 14,5% — в каловых массах.

После однократного приема в дозе 5 мг концентрация неизмененного донепезила в плазме — 30% от принятой дозы,

6-О-десметилдонепезила — 11% (единственный метаболит, обладающий сходной активностью с донепезила гидрохлоридом), донепезил-цис-N-оксида — 9%, 5-О-десметилдонепезила — 7% и глюкуронового конъюгата 5-О-десметилдонепезила — 3%.

Пол, раса и курение не оказывают существенное влияние на концентрацию донепезила в плазме.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени может наблюдаться повышенная C_{ss} донепезила в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическое лечение деменции альцгеймеровского типа легкой, средней и тяжелой степени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность (в т.ч. к производным пиперидина);
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных).

С осторожностью: хроническая обструктивная болезнь легких; бронхиальная астма; нарушения ритма сердца; общая анестезия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; одновременный прием НПВС, холиноблокаторов или других ингибиторов холинэстеразы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Опыта применения препарата во время беременности и в период лактации нет. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Поэтому применение во время беременности противопоказано, в случае необходимости приема препарата в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* вечером, перед сном.

Лечение начинают с приема 5 мг 1 раз в день и продолжают в течение не менее 4 нед, чтобы достичь C_{ss} донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии.

Через 1 мес дозу препарата Алзепил® можно повысить до максимально рекомендуемой суточной дозы — 10 мг 1 раз в день.

Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать.

Пациенты с нарушением функции печени и почек. Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, а также с нарушением функции почек не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. эти состояния не влияют на клиренс донепезила.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В зависимости от частоты побочные эффекты определяются следующим образом: очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100, но ≤1/10; нечасто — ≥1/1000, но ≤1/100; редко — ≥1/10000, но ≤1/1000; очень редко — ≤1/10000.

Со стороны ССС: нечасто — брадикардия; редко — синоатриальная блокада, АВ блокада.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто — обморок*, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, мышечные судороги, бессонница, галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение; нечасто — судорожные припадки*; редко — экстрапирамидные симптомы.

Со стороны органов ЖКТ: очень часто — диарея, тошнота; часто — рвота, диспепсия, анорексия, желудочно-кишечные расстройства; нечасто — кровотечение из ЖКТ, язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

Со стороны почек, органов мочевыделения и печени: часто — недержание мочи; редко — нарушение функции печени, в т.ч. гепатит.

Со стороны кожи и подкожной ткани: часто — сыпь, кожный зуд.

Лабораторные исследования: нечасто — незначительное повышение активности мышечной изоформы КФК в сыворотке крови.

Прочие: боль различной локализации, простуда.

* При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Донепезил и/или продукты его метаболизма не ингибируют метаболизм теофиллина, варфарина, циметидина, дигоксина, тиоридазина, рисперидона и сертралина.

Одновременный прием циметидина, дигоксина, тиоридазина, рисперидона и сертралина не влияет на метаболизм донепезила.

Применение донепезила одновременно с леводопой/карбидопой в течение 21 дня не оказывало влияние на концентрации этих препаратов в крови.

В метаболизме донепезила принимает участие изофермент цитохрома P450 CYP3A4 и в меньшей степени — CYP2D6. Кетоконазол и хинидин, являющиеся ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6 соответственно, подавляют метаболизм донепезила. Следовательно, эти и другие ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и эритромицин, и ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин, могут ингибировать метаболизм донепезила. У здоровых добровольцев кетоконазол повышал средние концентрации донепезила примерно на 30%. Одновременное применение донепезила не оказывает влияние на фармакокинетику кетоконазола.

Индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и этанол, могут вызывать снижение уровня донепезила. Однако степень такого ингибирующего или индуцирующего действия неизвестна, поэтому применять подобные средства в сочетании с донепезилом следует осторожно.

Донепезил оказывает влияние на действие препаратов, обладающих антихолинергической активностью. Кроме того, при одновременном применении донепезил может усиливать действие суксаметония бромида, других деполяризующих миорелаксантов или агонистов холинергических рецепторов и бета-адреноблокаторов, оказывающих влияние на проводимость сердца.

При одновременном применении донепезила и агонистов холинергических рецепторов, четвертичных антихолинергических препаратов, таких как гликопиррония бромид, описаны случаи атипичных изменений АД и ЧСС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* холинергический криз (выраженная тошнота, рвота, слюнотечение, повышенное потоотделение, брадикардия, снижение АД, угнетение дыхания, коллапс, судороги). Возможна нарастающая миастения, которая может привести к летальному исходу в случае поражения дыхательных мышц.

Лечение: симптоматическая терапия. В качестве антидота — назначение атропина в/в в начальной дозе 1–2 мг, затем дозу подбирают в зависимости от эффекта. Неизвестно, удаляются ли донепезил и/или его метаболиты при диализе (гемодиализ, перитонеальный диализ, гемофильтрация).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект. В связи с этим следует регулярно оценивать эффект донепезила. Если препарат перестает действовать, его следует отменить. После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия препарата Алзепил®, сведений о синдроме отмены в случае резкого прекращения приема препарата нет. Индивидуальную ответную реакцию на терапию донепезилом предсказать невозможно.

Донепезил может усилить выраженность нервно-мышечной блокады, вызываемой деполяризующими миоре-

лаксантами во время общей анестезии. Ингибиторы холинэстеразы могут оказать ваготоническое действие на ЧСС (в частности вызвать брадикардию). Потенциальная возможность такого действия может иметь важное значение для больных с синдромом слабости синусного узла или другими нарушениями наджелудочковой проводимости, такими как синоатриальная блокада и AV блокада.

В период лечения необходимо тщательно наблюдать больных, у которых имеется риск развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, например пациентов с язвенной болезнью желудка в анамнезе, или больных, принимающих НПВС, т.к. холиномиметики могут усиливать секрецию соляной кислоты в желудке. В то же время в клинических исследованиях не было отмечено увеличение частоты развития пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения в сравнении с плацебо.

Ингибиторы холинэстеразы могут вызвать задержку мочи, хотя этот эффект не встречался в клинических исследованиях.

Полагают, что ингибиторы холинэстеразы в определенной степени способны вызывать генерализованные судороги, однако судорожная активность может быть также проявлением деменции альцгеймеровского типа.

Учитывая холиномиметическое действие ингибиторов холинэстеразы, их следует назначать с осторожностью больным с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями легких в анамнезе.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Деменция альцгеймеровского типа сама может сопровождаться нарушением способности к управлению автомобилем и использованию сложной техники. Кроме того, препарат, в основном в начале лечения, может вызывать утомляемость, головокружение и судороги мышц. Вопрос о способности пациента с деменцией альцгеймеровского типа управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой во время приема донепезила должен решить врач после оценки индивидуальной реакции пациента на лечение.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.* По 14 табл. в блистере из полиамид/алюминиевой фольги или из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. 2 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Аминофенилмасляная кислота (Aminophenylbutyric acid)

Синонимы

Ноофен®: капс. *(Олайнфарм)* 382

Апиксабан (Apixaban*)*

Синонимы

Эликвис®: табл. п.п.о. *(Пфайзер ООО)* 673

АСКОФЕН-П® (ASCOPHENUM-P®)

Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол* *74*

Отисифарм ПАО (Россия)

СОСТАВ

Таблетки ..... 1 табл.

активные вещества:

ацетилсалициловая кислота ..... 200 мг

парацетамол ..... 200 мг

кофеин ..... 40 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный; повидон (ПВП низкомолекулярный медицинский); стеариновая кислота; тальк; кальция стеарат; силиконовая эмульсия КЭ-10-12; вазелиновое масло ВГМ-30М

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки белого или белого с кремоватым или розоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические с фаской и риской без запаха или со слабым запахом. Допускается мраморность.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Жаропонижающее, обезболивающее, противовоспалительное, психостимулирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Аскофен-П — комбинированный препарат, действие которого определяется компонентами, входящи-ми в его состав.

Ацетилсалициловая кислота оказывает обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное действие, связанное с подавлением ЦОГ-1 и -2, регулирующих синтез ПГ; тормозит агрегацию тромбоцитов.

Кофеин повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхатель-ный и сосудодвигательный центры, расширяет кровеносные сосуды скелетных мышц, головного мозга, сердца, почек, снижает агрегацию тромбоцитов; уменьшает сонливость, чувство усталости, повышает умственную и физическую работоспособность.

Парацета-мол оказывает жаропонижающее, обезболивающее действие.

ПОКАЗАНИЯ

- умеренно или слабо выраженный болевой синдром (головная, зубная боль, невралгия, миалгия, грудной корешковый синдром, люмбаго, артралгия, альгодисменорея, мигрень) у взрослых;
- снижение повышенной температуры тела, при простудных и других инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых и детей старше 15 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВС или ксантинам;
- повышенная чувствительность к другим компонентам препарата;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения), желудочно-кишечное кровотечение;
- выраженные нарушения функции печени или почек;
- астма, индуцированная приемом ацетилсалициловой кислоты, салицилатов и других НПВС;
- геморрагические диатезы (болезнь Виллебранда, гемофилии, телеангиоэктазии, гипопротромбинемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура);
- расслаивающаяся аневризма аорты;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- портальная гипертензия, дефицит витамина К;
- повышенная возбудимость, нарушение сна, тревожные расстройства (агорафобия, панические расстройства);
- органические заболевания ССС (острый инфаркт миокарда, тяжелое течение ишемической болезни сердца, артериальная гипертензия), пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия;
- глаукома;
- хирургические вмешательства, сопровождающиеся кровотечением;
- детский возраст до 15 лет.

С осторожностью: гиперурикемия, уратный нефролитиаз, подагра, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), сердечная недостаточность тяжелой степени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано применение при беременности в I и III триместре, во II триме-стре беременности возможен разовый прием препарата в рекомендуемых дозах только в том случае, если ожидаемая польза для матери не будет превышать потенциальный риск для плода.

табл., уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 2
Аскофен-П®

При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды. По 1–2 табл. 2–3 раза в день. Максимальная суточная доза — 6 табл. Перерыв между приемами препарата должен быть не менее 4 ч.

Для уменьшения раздражающего действия на ЖКТ препарат следует принимать после еды, запивая водой, моло-ком, щелочной минеральной водой.

При нарушении функции почек или печени перерыв между приемами — не менее 6 ч.

Препарат не следует принимать более чем 5 дней при назначении в качестве обез-боливающего средства и более 3 дней — в качестве жаропонижающего. Другие дозировки и схемы применения устанавливает врач.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Анорексия, тошнота, рвота, гастралгия, диарея, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, печеночная и/или почечная недостаточность, повышение АД, тахикардия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке, бронхоспазм.

При длительном приеме — головокружение, головная боль, нарушения зрения, шум в ушах, снижение агрегации тромбоцитов, гипокоагуляция, геморрагический синдром (но-совое кровотечение, кровоточивость десен, пурпура и др.), поражение почек с папилляр-ным некрозом; глухота; синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Рейе у детей (метаболический ацидоз нарушения со стороны нервной системы и психики, рвота, нарушения функции печени).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает действие гепарина, непрямых антикоагулянтов, резерпина, стероидных гор-монов и гипогликемических средств. Уменьшает эффективность спиронолактона, фуросемида, гипотензивных препаратов, противоподагрических средств, способствующих выведению мочевой кислоты.

Усиливает побочные действия ГКС, производных сульфонилмочевины, метотрексата, ненаркотических анальгетиков и НПВС.

Следует избегать комбинации препарата с барбитуратами, противоэпилептическими средствами, зидовудином, рифампицином и алкогольсодержащими напитками (увели-чивает риск гепатотоксического эффекта).

Под воздействием парацетамола время выведения хлорамфеникола увеличивается в 5 раз.

Кофеин ускоряет всасывание эрготамина.

Салициламид, и другие стимуляторы микросомального окисления способствуют образованию токсичных метаболитов парацетамола, влияющих на функцию печени.

Метоклопрамид ускоряет всасывание парацетамола. При повторном приеме парацетамол может усилить

действие антикоагулянтов (производных дикумарина).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, боли в желудке, потливость, бледность кожных покровов, тахикардия. При легких интоксикациях — звон в ушах; тяжелая интоксикация — сонливость, коллапс, судороги, бронхоспазм, затрудненное дыхание, анурия, крово-течение. По мере усиления интоксикации — прогрессирующий паралич дыхания и ра-зобщение окислительного фосфорилирования, вызывающее респираторный ацидоз. При подозрении на отравление необходимо немедленно обратиться за врачебной помо-щью.

Лечение: промывание желудка, назначение адсорбентов (активированный уголь).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При продолжительном применении препарата необходим контроль периферической кро-ви и функционального состояния печени. Поскольку ацетилсалициловая кислота оказы-вает антиагрегатное действие, то пациент, если ему предстоит хирургическое вмеша-тельство, должен заранее предупредить врача о приеме препарата.

Ацетилсалициловая кислота в низких дозах уменьшает выведение мочевой кислоты. Это может в ряде случаев спровоцировать приступ подагры.

Во время лечения следует отказаться от употребления алкогольсодержащих напитков (повышение риска желудочно-кишечного кровотечения).

Ацетилсалициловая кислота обладает тератогенным влиянием: при применении в I три-местре беременности приводит к пороку развития — расщеплению верхнего неба; в III триместре — вызывает торможение родовой деятельности (ингибирование синтеза ПГ), закрытию артериального протока у плода, что вызывает гиперплазию легочных сосудов и гипертензию в сосудах малого круга кровообращения.

Ацетилсалициловая кислота выделяется с грудным молоком, что повышает риск возникновения кровотечения у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов.

Препарат не назначают в качестве обезболивающего средства лицам до 18 лет, в качестве жаропонижающего средства — детям до 15 лет с острыми респираторными заболеваниями, вызванными вирусными инфекциями из-за опасности развитии синдрома Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с острым раз-витием печеночной недостаточности).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки.* 10 табл. в контурной безъячейковой или ячейковой упаковке 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по применению в пачке из картона. Контурные ячейковые или безъячейковые упаковки помещают в групповую упаковку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

АСПИРИН® КАРДИО (ASPIRIN® CARDIO)

Ацетилсалициловая кислота **74**

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике ..... **1 табл.**

активное вещество:

ацетилсалициловая кислота ..... 100 мг
300 мг

вспомогательные вещества: порошок целлюлозы — 10 или 30 мг; крахмал кукурузный — 10 или 30 мг

состав оболочки: сополимер метакриловой кислоты и этакрилата 1:1 (Эудрагит L30D) — 7,857 или 27, 709 мг; полисорбат 80 —

табл. п.о. раствор./кишечн. 100 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Аспирин® Кардио

0,186 или 0,514 мг; натрия лаурилсульфат — 0,057 или 0,157 мг; тальк — 8,1 или 22,38 мг; триэтилцитрат — 0,8 или 2,24 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, на поперечном разрезе — однородная масса белого цвета, с оболочкой того же цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиагрегационное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. В основе механизма антиагрегационного действия АСК лежит необратимое ингибирование ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана А2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Антиагрегационный эффект наиболее выражен в тромбоцитах, т.к. они не способны повторно синтезировать ЦОГ. Считается, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях.

АСК оказывает также противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь ацетилсалициловая кислота (АСК) быстро и полностью всасывается из ЖКТ. АСК частично метаболизируется во время абсорбции. Во время и после всасывания АСК превращается в главный метаболит — салициловую кислоту, которая метаболизируется, главным образом, в печени под влиянием ферментов с образованием таких метаболитов, как фенилсалицилат, глюкуронида салицилат и салицилуровая кислота, обнаруживаемых во многих тканях и в моче. У женщин процесс метаболизма проходит медленнее (меньшая активность ферментов в сыворотке крови). C_{max} АСК в плазме крови достигается через 10–20 мин после приема внутрь, салициловой кислоты — через 0,3–2 ч. Вследствие того, что таблетки покрыты кислотоустойчивой оболочкой, АСК высвобождается не в желудке (оболочка эффективно блокирует растворение препарата в желудке), а в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Таким образом, абсорбция АСК в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, замедлена на 3–6 ч по сравнению с обычными (без такой оболочки) таблетками.

АСК и салициловая кислота сильно связываются с белками плазмы крови (от 66 до 98% — в зависимости от дозы) и быстро распределяются в организме. Салициловая кислота проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Выведение салициловой кислоты является дозозависимым, поскольку ее метаболизм ограничен возможностями ферментативной системы. $T_{1/2}$ составляет от 2–3 ч при применении АСК в низких дозах и до 15 ч при применении препарата в высоких дозах (обычные дозы АСК в качестве анальгезирующего средства). В отличие от других салицилатов, при многократном приеме препарата негидролизированная АСК не накапливается в сыворотке крови. Салициловая кис-

лота и ее метаболиты выводятся почками. У пациентов с нормальной функцией почек 80–100% разовой дозы препарата выводится почками в течение 24–72 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертония, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда;
- нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия;
- профилактика инсульта (в т.ч. у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения);
- профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения;
- профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий);
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (в т.ч. при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС;
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС, аспириновая триада (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК);
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения), желудочно-кишечное кровотечение;
- геморрагический диатез;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более;
- беременность (I и III триместр);
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность (класс В и выше по шкале Чайлд-Пью);
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При следующих заболеваниях и состояниях:

- подагра; гиперурикемия (т.к. АСК в низких дозах снижает экскрецию мочевой кислоты; следует иметь в виду, что АСК в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных пациентов, имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты);
- наличие в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений;
- нарушение функции печени (ниже класса В по шкале Чайлд-Пью);
- нарушение функции почек (Cl креатинина >30 мл/мин), а также нарушения кровообращения, возникающие вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения, поскольку во всех перечисленных случаях АСК может повышать риск развития острой почечной недостаточности и нарушения функции почек;
- бронхиальная астма, хронические заболевания органов дыхания, сенная лихорадка, полипоз носа, лекарственная аллергия, в т.ч. на препараты группы НПВС (анальгетики,

противовоспалительные, противоревматические средства);
- II триместр беременности;
- предполагаемое хирургическое вмешательство (включая незначительные, например экстракция зуба), т.к. АСК может вызывать склонность к развитию кровотечений в течение нескольких дней после приема препарата;
- сочетанное применение со следующими ЛС (см. раздел «Взаимодействие»): метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю; антикоагулянтными, тромболитическими или антитромбоцитарными средствами; НПВС и производными салициловой кислоты в больших дозах; дигоксином; гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонил-мочевины) и инсулином; вальпроевой кислотой; алкоголем (алкогольные напитки в частности); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина; ибупрофеном.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Ингибирование синтеза ПГ может оказывать отрицательное воздействие на беременность и развитие эмбриона или плода.

В I триместре беременности применение больших доз салицилатов (более 300 мг/сут; речь идет о дозах АСК от 500 мг — в качестве обезболивающего средства) ассоциируется с повышенной частотой возникновения дефектов развития плода (расщепление верхнего неба, пороки сердца). *Назначение салицилатов в I триместре беременности противопоказано.*

Во II триместре беременности салицилаты можно назначать только с учетом строгой оценки риска и пользы для матери и плода, предпочтительно в дозах не выше 150 мг/сут и непродолжительно.

В III триместре беременности салицилаты в высоких дозах (более 300 мг/сут; речь идет о дозах АСК от 500 мг — в качестве обезболивающего средства) могут вызывать торможение родовой деятельности, преждевременное закрытие артериального протока у плода, повышенную кровоточивость у матери и плода, а назначение непосредственно перед родами может вызвать внутричерепные кровоизлияния, особенно у недоношенных детей. *Назначение салицилатов в III триместре беременности противопоказано.*

Применение в период лактации. Салицилаты и их метаболиты в небольших количествах проникают в грудное молоко. Случайный прием салицилатов в период лактации не сопровождается развитием побочных реакций у ребенка и не требует прекращения грудного вскармливания. Однако при длительном применении препарата или назначении его в высокой дозе кормление грудью следует немедленно прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, перед едой, запивая большим количеством жидкости. Аспирин® Кардио предназначен для длительного применения. Таблетки следует принимать 1 раз в сутки. Длительность терапии определяется лечащим врачом.

Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска — 100 мг/сут или 300 мг через день.

Профилактика повторного инфаркта, стабильная и нестабильная стенокардия — 100–300 мг/сут.

Нестабильная стенокардия (при подозрении на развитие острого инфаркта миокарда) — начальная доза — 100–300 мг (первую таблетку необходимо разжевать для более быстрого всасывания) должна быть принята пациентом как можно скорее после того, как возникло подозрение на развитие острого инфаркта миокарда. В последующие 30 дней после развития инфаркта миокарда должна поддер-

живаться доза 200–300 мг/сут. Через 30 дней следует назначить соответствующую терапию для профилактики повторного инфаркта миокарда.

Профилактика инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения — 100–300 мг/сут.

Профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах — 100–300 мг/сут.

Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей — 100–200 мг/сут или 300 мг через день.

Действия при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Необходимо принять пропущенную таблетку сразу, как только пациент вспомнит об этом, Во избежание удвоения дозы не принимать пропущенную таблетку, если приближается время приема следующей.

Особенности действия препарата при первом приеме и при его отмене. Особенностей действия препарата при первом приеме и при его отмене не наблюдалось.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны пищеварительной системы:* наиболее часто отмечаются тошнота, изжога, рвота, боли в животе; редко — язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; очень редко — перфоративные язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение (с соответствующими клиническими симптомами и лабораторными изменениями), преходящее нарушение функции печени с повышением активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы кроветворения: назначение АСК сопровождается повышенным риском кровотечений вследствие ее ингибирующего действия на агрегацию тромбоцитов. Зарегистрировано повышение частоты периоперационных (интра- и постоперационных) кровотечений, гематом (синяков), носовых кровотечений, кровоточивости десен, кровотечений из мочеполовых путей. Имеются сообщения о серьезных случаях кровотечений, к которым относятся желудочно-кишечное кровотечение и кровоизлияние в мозг (особенно у пациентов с артериальной гипертензией, не достигших целевых цифр АД и/или получающих сопутствующую терапию антикоагулянтными средствами), которые в отдельных случаях могут носить угрожающий жизни характер (см. раздел «Особые указания»).

Кровотечения могут приводить к развитию острой или хронической постгеморрагической/железодефицитной анемии (например вследствие скрытого кровотечения) с соответствующими клинико-лабораторными признаками и симптомами (астения, бледность, гипоперфузия).

Есть сообщения о случаях гемолиза и гемолитической анемии у пациентов с тяжелыми формами дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Аллергические реакции: возможны реакции повышенной чувствительности с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями, такие как астматический синдром (бронхоспазм), реакции легкой и средней тяжести со стороны кожных покровов, дыхательных путей, ЖКТ и ССС, включая такие симптомы, как кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, отек слизистой оболочки носа, ринит, кардиореспираторный дистресс-синдром, а также тяжелые реакции, включая анафилактический шок.

Со стороны ЦНС: имеются сообщения о случаях появления головокружения, снижения слуха, головной боли, шума в ушах, что может являться признаком передозировки препарата (см. раздел «Передозировка»).

Со стороны мочевыделительной системы: есть сообщения о случаях раз-

вития нарушения функции почек и острой почечной недостаточности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении АСК *усиливает действие перечисленных ниже ЛС*; при необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными средствами следует рассмотреть вопрос о необходимости уменьшения дозы указанных препаратов:

- метотрексат — за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками; сочетание АСК с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кроветворения; применение препарата Аспирин® Кардио совместно с метотрексатом противопоказано, если доза последнего превышает 15 мг в неделю (см. раздел «Противопоказания»); и возможно с осторожностью — при дозе метотрексата менее 15 мг в неделю;
- гепарин и непрямые антикоагулянты — за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямых антикоагулянтов из связи с белками; при одновременном применении с антикоагулянтами, тромболитическими и антиагрегантными средствами (тиклопидин) отмечается увеличение риска кровотечений в результате синергизма основных терапевтических эффектов применяемых препаратов и усиление повреждающего действия на слизистую оболочку ЖКТ;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, т.к. возможно повышение риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ (синергизм с АСК);
- дигоксин — вследствие снижения его почечной экскреции, что может привести к его передозировке;
- гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин — за счет гипогликемических свойств самой АСК в высоких дозах и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками плазмы крови; это необходимо иметь в виду при назначении АСК пациентам с сахарным диабетом, получающим перечисленные ЛС;
- одновременное применение с вальпроевой кислотой увеличивается ее токсичность за счет вытеснения из связи с белками плазмы крови;
- НПВС, в т.ч. производные салициловой кислоты в высоких дозах (повышение риска ульцерогенного эффекта и кровотечения из ЖКТ в результате синергизма действия);
- этанол (алкогольные напитки) — повышенный риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинение времени кровотечения в результате взаимного усиления эффектов АСК и этанола.

Одновременное назначение АСК в высоких дозах может *ослаблять действие перечисленных ниже ЛС*. При необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными препаратами следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции дозы перечисленных ниже средств:

- любые диуретики (при совместном применении с АСК в высоких дозах отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации в результате снижения синтеза ПГ в почках);
- ингибиторы АПФ — отмечается дозозависимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в результате ингибирования ПГ, обладающих сосудорасширяющим действием, и, соответственно, ослабление гипотензивного действия. Клиническое значение снижения СКФ отмечается при суточной дозе АСК более 160 мг. Кроме того, отмечается снижение положительного кардиопротективного действия ингибиторов АПФ, назначенных пациентам для лечения хронической сердечной недостаточности. Этот эффект также проявляется при применении совместно с АСК в больших дозах;

- препараты с урикозурическим действием — бензбромарон, пробенецид — снижение урикозурического эффекта вследствие конкурентного подавления почечной канальцевой экскреции мочевой кислоты.

При одновременном применении с ибупрофеном отмечается антагонизм в отношении необратимого угнетения тромбоцитов, обусловленного действием АСК, что приводит к снижению кардиопротективных эффектов АСК. Поэтому не рекомендуется сочетание АСК с ибупрофеном у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

При одновременном применении с системными ГКС (за исключением гидрокортизона или другого ГКС, используемого для заместительной терапии болезни Аддисона) отмечается усиление элиминации салицилатов и, соответственно, ослабление их действия. При сочетанном применении ГКС и салицилатов следует помнить, что уровень салицилатов в крови снижен, а после отмены ГКС возможна передозировка салицилатов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Салицилатная интоксикация (развивается при приеме АСК в дозе более 100 мг/кг/сут на протяжении более чем 2 сут) может являться результатом длительного употребления токсических доз препарата в рамках неправильного терапевтического применения (хроническая интоксикация) или однократного случайного или намеренного приема токсической дозы препарата взрослым или ребенком (острая интоксикация).

Симптомы ***хронической интоксикации*** производными салициловой кислоты неспецифичны и часто диагностируются с трудом. Интоксикация легкой степени тяжести обычно развивается только после неоднократного использования больших доз препарата и проявляется головокружением, шумом в ушах, снижением слуха, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой, головной болью и спутанностью сознания. Указанная симптоматика исчезает после уменьшения дозы препарата. Шум в ушах может появляться при концентрации АСК в плазме крови от 150 до 300 мкг/мл. Более тяжелые симптомы проявляются при концентрации АСК в плазме крови выше 300 мкг/мл.

Основным проявлением ***острой интоксикации*** является тяжелое нарушение кислотно-основного состояния, проявления которого могут варьировать в зависимости от возраста больного и степени тяжести интоксикации. У детей наиболее типичным является развитие метаболического ацидоза. Лечение интоксикации проводится в соответствии с принятыми стандартами и зависит от степени тяжести интоксикации и клинической картины и должно быть направлено главным образом на ускорение выведения препарата и восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Симптомы передозировки от легкой до средней степени тяжести: головокружение, шум в ушах, ухудшение слуха, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, головная боль, спутанность сознания, профузное потоотделение, тахипноэ, гипервентиляция, респираторный алкалоз.

Лечение: желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный щелочной диурез, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Симптомы передозировки от средней до тяжелой степени: респираторный алкалоз с компенсаторным метаболическим ацидозом; гипергидрексия (крайне высокая температура тела); нарушения дыхания (гипервентиляция, некардиогенный отек легких, угнетение дыхания, асфиксия); нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение ритма сердца, артериальная гипотензия, угнетение

сердечной деятельности); нарушение водно-электролитного баланса: дегидратация, нарушение функции почек от олигурии вплоть до развития почечной недостаточности, характеризующееся гипокалиемией, гипернатриемией, гипонатриемией; нарушение метаболизма глюкозы (гипергликемия, гипогликемия (особенно у детей), кетоацидоз); шум в ушах, глухота; желудочно-кишечное кровотечение; гематологические нарушения (от ингибирования агрегации тромбоцитов до коагулопатии, удлинение ПВ, гипопротромбинемия); неврологические нарушения (токсическая энцефалопатия и угнетение функции ЦНС (сонливость, спутанность сознания, кома, судороги).

Лечение: немедленная госпитализация в специализированные отделения для проведения экстренной терапии — желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный щелочной диурез, гемодиализ, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат следует применять по назначению врача.

АСК может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции повышенной чувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие препараты (например кожные реакции, зуд, крапивница).

Ингибирующее действие АСК на агрегацию тромбоцитов сохраняется в течение нескольких дней после приема, в связи с чем возможно повышение риска кровотечений в ходе оперативного вмешательства или в послеоперационном периоде. При необходимости абсолютного исключения кровоточивости в ходе оперативного вмешательства необходимо по возможности полностью отказаться от применения АСК в предоперационном периоде.

Превышение дозы АСК сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения.

Передозировка особенно опасна у пациентов пожилого возраста.

При тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы АСК может вызывать гемолиз и гемолитическую анемию. Факторы, которые могут повышать риск развития гемолиза и гемолитической анемии — лихорадка, острые инфекции и высокие дозы препарата.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Прием препарата Аспирин® Кардио не влияет на способность управлять автомобилем/движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике, 100 или 300 мг.* В блистере алюминий/ПВХ 10 или 14 табл. 2 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

АФОБАЗОЛ® (APHOBAZOLUM)

Фабомотизол* 598

Отисифарм ПАО (Россия)

СОСТАВ

♣**Таблетки ....1 табл.**

активное вещество:

фабомотизола дигидрохлорид) ..... 5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 48/48 мг; МКЦ — 40/35 мг; лактозы моногидрат — 48,5/48,5 мг; повидон

табл. 10 мг,
уп. контурн. яч. 20, пач. картон. 3
Афобазол®

среднемолекулярный (поливинилпирролидон среднемолекулярный медицинский, коллидон 25) — 7/7 мг; магния стеарат — 1,5/1,5 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анксиолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Афобазол® — селективный небензодиазепиновый анксиолитик. Действуя на σ_1-рецепторы в нервных клетках головного мозга, Афобазол® стабилизирует ГАМК/бензодиазепиновые рецепторы и восстанавливает их чувствительность к эндогенным медиаторам торможения. Афобазол® также повышает биоэнергетический потенциал нервных клеток и защищает их от повреждения (оказывает нейропротективное действие).

Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожный) и легкого стимулирующего (активирующий) эффектов. Афобазол® уменьшает или устраняет чувство тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженность (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), соматические проявления тревоги (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные симптомы), вегетативные нарушения (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивные расстройства (трудности при концентрации внимания, ослабленная память). Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям. Эффект препарата развивается на 5–7-й день лечения. Максимальный эффект достигается к концу 4-й нед лечения и сохраняется после окончания лечения в среднем 1–2 нед. Афобазол® не вызывает мышечную слабость, сонливость и не обладает негативным влиянием на концентрацию внимания и память. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

После перорального приема Афобазол® хорошо и быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме — (0,13±0,073) мкг/мл; T_{max} — (0,85±0,13) ч.

Распределение

Афобазол® интенсивно распределяется по хорошо васкуляризированным органам, для него характерен быстрый перенос из центрального пула (плазма крови) в периферический (сильно васкуляризованные органы и ткани).

Метаболизм

Афобазол® подвергается эффекту первого прохождения через печень,

основными направлениями метаболизма являются гидроксилирование по ароматическому кольцу бензимидазольного цикла и окисление по морфолиновому фрагменту.

Выведение

$T_{1/2}$ препарата Афобазол® при приеме внутрь составляет (0,82±0,54) ч. Короткий $T_{1/2}$ обусловлен интенсивной биотрансформацией препарата и быстрым распределением из плазмы крови в органы и ткани. Препарат выводится преимущественно в виде метаболитов и частично в неизмененном виде с мочой и калом.

ПОКАЗАНИЯ

• тревожные состояния у взрослых:

- генерализованные тревожные расстройства;
- неврастения;
- расстройства адаптации;
- различные соматические заболевания (бронхиальная астма, синдром раздраженного кишечника, системная красная волчанка, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, аритмии), в т.ч. дерматологические, онкологические.

• лечение нарушений сна, связанных с тревогой;
• нейроциркуляторная дистония;
• предменструальный синдром;
• алкогольный абстинентный синдром;
• облегчение синдрома отмены при отказе от курения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• индивидуальная непереносимость препарата;
• непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
• беременность;
• период лактации;
• детский возраст (до 18 лет).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* после еды.

Оптимальная разовая доза препарата — 10 мг, суточная — 30 мг, распределенные на 3 приема в течение дня. Длительность курсового применения препарата составляет 2–4 нед.

При необходимости, по рекомендации врача, суточная доза препарата может быть увеличена до 60 мг, а длительность лечения до 3 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции.

Редко — головная боль, которая обычно проходит самостоятельно и не требует отмены препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Афобазол® не взаимодействует с этанолом и не оказывает влияние на гипнотическое действие тиопентала. Усиливает противосудорожный эффект карбамазепина. Вызывает усиление анксиолитического действия диазепама.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно развитие седативного эффекта и повышенной сонливости без проявлений миорелаксации (при значительной передозировке и интоксикации).

Лечение: в качестве неотложной помощи вводят п/к 20% раствор кофеина бензоата натрия по 1 мл 2–3 раза в день.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.* Препарат не оказывает отрицательное влияние на вождение автотранспорта и выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 5 мг или 10 мг.* В контурной ячейковой упаковке, 10, 20 или 25 шт. В банке полимерной, 30, 50, 100 или 120 шт. Каждая банка или 3, 5 или 10 контурных упаковок по 10 табл., или 1, 2, 3, 4 или 6 контурных упаковок по 20 табл., или 2 или 4 контурные упаковки по 25 табл. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Ацеклофенак* (Aceclofenac*)

Синонимы

Аленталь®: табл. п.п.о. *(ВЕРТЕКС)* 51

Аэртал®: крем д/наружн. прим., пор. д/сусп. для приема внутрь, табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* 74

Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid)

Синонимы

Аспирин® Кардио: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 64

Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел* (Acetylsalicylic acid + Clopidogrel*)

Синонимы

Коплавикс®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 260

Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол* (Acetylsalicylic acid + Caffeine + Paracetamol*)

Синонимы

Аскофен-П®: табл. *(Отисифарм ПАО)* 61

АЭРТАЛ® (AIRTAL®)

Ацеклофенак* *74*

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Крем для наружного применения . . . . . 1 г

активное вещество: ацеклофенак 100% микронизированный . . . . . 0,015 г

вспомогательные вещества: воск эмульсионный — 0,1 г; парафин жидкий — 0,04 г; метилпарагидроксибензоат — 0,002 г; пропилпарагидроксибензоат — 0,0005 г; вода — 0,8425 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Крем:* белый, однородный.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противовоспалительное местное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ацеклофенак представляет собой НПВС, обладающее противовоспалительным и анальгезирующим действием. Препарат подавляет развитие отека и эритемы независимо от этиологии воспаления. Ацеклофенак подавляет образование ПГ и ЛТ за счет обратимого подавления ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Установленная клиническая эффективность препарата дополняется хорошей переносимостью.

Применение крема Аэртал® целесообразно у пациентов с травматическими повреждениями или воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

Ацеклофенак всасывается из зоны нанесения, быстро достигая состояния насыщения. Препарат задерживается в области всасывания, что увеличивает его противовоспалительную эффективность, и постоянно поступает в системный кровоток, но в таких малых концентрациях, что вторичные эффекты, особенно со стороны ЖКТ, отсутствуют.

Распределение

Ацеклофенак распределяется по всему организму.

Выведение

Метаболизм ацеклофенака осуществляется в печени, препарат выводится медленно почками и через ки-

крем д/наружн. прим., туб. алюм. 60 г, пач. картон. 1
Аэртал®

шечник, частично в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение боли и воспаления при следующих состояниях и травмах опорно-двигательного аппарата:
- тендинит;
- миозит;
- тендосиновит;
- растяжение;
- ушиб;
- вывих;
- периартрит;
- люмбаго;
- кривошея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС);
- нарушение целостности кожных покровов в месте предполагаемого нанесения;
- беременность;
- детский возраст.

С осторожностью: печеночная порфирия (обострение); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения); тяжелые нарушения функции печени и почек; хроническая сердечная недостаточность; бронхиальная астма; крапивница или острый ринит, спровоцированные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВС; нарушения свертываемости крови (в т.ч. гемофилия, удлинение времени кровотечения, склонность к кровотечениям); пожилой возраст; период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данных о безопасности применения препарата во время беременности в настоящее время недостаточно, поэтому крем Аэртал® не следует применять во время беременности.

В настоящее время нет данных о том, проникает ли ацеклофенак в грудное молоко. Принимать решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или продолжении/прекращении терапии кремом Аэртал® следует после оценки предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для ребенка, а также пользы грудного вскармливания для ребенка и преимуществ применения крема Аэртал® у женщины.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно.*

Наносить на кожу 3 раза в день легкими втирающими движениями. Количество наносимого крема зависит от размера участка кожи в области предполагаемого нанесения — на участок кожи площадью 5–7 $см^2$ наносится 1,5–2 г крема Аэртал®, (столбик крема размером примерно с горошину).

Необходимость в коррекции дозы препарата у пожилых пациентов отсутствует.

Не следует применять при наложении давящих повязок.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Данные классифицированы по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA со следующей частотой: редко — ≥1/10000 до <1/1000; очень редко — <1/10000.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: редко — эритема, зуд, раздражение кожи; очень редко — реакции светочувствительности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Несмотря на то что в настоящее время не получено данных о возможном взаимодействии препарата с другими ЛС, следует соблюдать меры предосторожности в случае одновременного применения пациентом каких-либо других препаратов, особенно содержащих литий, дигоксин, а также при приеме пероральных контрацептивов, диуретиков или других НПВС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* в случае передозировки или непреднамеренного приема препарата внутрь могут наблюдаться головокружение, головная боль, гипервентиляция легких с повышенной судорожной готовностью, тошнота, рвота, боли в области живота.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфический антидот препарата не существует. Форсированный диурез, гемодиализ малоэффективны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если при приеме крема Аэртал® отмечаются симптомы местного раздражения, применение препарата следует прекратить и начать соответствующее лечение.

После нанесения крема необходимо тщательно вымыть руки, за исключением тех случаев, когда руки являются зоной нанесения крема. Не наносить крем в области глаз и рта.

Не применять крем Аэртал® для лечения открытых ран, поражений слизистых оболочек, а также раздраженной кожи (экзема). Крем следует наносить только на неповрежденную кожу.

Крем Аэртал® содержит цетостеариловый спирт, метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать местные кожные реакции (например контактный дерматит, развитие которого может быть отсрочено во времени).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Применение крема Аэртал® не влияет на способность к управлению транспортными средствами и работу с техникой.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Крем для наружного применения, 1,5%*. В тубе из алюминия 60 г крема. По 1 тубе в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АЭРТАЛ® (AIRTAL®)

Ацеклофенак* *74*

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

активное вещество:
ацеклофенак . . . . . 100 мг

вспомогательные вещества: МКЦ — 89,2 мг; повидон — 6,6 мг; глицерил дистеарат тип I — 2,6 мг; кроскармеллоза натрия — 6,6 мг

оболочка пленочная: Sepifilm 752 белый (гипромеллоза — 40%, МКЦ — 32%, макрогола стеарат тип I — 8%, титана диоксид — 20%) — 9 мг

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь . . . . . 1 пак.

активное вещество:
ацеклофенак . . . . . 100 мг

вспомогательные вещества: сорбитол — 2,639 г; натрия сахаринат — 0,01 г; аспартам — 0,01 г; кремния диоксид коллоидный — 0,006 г; гипромеллоза — 0,018 г; титана диоксид — 0,012 г; ароматизатор молочный — 0,1 г; ароматизатор карамельный — 0,05 г; ароматизатор кремовый — 0,05 г

пор. д/сусп. для приема внутрь 100 мг, пак. 3-сл. 3 г, пач. картон. 20
Аэртал®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, двояковыпуклые белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, диаметром около 8 мм; на одной стороне выгравирована буква «А».
Порошок: белого или белого с кремовым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ацеклофенак обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием. Угнетает синтез ПГ и т.о. влияет на патогенез воспаления, возникновения боли и лихорадки. При ревматических заболеваниях противовоспалительное и анальгезирующее действие ацеклофенака способствует значительному уменьшению выраженности боли, утренней скованности, припухлости суставов, что улучшает функциональное состояние пациента.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*
Ацеклофенак быстро и полностью всасывается после приема внутрь. T_{max} — 1,25–3 ч. Прием пищи замедляет скорость всасывания, но не оказывает влияния на его степень.

Распределение
Проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает примерно 60% от уровня концентрации в плазме, а T_{max} на 2–4 ч больше, чем в плазме. V_d — 25 л.
Связь с белками плазмы (альбуминами) — >99,7%.

Метаболизм
Считается, что ацеклофенак метаболизируется изоферментом CYP2C9 с образованием метаболита 4-OH-ацеклофенака, чей вклад в клиническое действие препарата, скорее всего, является минимальным. Диклофенак и 4-OH-диклофенак входят в число многочисленных метаболитов ацеклофенака.

Выведение
Средний $T_{1/2}$ составляет 4–4,3 ч. Клиренс составляет 5 л/ч. Приблизительно 2/3 принятой дозы выводится почками, в основном — в виде конъюгированных гидроксиметаболитов. Только 1% дозы после приема внутрь выводится в неизмененном виде.

Особые категории пациентов
Пожилые: не было выявлено изменений фармакокинетики ацеклофенака.
Больные со сниженной функцией печени: была выявлена более низкая скорость выведения ацеклофенака после однократной дозы. В исследовании длительного применения 100 мг ацеклофенака один раз в день не было различия в фармакокинетических параметрах между испытуемыми с небольшим или умеренным циррозом печени и пациентами, не страдающими этим заболеванием.
Пациенты с легким или умеренным нарушением функции почек: не было клинически значимых различий в фармакокинетике после приема однократной дозы.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение болевого синдрома и воспаления при остеоартрозе, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондиллите, ревматическом поражении мягких тканей, а также других заболеваниях опорно-двигательного аппарата (например плечелопаточный периартрит);
- в качестве обезболивающего средства (включая люмбаго, зубную боль и первичную дисменорею).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ацеклофенаку или какому-либо из компонентов препарата;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения (в т.ч. болезнь Крона, язвенный колит);
- желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- нарушение кроветворения или коагуляции;
- тяжелая почечная недостаточность, (Cl креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- непереносимость фруктозы (для лекарственной формы порошок для приготовления суспензии для приема внутрь);
- фенилкетонурия (для лекарственной формы порошок для приготовления суспензии для приема внутрь);
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе; бронхиальная астма; диспептические симптомы на момент назначения препарата; артериальная гипертензия; снижение ОЦК (в т.ч. сразу после обширных оперативных вмешательств); ишемическая болезнь сердца; хроническая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; Cl креатинина <60 мл/мин; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличие инфекции *Helicobacter pylori*; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; курение; пожилой возраст; длительное использование НПВС; прием диуретиков, ГКС системного действия, антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов обратного захвата серотонина; частое употребление алкоголя; тяжелые соматические заболевания; нарушения кроветворения, системная красная волчанка, порфирия, ветряная оспа.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан во время беременности. Регулярное применение НПВС в последнем триместре беременности может приводить к снижению тонуса и более слабым сокращениям матки. Применение НПВС может приводить к преждевременному закрытию Боталлова протока у плода и возможно — к длительной легочной гипертензии у новорожденного, нарушению функции почек плода, задержке начала родовой деятельности и увеличению продолжительности родов, также препарат может влиять на продолжительность кровотечения из-за антиагрегантного эффекта.

Аэртал не следует принимать во время лактации. Данные о выделении Аэртала с женским молоком отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.
Внутрь.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Проглатывая целиком, запивая достаточным количеством жидкости.
Взрослым — обычно по 1 табл. (100 мг) 2 раза в день: 1 табл. утром и 1 — вечером.
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Содержимое пакетика следует растворить приблизительно в 40–60 мл воды и немедленно выпить.
Выраженность болевого синдрома можно уменьшить с помощью однократного приема препарата.
Взрослые: рекомендуемая доза — 1 пакетик 2 раза в день (1 — утром и 1 — вечером).
Пожилые: обычно не требуется коррекция дозы.
Печеночная недостаточность: пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести необходимо снижать дозу ацеклофенака. Рекомендуемая первоначальная доза составляет 100 мг ежедневно.
Почечная недостаточность: нет доказательств, что дозу ацеклофенака необходимо снижать больным с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести, но рекомендуется соблюдать осторожность.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные эффекты, перечисленные ниже, представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA со следующей частотой: часто — ≥1/100 до <1/10; нечасто — ≥1/1000 до <1/100; редко — ≥1/10000 до <1/1000; очень редко — <1/10000.
Со стороны крови и лимфатической системы: редко — анемия; очень редко — угнетение костного мозга, гранулоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия.
Со стороны иммунной системы: редко — анафилактическая реакция (включая шок), гиперчувствительность.
Со стороны обмена веществ и питания: очень редко — гиперкалиемия.
Нарушения психики: очень редко — депрессия, необычные сновидения, бессонница.
Со стороны нервной системы: часто — головокружение; очень редко — парестезии, тремор, сонливость, головная боль, дисгевзия.
Со стороны органа зрения: редко — расстройства зрения.
Со стороны органа слуха и лабиринта: очень редко — вертиго, звон в ушах.
Со стороны ССС: редко — сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ухудшение течения артериальной гипертензии; очень редко — тахикардия, гиперемия, приливы, васкулит.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко — одышка; очень редко — бронхоспазм.
Со стороны ЖКТ: часто — диспепсия, боль в животе, тошнота, диарея; нечасто — метеоризм, гастрит, запор, рвота, язвенный стоматит; редко — мелена, язва ЖКТ, диарея с кровью, желудочно-кишечное кровотечение; очень редко — стоматит, рвота кровью, перфорация кишечника, ухудшение течения болезни Крона и язвенного колита, панкреатит.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — увеличение активности печеночных ферментов; очень редко — заболевания печени (включая гепатит), увеличение активности ЩФ крови.
Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто — зуд, сыпь, дерматит, уртикарная сыпь; редко — ангионевротический отек; очень редко — пурпура, экзема, реакции со стороны

кожи и слизистых оболочек, буллезные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и острый эпидермальный некролиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — повышение концентрации мочевины крови, повышение концентрации креатинина крови; очень редко — интерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень редко — отеки, слабость, мышечные спазмы, увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Исследования лекарственных взаимодействий не проводились, за исключением варфарина.

Ацеклофенак метаболизируется системой цитохрома Р450 — CYP2C9, и данные *in vitro* указывают на то, что ацеклофенак может являться ингибитором данного энзима. Поэтому возможен риск фармакокинетического взаимодействия с фенитоином, циметидином, толбутамидом, фенилбутазоном, амиодароном, миконазолом и сульфафеназолом.

Как и в случае других НПВС, существует риск фармакокинетического взаимодействия с ЛС, активно выводящимися почками, такими как метотрексат и препараты лития.

Ацеклофенак почти полностью связывается с белками плазмы, и, следовательно, необходимо учитывать возможность замещения другими препаратами, в сильной степени связывающимися с белками плазмы.

Ввиду отсутствия исследований фармакокинетического взаимодействия, следующие сведения основываются на информации, полученной по другим НПВС.

Следует избегать следующих сочетаний

НПВС подавляют тубулярную секрецию метотрексата, и при этом также может наблюдаться метаболическое взаимодействие, приводящее к снижению клиренса метотрексата. Поэтому во время лечения большими дозами метотрексата всегда следует избегать назначения НПВС.

Некоторые НПВС подавляют выведение лития и дигоксина почками, что приводит к повышенным концентрациям обоих веществ в сыворотке крови. Следует не допускать данное сочетание, если нельзя проводить частый контроль концентрации лития и дигоксина в сыворотке крови.

НПВС подавляют агрегацию тромбоцитов и повреждают слизистую оболочку ЖКТ, что может повысить активность антикоагулянтов и увеличить риск кровотечений из слизистой оболочки ЖКТ у пациентов, принимающих антикоагулянты.

Следует избегать сочетания ацеклофенака с пероральными антикоагулянтами группы кумарина, тиклопидином, тромболитиками и гепарином при отсутствии тщательного контроля.

При следующих сочетаниях может потребоваться коррекция дозы и соблюдение мер предосторожности

Необходимо учитывать возможное взаимодействие НПВС и метотрексата, особенно больным с почечной недостаточностью. При приеме обоих препаратов необходим контроль функции почек. Следует принимать меры предосторожности при одновременном приеме НПВС и метотрексата в течение 24 ч, т.к. концентрация метотрексата может увеличиться, приводя к повышенной токсичности метотрексата.

Предполагается, что прием НПВС вместе с циклоспорином или такролимусом увеличивает риск нефротоксичности ввиду снижения синтеза простациклина в почках. Поэтому при одновременном приеме препаратов важно контролировать функцию почек.

Одновременный прием ацетилсалициловой кислоты и других НПВС может увеличить частоту развития по-

бочных реакций, и, следовательно, требуется осторожность при их совместном приеме.

НПВС могут снижать мочегонное действие фуросемида, буметанида и гипотензивное действие тиазидных диуретиков. Одновременное лечение калийсберегающими диуретиками может быть связано с повышением уровня калия в сыворотке крови, поэтому необходим контроль содержания калия в крови.

НПВС также могут снижать действие некоторых гипотензивных лекарственных препаратов. Ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II в сочетании с НПВС могут приводить к возникновению почечной недостаточности. Риск развития острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер, может увеличиваться у некоторых пациентов с нарушением функции почек, например у пожилых пациентов или пациентов, испытывающих дефицит жидкости. Поэтому сочетание таких препаратов с НПВС должно применяться с осторожностью, пациенты должны получать достаточное количество жидкости с пищей, и следует проводить контроль функции почек.

Не было выявлено влияние ацеклофенака на АД, когда он принимался одновременно с бендрофлуазидом, хотя нельзя исключить взаимодействие с другими диуретиками.

Другие возможные взаимодействия

Сообщалось об отдельных случаях гипогликемии и гипергликемии. Поэтому для ацеклофенака необходимо корректировать дозу препаратов, вызывающих гипогликемию.

При одновременном приеме НПВС и зидовудина возрастает риск гематологической токсичности.

При одновременном применении с препаратом Аэртал®:

- *дигоксина, фенитоина или препаратов лития* — может повышаться уровень содержания в плазме этих ЛС;
- *диуретиков и гипотензивных средств* — может ослабляться действие этих ЛС;
- *калийсберегающих диуретиков* — может приводить к развитию гипергликемии и гиперкалиемии;
- *других НПВС или ГКС* — повышается риск возникновения побочных явлений со стороны ЖКТ;
- *СИОЗС* (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин) — повышается риск развития желудочно-кишечных кровотечений;
- *циклоспорина* — может повышаться токсическое воздействие последнего на почки;
- *противодиабетических средств* — может вызвать как гипо-, так и гипергликемию. При этой комбинации средств необходим контроль уровня сахара в крови;
- *антиагрегантов и антикоагулянтов* — повышается риск кровотечений (необходим регулярный контроль показателей свертываемости крови).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головная боль, головокружение, гипервентиляция с повышенной судорожной готовностью, боль в животе, тошнота, рвота.

Лечение: показано промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфического антидота к препарату не существует. Форсированный диурез, гемодиализ — малоэффективны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Выраженность побочных реакций можно скорректировать путем снижения минимальной эффективной дозы и уменьшения продолжительности лечения, необходимого для контроля симптомов.

Пациентам с артериальной гипертензией и/или слабой или умеренно выраженной застойной сердечной недостаточностью в анамнезе требуется надлежащий контроль и консультации врача, т.к. сообщалось о задержке

жидкости и отеках при лечении НПВС.

Данные клинических и эпидемиологических исследований дают основание предполагать, что использование некоторых НПВС (особенно в больших дозах и при длительном приеме) может увеличивать риск тромбозов артерий (например инфаркт миокарда или инсульт). Нет достаточных данных, позволяющих исключить такой риск для ацеклофенака.

Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, ИБС, патологией периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями должны принимать ацеклофенак только после тщательного анализа клинической ситуации. С такой же осторожностью нужно принимать решение перед началом длительного лечения пациентов с риском сердечно-сосудистого заболевания (например артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курящие).

Ацеклофенак необходимо принимать с осторожностью и под пристальным медицинским контролем пациентам, страдающим заболеваниями ЖКТ, пептической язвой в анамнезе, после острого нарушения мозгового кровообращения, с системной красной волчанкой, порфирией, нарушениями со стороны системы кроветворения и свертываемости крови.

Пациентам с болезнью Крона, язвенным колитом препарат назначать не рекомендуется.

Необходимо проявлять осторожность пациентам с печеночной, почечной, сердечной недостаточностью, а также пациентам с другими заболеваниями, предрасположенными к развитию отеков. Прием НПВС этой категорией пациентов может привести к ухудшению почечной экскреции и возникновению отеков. Пациентам, принимающим мочегонные препараты, или с повышенным риском развития гиповолемии, также необходимо проявлять осторожность при приеме препарата Аэртал®.

Необходимо проявлять осторожность пожилым пациентам, т.к. у них чаще наблюдаются побочные явления. Кровотечения из ЖКТ и/или прободение могут быть во время лечения, особенно если в анамнезе есть заболевания ЖКТ. Кроме того, у пожилых пациентов больше вероятность возникновения нарушения работы печени, почек, ССС.

Всем пациентам, получающим длительное лечение НПВС, необходим мониторинг с целью снижения риска развития побочных реакций (например общий анализ мочи, общий и биохимический анализ крови).

НПВС могут снизить фертильность и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

Каждый пакетик порошка Аэртал® содержит 2,64 г сорбитола, который может вызвать нарушения со стороны ЖКТ и диарею. Пациенты с непереносимостью фруктозы не должны принимать данный лекарственный препарат.

Порошок Аэртал® содержит аспартам, источник фенилаланина. Пациенты с фенилкетонурией должны учитывать, что каждый пакетик содержит 5,61 мг фенилаланина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. препарат может вызвать головокружение и другие побочные эффекты которые могут влиять на указанные способности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг.* В блистере из полиамид/алюминий/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой по 10 шт. По 1, 2, 3, 4, 6 или 9 блистеров в картонной пачке.
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг. В трехслойном пакетике (бумага/алюминий/ПЭ) по 3 г. По 20 пакетиков в картонной пачке.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Бенциклан (Bencyclane*)*

Синонимы
Галидор®: р-р для в/в и в/м введ., табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 164

БЕРОККА® ПЛЮС (BEROCCA® PLUS)

Поливитамины + Минералы *415*

Bayer Consumer Care AG (Германия)

СОСТАВ

♣**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.**
действующие вещества:
тиамина мононитрат (витамин B_1) ..... 15 мг
рибофлавин (витамин B_2) ..... 15 мг
никотинамид (витамин B_3) ..... 50 мг
кальция пантотенат (витамин B_5) ..... 23 мг
пиридоксина гидрохлорид (витамин B_6) ..... 10 мг
биотин (витамин B_8) ..... 0,15 мг
фолиевая кислота (витамин B_9) ..... 0,4 мг
цианокобаламин (витамин B_{12}) ..... 0,01 мг
аскорбиновая кислота (витамин С) ..... 500 мг
кальций ..... 100 мг
(в форме кальция карбоната и кальция пантотената)
магний ..... 100 мг
(в форме магния гидроксикарбоната и магния оксида легкого)
цинк ..... 10 мг
(в форме цинка цитрата тригидрата)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 94,3 мг; повидон К90 (Е1201) — 45 мг; кроскармеллоза натрия (Е468) — 44 мг; маннитол (Е421) — 25,45 мг; тальк (Е553b) — 15 мг; магния стеарат (Е572) — 14 мг
оболочка пленочная: Opadry коричневый (полидекстроза (Е1200), гипромеллоза (Е464), титана диоксид (Е171), кокосовое масло фракционированное, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид черный (Е172) — 43 мг

♣**Таблетки шипучие . . . . . 1 табл.**
действующие вещества:
витамин B_1 (тиамина гидрохлорид) ..... 15 мг

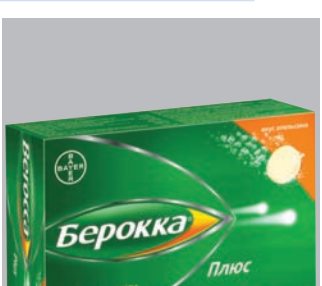


табл. шип., цилиндр. п/пропилен. 10, пач. картон. 2
Берокка® Плюс

Б

(в форме тиамина монофосфорной кислоты эфира хлорида — 18,54 мг)
витамин B_2 (рибофлавин)..... .... 15 мг
(в форме рибофлавина натрия фосфата — 20,51 мг)
витамин B_3 (никотинамид) .... 50 мг
витамин B_5 (пантотеновая кислота)..... .... 23 мг
(в форме кальция пантотената — 25 мг)
витамин B_6 (пиридоксина гидрохлорид) .... 10 мг
витамин B_8 (биотин) .. ... 0,15 мг
витамин B_9 (фолиевая кислота) .... 0,4 мг
витамин B_{12} (цианокобаламин)..... ... 0,01 мг
(в форме цианокобаламина 0,1% — 10 мг)
витамин С (аскорбиновая кислота)..... ... 500 мг
кальций (в форме кальция карбоната и кальция пантотената)..... ... 100 мг
(в форме кальция карбоната гранулированного (кальция карбонат и мальтодекстрин) — 97,69 мг и кальция пантотената — 2,31 мг)
магний (в форме магния карбоната тяжелого и магния сульфата дигидрата)..... ... 100 мг
(в форме магния карбоната гранулированного (магния карбонат тяжелый и прежелатинизированный кукурузный крахмал) — 49 мг и магния сульфата дигидрата — 51 мг)
цинк (в форме цинка тригидрата) .... 10 мг
(в форме цинка цитрата тригидрата)
вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная — 1700 мг; натрия гидрокарбонат — 840 мг; натрия карбонат безводный — 60 мг; натрия хлорид — 40 мг; ацесульфам калия — 20 мг; аспартам — 25 мг; краситель свекольный красный (Е162) — 30 мг; бета-каротин (Е160а) — 40 мг; апельсиновый ароматизатор — 100 мг; полисорбат 60 — 0,9 мг; маннитол — 16,848 мг; изомальт — 265,531 мг; сорбитол — 155,3027 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки*: продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от бледно-оранжевого до серовато-оранжевого цвета.
Таблетки шипучие: плоскоцилиндрические, от бледно-оранжевого до светло-оранжевого цвета, с вкраплениями более темного и более светлого цвета, растворяются в воде с выделением пузырьков, образуя раствор с запахом апельсина.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит витаминов и минеральных веществ.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный препарат, фармакологическое действие которого обусловлено входящим в его состав комплексом витаминов и микроэлементов.
Витамины группы В участвуют во многих метаболических реакциях (в т.ч. в синтезе нейромедиаторов).
Витамин С (аскорбиновая кислота) является биологическим антиоксидантом и играет важную роль в инактивации свободных радикалов, увеличивает абсорбцию железа в тонком кишечнике, оказывает влияние на метаболизм фолиевой кислоты и функцию лейкоцитов. Стимулирует образование соединительной ткани, костной ткани, нормализует проницаемость капилляров.
Кальций принимает участие во многих физиологических процессах, ферментных системах и передаче нервного импульса в комплексе с магнием и витамином B_6.
Магний участвует в различных реакциях, включая синтез протеина, мета-

табл. шип., цилиндр. п/пропилен. 10, пач. картон. 1

Берокка® Плюс

болизм жирных кислот, окисление сахаров.

Цинк в качестве катализатора активирует более чем 200 ферментов и является компонентом многих белков, гормонов, нейропептидов, гормональных рецепторов, а также непосредственно участвует в синтезе коэнзимов, производных витамина B_6.

Водорастворимые витамины не накапливаются в организме, поэтому при состояниях, сопровождающихся повышенной потребностью в витаминах и минералах, количество витаминов, поступающих с пищей, может оказаться недостаточным.

ПОКАЗАНИЯ. Дефицит и состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в витаминах группы В, витамина С и цинка.

Содержание витаминов в препарате Берокка® Плюс подобрано для применения в терапевтических целях при состояниях, сопровождающихся дефицитом или увеличением потребности в витаминах (повышенные физические нагрузки, период длительного нервного перенапряжения и стрессов; неполноценное и несбалансированное питание (ограничивающие диеты); хронический алкоголизм).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- гиперкальциемия, гипермагниемия;
- мочекаменная болезнь (нефролитиаз, уролитиаз);
- гемохроматоз;
- гипероксалурия;
- нарушение функции почек;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- непереносимость фруктозы (таблетки шипучие);
- детский возраст до 15 лет.

С осторожностью: атрофический гастрит; заболевания кишечника; заболевания поджелудочной железы; синдром недостаточности всасывания витамина B_{12} или врожденный дефицит внутреннего фактора Кастла.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Берокка® Плюс не предназначен для применения у беременных или кормящих женщин.

Витамины и минералы в дозах, используемых в пищевых добавках, в целом считаются безопасными для применения во время беременности и лактации. Тем не менее, препарат Берокка® Плюс следует применять во время беременности только по назначению лечащего врача.

Витамины и минералы, содержащиеся в препарате Берокка® Плюс, проникают в грудное молоко. Данных о безопасности препарата при применении его в период лактации нет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, запивают водой. Таблетки шипучие предварительно растворяют в стакане воды.

Взрослые и дети с 15 лет: 1 табл. в день.

Не следует превышать рекомендуемую суточную дозу препарата.
Рекомендуемая продолжительность курса составляет 30 дней. Повторные курсы — по рекомендации врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* редко (<1/10000) — крапивница, сыпь, отек гортани, анафилактический шок.
Со стороны пищеварительной системы: возможны легкие преходящие желудочно-кишечные расстройства.
Со стороны крови и системы кроветворения: у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы аскорбиновая кислота может вызвать гемолитическую анемию.
Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, возбудимость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Витамин B_6 (пиридоксин) в дозе, превышающей 5 мг, может нейтрализовать действие леводопы у пациентов с паркинсонизмом. Однако такой антагонизм не наблюдается, если леводопа применяется в сочетании с ингибитором декарбоксилазы (например бенсеразид, карбидопа).
Тиосемикарбазон и 5-флюороурацил нейтрализуют действие витамина B_1.
Антацидные препараты ингибируют резорбцию витамина B_1.
Неомицин, аминосалициловая кислота и H_2-блокаторы уменьшают абсорбцию витамина B_{12}.
Аспирин уменьшает абсорбцию аскорбиновой кислоты приблизительно на треть.
Пероральные контрацептивы могут уменьшить содержание в сыворотке витамина B_{12}, фолиевой кислоты, пиридоксина, аскорбиновой кислоты.
У некоторых пациентов, ежедневно принимающих дефероксамин и витамин С в дозе 500 мг, могут отмечаться преходящие нарушения функции левого желудочка.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможны такие желудочно-кишечные расстройства, как диарея и ощущение дискомфорта в области желудка. Чрезмерный прием витамина B_6 (более 20 табл./сут и в течение нескольких месяцев) может привести к симптомам нейропатии.
При передозировке следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Витамин С может влиять на результаты теста по определению глюкозы в моче, несмотря на то что он не влияет на уровень сахара в крови. Прием витамина С следует прекращать за несколько дней перед проведением таких тестов.
Возможно окрашивание мочи в ярко-желтый цвет, что не имеет клинического значения и объясняется наличием в препарате рибофлавина.
Препарат не содержит жирорастворимые витамины. В 1 табл. препарата содержится максимальная дневная доза витамина B_6 (пиридоксин), поэтому не следует превышать рекомендованные дозы приема препарата.
Одна таблетка содержит 12,5% рекомендованной суточной нормы потребления кальция и 33,3% рекомендованной суточной нормы потребления магния. Однако для лечения дефицита кальция и магния прием только препарата Беррокка® Плюс является недостаточным.
В 1 табл. шипучей содержится 272 мг натрия, поэтому пациентам, соблюдающим низкосолевую диету, рекомендуется принимать препарат Беррокка® Плюс в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.
Информация для больных сахарным диабетом
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 1 табл. препарата содержится 25 мг маннитола, 94 мг лактозы моногидрата и 13,44 мг декстрозы, что соответствует 0,02 ХЕ и имеет энергетическую ценность, равную 0,143 ккал, поэтому препарат можно принимать пациентам с сахарным диабетом.

Таблетки шипучие. В 1 табл. препарата содержится 267 мг маннитола, что соответствует 0,028 ХЕ и имеет энергетическую ценность, равную 0,66 ккал, поэтому препарат можно принимать пациентам с сахарным диабетом.

При имеющейся непереносимости некоторых сахаров перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

Пациенты, принимающие другие ЛС, должны проконсультироваться с врачом перед тем, как начать прием препарата Берокка® Плюс.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.* В ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Al блистере, 10 или 20 шт. По 3, 6 или 10 блистеров (по 10 табл.) или 3, 5 блистеров (по 20 табл.) в пачке картонной.

Таблетки шипучие. По 10 или 15 шипучих таблеток, завернутых в фольгу, в алюминиевом или пропиленовом цилиндре, закрытом пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. В крышку помещен влагопоглотитель. По 1 или 2 цилиндра (по 10 табл.) или по 1, 2 или 3 цилиндра (по 15 табл.) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Бетагистин (Betahistine*)*

Синонимы

Вестинорм-НЕО: табл. *(Фармак ПАО)* 155

Бетаметазон (Betamethasone*)*

Синонимы

Бетаспан ® Депо: сусп. д/ин. *(Фармак ПАО)* 87

БЕТАСПАН ® ДЕПО (BETASPAN DEPOT)

Бетаметазон* 87

ПАО «Фармак» (Украина)

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

Бетаспан® Депо

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: метилпарагидроксибензоат (Е218) — 1,3 мг; пропилпарагидроксибензоат (Е216) — 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 суспендируемые частицы белого или почти белого цвета. При взбалтывании образуется суспензия белого или почти белого цвета.

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

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 обусловливает 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 спондилоартрит, эпикондилит, кокцигодиния, кривошея, ганглиозная киста, экзостоз, фасциит;
- аллергические заболевания, в т.ч. бронхиальная астма, сенная лихорадка (поллиноз), аллергический бронхит, сезонный или круглогодичный 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, абсцесс 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 внутриочаговое 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/см^2. 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 омозолелости — 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 сухожилий, 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), нейрогенная 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 салицилатов 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/м^2/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 па-

циента; 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 анафилактоидных 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 профи-

лактическом 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). Необходимо 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 терапию 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 медицинским 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® ИНТЕНС 120 (BILOBIL® INTANS 120)

Гинкго двулопастного листьев экстракт *167*

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)

СОСТАВ

♣**Капсулы ....1 капс.**

активное вещество:
гинкго двулопастного листьев экстракт сухой*..... ... 120 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 198 мг; крахмал кукурузный — 90 мг; тальк — 24 мг; кремния диоксид коллоидный — 6 мг; магния стеарат — 6 мг; декстроза жидкая (декстроза, олиго- и полисахариды) — 6 мг

твердая желатиновая капсула (корпус и крышечка): краситель железа оксид черный (Е172) — 0,1%; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,6%; титана диоксид (Е171) — 1,33%; краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,27%; желатин — до 100%

* Гинкго двулопастного листьев экстракт сухой из Гинкго двулопастного листьев (*Ginkgo biloba L.*, семейства гинкговые (*Ginkgoaceae*), *folium*)

Соотношение количества лекарственного растительного сырья к количеству исходного экстракта — 35–67:1

Экстрагент — ацетон/вода

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы:* твердые желатиновые №0, корпус и крышечка коричневого цвета.

Содержимое капсул — порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с частицами более темного цвета. Допускается наличие комочков.

капс. 120 мг, бл. 10, пач. картон. 6
Билобил® интенс 120

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ангиопротективное, улучшающее микроциркуляцию, улучшающее мозговое и периферическое кровообращение, антигипоксантное, антиоксидантное, нейрометаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Билобил® интенс 120 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 (норэпинефрин, 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.

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, перемежающаяся хромота), синдром Рейно;
- нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипоакузия);
- старческая дегенерация желтого пятна;
- диабетическая ретинопатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к экстракту гинкго или другим компонентам препарата;
- пониженная свертываемость крови;
- эрозивный гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда;
- галактоземия, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. в состав препарата Билобил® интенс 120 входит лактоза;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Билобил® интенс 120 не рекомендуется принимать во время беременности и в период грудного вскармливания в связи с отсутствием достаточного опыта применения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* по 1 капс. 1–2 раза в день. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи.

При двукратном режиме дозирования принимать утром и вечером, при однократном — желательно утром.

Курс лечения не менее 3 мес. Первые признаки улучшения обычно появляются через 1 мес. Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто — ≥1/10; часто — от ≥1/100 до <1/10; нечасто — от ≥1/1000 до <1/100; редко — от ≥1/10000 до <1/1000; очень редко — <1/10000; частота неизвестна — не может быть оценена на основе имеющихся данных. В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко — тошнота, рвота, диарея.

Со стороны нервной системы: очень редко — головная боль, головокружение, бессонница.

Со стороны системы гемостаза: очень редко — снижение свертываемости крови, кровотечение (при длительном применении у пациентов, одновременно принимавших препараты, снижающие свертываемость крови).

Аллергические реакции: очень редко — покраснение кожи, припухлость, кожный зуд.

Прочие: очень редко — нарушения слуха.

В случае возникновения каких-либо нежелательных явлений применение препарата следует прекратить и обратиться к лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не рекомендуется применение препарата у пациентов, постоянно принимающих ЛС,

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® интенс 120 не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При развитии реакции повышенной чувствительности применение препарата необходимо прекратить.

Перед хирургическим вмешательством необходимо сообщить врачу о применении препарата Билобил® интенс 120.

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® интенс 120.

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, 120 мг.* В блистере (контурная ячейковая упаковка) из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги, 10 шт. 2 или 6 бл. в пачке картонной.

КОММЕНТАРИЙ. В ряде исследований были получены следующие данные:

- исследование Мищенко Т.С (1) показало, что препарат Билобил® интенс 120 при назначении больным с дисциркуляторной энцефалопатией II–III стадии атеросклеротического и/или гипертонического генеза в дозе 120 мг 2 раза в день в течение 3 мес способствует регрессу субъективных и объективных симптомов данной патологии, оказывает положительное влияние на когнитивные функции, астеническую симптоматику у пациентов, способствует улучшению качества жизни больных.

Эффективность и безопасность препарата Билобил® интенс 120 позволяют рекомендовать его в дозе 120 мг 2 раза в день на протяжении 3 мес в качестве средства лечения больных дисциркуляторной энцефалопатией II–III стадии атеросклеротического и/или гипертонического генеза.

- исследование Stefanache F. (2) показало, что препарат Билобил® интенс 120 способствовал улучшению когнитивных функций: памяти, концентрации внимания. Билобил® интенс 120 снижал выраженность некогнитивных (или психоневрологических) симптомов: нарушения настроения, расстройства сна и беспокойство (отмечалось улучшение состояния с каждым месяцем исследования, достижение максимального эффекта к 6-му мес).

1. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Билобил® интенс 120 в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией// Международный неврологический журнал.- 6 (52).- 2012.- С. 20.

2. Stefanache F., The monitoring of the efficiency and safety of the treatment with Bilobil intens in patients with severe cognitive impairment.- Krka.- Data on file.- 2011.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ (BILOBIL® FORTE)

Гинкго двулопастного листьев экстракт *167*

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)

капс. 80 мг, бл. 10, пач. картон. 6
Билобил® форте

СОСТАВ

Капсулы ..... **..1 капс.**
активное вещество:
гинкго двулопастного листьев экстракт сухой* .... 80 мг
вспомогательные вещества: декстроза жидкая (декстроза, олиго- и полисахариды) — 4 мг; лактозы моногидрат — 132 мг; крахмал кукурузный — 60 мг; тальк — 16 мг; кремния диоксид коллоидный — 4 мг; магния стеарат — 4 мг
твердая желатиновая капсула (корпус и крышечка): краситель железа оксид черный (Е172) — 0,0329%; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,1756%; титана диоксид (Е171) — 2,5602%; краситель азорубин (Е122) — 0,0471%; желатин — до 100%

* Гинкго двулопастного листьев экстракт сухой из Гинкго двулопастного листьев *(Ginkgo biloba L.,* семейство гинкговые *(Ginkgoaceae), folium)*
Соотношение количества лекарственного растительного сырья к количеству исходного экстракта — 35–67:1
Экстрагент — ацетон/вода

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Капсулы: твердые желатиновые, размер №2, корпус и крышечка розового цвета.
Содержимое капсул — порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с частицами более темного цвета. Допускается наличие комочков.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ангиопротективное, улучшающее микроциркуляцию, улучшающее мозговое и периферическое кровообращение, антигипоксантное, антиоксидантное, нейрометаболическое.

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 (норэпинефрин, 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. Флавоновые 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, гипоакузия);
- 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, гипоакузия); 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 — ≥1/10; часто — от ≥1/100 до <1/10; нечасто — от ≥1/1000 до <1/100; редко — от ≥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 припадков.

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.

Буспирон* (Buspirone*)

Синонимы

Спитомин®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 536

Валацикловир* (Valaciclovir*)

Синонимы

Валогард: табл. п.п.о. *(Фармак ПАО)* 100

Валцикон®: табл. п.п.о. *(ВЕРТЕКС)* 115

ВАЛОГАРД (VALOGARD)

Валацикловир* *100*

ПАО «Фармак» (Украина)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой ..... 1 табл.

активное вещество: валацикловира гидрохлорид ..... 556 мг (эквивалентно 500 мг валацикловира)

вспомогательные вещества: МКЦ 101 — 227 мг; повидон —

26,1 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 8,7 мг; кросповидон — 43,5 мг; магния стеарат — 8,7 мг; *Sepifilm* 050 (метилгидроксипропилцеллюлоза, МКЦ, ацетилированные моно- и диглицериды) — 16 мг; *Candurin* (калий алюминий силикат, титана диоксид) — 4 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* продолговатой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской, покрытые пленочной перламутровой оболочкой, почти белого цвета. *На изломе* — ядро белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противовирусное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Валацикловир является противовирусным средством, представляет собой L-валиновый сложный эфир ацикловира. Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида (гуанин).

В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир и валин под воздействием фермента гидролазы. Ацикловир обладает *in vitro* специфической ингибирующей активностью против вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вируса ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВЗВ — варицелла-зостер вирус), ЦМВ, вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму ацикловиртрифосфат.

Первая стадия фосфорилирования требует активности вирусспецифических ферментов. Для ВПГ, ВЗВ и ВЭБ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в пораженных вирусом клетках. Частичная селективность фосфорилирования сохраняется у ЦМВ и опосредуется через продукт гена фосфотрансферазы UL97. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность. Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловиртрифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и следовательно блокированию репликации вируса.

табл. п.п.о. 500 мг, бл. 6, пач. картон. 7
табл. п.п.о. 500 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Валогард

У пациентов с сохраненным иммунитетом ВПГ и ВЗВ с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются крайне редко, но иногда могут быть обнаружены у пациентов с тяжелым нарушением иммунитета, например с трансплантатом костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у ВИЧ-инфицированных.

Резистентность обычно обусловлена дефицитом тимидинкиназы, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Иногда снижение чувствительности

к ацикловиру обусловлено появлением штаммов вируса с нарушением структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Вирулентность этих разновидностей вируса напоминает таковую у его дикого штамма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

После приема внутрь валацикловир хорошо абсорбируется из ЖКТ, быстро и почти полностью превращаясь в ацикловир и валин. Это превращение катализируется ферментом печени валацикловиргидролазой.

После однократного приема валацикловира 250–2000 мг C_{max} ацикловира в плазме у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек составляет 10–37 мкмоль/л (2,2–8,3 мкг/мл), а T_{max} — 1–2 ч.

При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира составляет 54% и не зависит от приема пищи. C_{max} валацикловира в плазме составляет всего 4% от концентрации ацикловира, среднее T_{max} валацикловира в плазме — 30–100 мин после приема дозы, предел количественного определения валацикловира в плазме достигается через 3 ч либо раньше. Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь.

Распределение

Степень связывания ацикловира с белками плазмы низкая — 15%.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек $T_{1/2}$ ацикловира из плазмы после приема валацикловира составляет примерно 3 ч, а у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности средний $T_{1/2}$ около 14 ч. Валацикловир выводится из организма почками, преимущественно в виде ацикловира (более 80% дозы) и метаболита ацикловира — 9-карбоксиметоксиметилгуанина; в неизмененном виде выводится менее 1% валацикловира.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика валацикловира и ацикловира в значительной степени не меняется у пациентов, инфицированных ВПГ и ВЗВ.

На поздних сроках беременности суточный показатель AUC в равновесном состоянии после приема 1000 мг валацикловира был больше приблизительно в 2 раза, чем таковой при приеме ацикловира в дозе 1200 мг/сут.

У ВИЧ-инфицированных пациентов фармакокинетические параметры ацикловира после приема внутрь валацикловира в дозе 1000 или 2000 мг сопоставимы с параметрами, наблюдаемыми у здоровых добровольцев.

У реципиентов трансплантатов органов, получающих валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза/сут, C_{max} ацикловира была сопоставима или превышала концентрацию, наблюдаемую у здоровых добровольцев после приема тех же доз, при этом суточные показатели AUC были существенно выше.

ПОКАЗАНИЯ. Взрослые:

- лечение опоясывающего лишая (*Herpes zoster*). Валогард способствует купированию болевого синдрома, уменьшает его продолжительность и процент пациентов с болями, вызванными опоясывающим лишаем, включая острую и постгерпетическую невралгию;
- лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (*Herpes genitalis*), а также лабиальный герпес (*Herpes labialis*);
- профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес;
- профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру при приеме в качестве супрессивной терапии в сочетании с безопасным сексом.

Взрослые и подростки 12 лет и старше:
- профилактика ЦМВ-инфекции, а также реакции острого отторжения трансплантата (у пациентов с трансплантатами почек), оппортунистических инфекций и других герпесвирусных инфекций (ВПГ, ВЗВ) после трансплантации органов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- гиперчувствительность к валацикловиру, ацикловиру и любому вспомогательному компоненту, входящему в состав препарата;
- ВИЧ-инфекция при содержании CD4+-лимфоцитов менее 100/мкл;
- беременность;
- детский возраст до 12 лет при профилактике ЦМВ-инфекции, инфекции после трансплантации;
- детский возраст до 18 лет для всех остальных показаний (в связи с недостаточным количеством данных по клиническим исследованиям для указанной возрастной группы).

С осторожностью: печеночная/почечная недостаточность; клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции; одновременный прием нефротоксичных ЛС; период грудного вскармливания; пожилой возраст; гипогидратация.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Валогард противопоказан в период беременности.

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, экскретируется грудным молоком. После применения валацикловира в дозе 500 мг внутрь C_{max} ацикловира в грудном молоке в 0,5–2,3 раза (в среднем в 1,4 раза) превышала соответствующие концентрации ацикловира в плазме крови матери. Среднее значение концентрации ацикловира в грудном молоке составляло 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль/л). При приеме матерью валацикловира в дозе 500 мг 2 раза в день ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме его внутрь в дозе около 0,61 мг/кг/сут. $T_{1/2}$ ацикловира из грудного молока такой же, как из плазмы крови. Валацикловир в неизменном виде не определялся в плазме матери, грудном молоке или моче ребенка.

Валогард следует назначать с осторожностью кормящим женщинам.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая водой.

Лечение опоясывающего лишая: взрослые — рекомендуемая доза составляет 1000 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Лечение инфекций, вызванных ВПГ: взрослые — рекомендуемая доза для терапии эпизода составляет 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней. В более тяжелых случаях дебюта заболевания лечение следует начинать как можно раньше, а его продолжительность должна быть увеличена с 5 до 10 дней. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение препарата Валогард в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания.

В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение препарата Валогард в дозе 2 г 2 раза в день. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 ч (но не раньше чем через 6 ч) после приема первой дозы. При использовании такого режима дозирования продолжительность лечения составляет 1 сут. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов лабиального герпеса (т.е. пощипывание, зуд, жжение).

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ: взрослые — у пациентов с сохраненным иммунитетом рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. У па-

циентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового партнера: для инфицированных иммунокомпетентных лиц с рецидивами не более 9 раз в год рекомендуемая доза препарата Валогард составляет 500 мг 1 раз в день ежедневно в течение года и более.

Данные о профилактике инфицирования в других популяциях пациентов отсутствуют.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации: взрослые и подростки 12 лет и старше — рекомендуемая доза составляет 2 г 4 раза в день, назначается как можно раньше, после трансплантации. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина. Продолжительность лечения составляет 90 дней, но у пациентов с высоким риском курс лечения может быть продлен.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. Лечение опоясывающего лишая и инфекций, вызываемых ВПГ, профилактика (супрессия) рецидивов инфекции, вызванной ВПГ, профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру. Дозу препарата Валогард рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек (см. таблицу). У таких пациентов необходимо поддерживать адекватную гидратацию. Опыта применения препарата Валогард у детей со значениями Cl креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м^2 нет.

Показание	Cl креатинина, мл/мин	Доза препарата Валогард
Опоясывающий лишай	15–30	1 г 2 раза в сутки
	менее 15	1 г 1 раз в сутки
Лечение инфекции, вызванной ВПГ (по схеме 500 мг 2 раза в сутки)	менее 15	500 мг 1 раз в сутки
Лечение лабиального герпеса (по схеме 2 г 2 раза в сутки)	31–49	1 г 2 раза в сутки
	15–30	500 мг 2 раза в сутки
	менее 15	500 мг 1 раз в сутки
Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ:		
- пациенты с нормальным иммунитетом	менее 15	250 мг 1 раз в сутки
- пациенты со сниженным иммунитетом	менее 15	500 мг 1 раз в сутки
- снижение риска передачи генитального герпеса	менее 15	250 мг 1 раз в сутки

Пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется применять Валогард сразу после окончания сеанса гемодиализа в такой же дозе, как пациентам с Cl креатинина менее 15 мл/мин.

Показание	Cl креатинина, мл/мин	Доза препарата Валогард
Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации	75 и более	2 г 4 раза в сутки
	от менее 75 до 50	1,5 г 4 раза в сутки
	от менее 50 до 25	1,5 г 3 раза в сутки
	от менее 25 до 10	1,5 г 2 раза в сутки
	менее 10 или диализ*	1,5 г 1 раз в сутки

* У пациентов, находящихся на гемодиализе, Валогард следует назначать после окончания сеанса гемодиализа.

Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в периоды, когда функция почек быстро меняется, например сразу после транс-

плантации или приживления трансплантата, при этом доза препарата Валогард корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Нарушение функции печени. У взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести при сохранной синтетической функции коррекция дозы препарата Валогард не требуется. Фармакокинетические данные у взрослых пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (декомпенсированный цирроз), с нарушением синтетической функции печени и наличием портокавальных анастомозов также не свидетельствуют о необходимости корректировать дозу препарата Валогард, однако клинический опыт при данной патологии ограничен.

Дети до 12 лет. Нет данных о применении препарата Валогард у детей.

Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы не требуется, за исключением значительного нарушения функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии классификацией по основным системам и органам и по частоте встречаемости, которая была определена следующим образом: очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100 или <1/10; нечасто — ≥1/1000 или <1/100; редко — ≥1/10000 или <1/1000; очень редко — <1/10000.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль; редко — нарушение и спутанность сознания, потеря сознания.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота.

Данные постмаркетинговых исследований

Со стороны системы крови и органов кроветворения: очень редко — лейкопения, тромбоцитопения. В основном лейкопения была отмечена у пациентов со сниженным иммунитетом.

Со стороны иммунной системы: очень редко — анафилаксия, одышка, сыпь.

Со стороны нервной системы и психики: редко — головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, угнетение сознания, снижение умственных способностей; очень редко — возбуждение, тремор, атаксия, дизартрия, психотические симптомы, судороги, энцефалопатия, кома.

Перечисленные выше симптомы в основном обратимы и обычно наблюдаются у пациентов с нарушением функции почек или на фоне других предрасполагающих состояний. У взрослых пациентов с трансплантированным органом, получающих высокие дозы (8 г в день) валацикловира для профилактики ЦМВ-инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме более низких доз.

Со стороны дыхательной системы и органов средостения: нечасто — одышка.

Со стороны ЖКТ: редко — дискомфорт в животе, рвота, диарея, боль в животе.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ), гепатит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто — высыпания, включая проявления фоточувствительности; редко — зуд; очень редко — крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны мочевыделительной системы: редко — нарушения функции почек; очень редко — острая почечная недостаточность, почечная колика. Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек.

Прочие: отек лица, гипертония, тахикардия.

У пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у взрослых пациентов с далеко зашедшей ста-

дией ВИЧ-инфекции, получающих высокие дозы валацикловира (8 г ежедневно) в течение длительного периода времени, наблюдались случаи почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в комбинации). Подобные осложнения были отмечены у пациентов с такими же основными и/или сопутствующими заболеваниями, не получающих валацикловир.

Побочные действия, выявленные в результате спонтанных сообщений

Со стороны нервной системы и психики: агрессивное поведение, мании, психозы.

Со стороны органов зрения: нарушения зрения.

Со стороны системы крови и органов кроветворения: тромбоцитопения, апластическая анемия, лейкоцитокластический васкулит, тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: эритема, алопеция.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Клинически значимые взаимодействия не установлены. Ацикловир выводится почками, в основном в неизмененном виде, посредством активной почечной секреции. Сочетанное применение ЛС с этим механизмом выведения может привести к повышению концентрации ацикловира в плазме.

После назначения 1 г валацикловира циметидин и пробенецид, которые выводятся тем же путем, что и валацикловир, повышают AUC ацикловира и снижают его почечный клиренс. Однако эта доза препарата Валогард не требует никакой коррекции из-за широкого терапевтического индекса ацикловира. Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения препарата Валогард в более высоких дозах (4 г/сут и выше) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь выведения, т.к. существует потенциальная угроза повышения в плазме концентрации одного или обоих препаратов или их метаболитов.

Было отмечено повышение AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила, иммуносупрессивного препарата, применяемого при трансплантации, при одновременном применении этих препаратов.

Необходимо также соблюдать осторожность (наблюдать за изменением функции почек) при сочетании препарата Валогард в более высоких дозах (4 г/сут и выше) с препаратами, которые оказывают влияние на другие функции почек (например циклоспорин, такролимус).

Антациды: фармакокинетика ацикловира после однократного приема валацикловира (1 г) при совместном применении разовой дозы антацидов (ионы алюминия и магния) не изменилась.

Циметидин: C_{max} и AUC ацикловира после однократной дозы валацикловира (1 г) увеличились на 8 и 32% соответственно, после однократного применения циметидина (800 мг).

Циметидин и пробенецид: C_{max} и AUC ацикловира после однократной дозы валацикловира (1 г) увеличились на 30 и 78% соответственно, после комбинации циметидина и пробенецида, в основном за счет снижения почечного клиренса ацикловира.

Дигоксин: фармакокинетика дигоксина не изменилась при совместном применении валацикловира в дозе 1 г 3 раза в день. Фармакокинетика ацикловира после однократного приема валацикловира (1 г) не изменилась при совместном применении с дигоксином (2 дозы по 0,75 мг).

Пробенецид: C_{max} и AUC ацикловира после однократной дозы валацикловира (1 г) увеличились на 22 и 49% соответственно после применения пробенецида (1 г).

Тиазидные диуретики: фармакокинетика ацикловира после однократного применения валацикловира (1 г) при совместном применении нескольких доз тиазидных диуретиков не изменилась.

При взаимодействии валацикловира с антацидами, циметидином и/или пробенецидом, дигоксином, тиазидными диуретиками у пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* острая почечная недостаточность и неврологические нарушения, включая спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, угнетение сознания и кому, а также тошнота и рвота, наблюдались у пациентов, получивших дозы валацикловира, превышающие рекомендованные. Подобные состояния чаще отмечались у пациентов с нарушением функции почек и пациентов пожилого возраста, получивших повторные, превышающие рекомендованные, дозы валацикловира вследствие несоблюдения режима дозирования.

Лечение: пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Гемодиализ в значительной степени способствует выведению ацикловира из крови и может считаться методом выбора при ведении пациентов с передозировкой препарата Валогард.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с риском дегидратации, особенно у пациентов пожилого возраста, необходимо обеспечить адекватное восполнение жидкости.

Поскольку ацикловир выводится почками, доза препарата Валогард должна корректироваться в зависимости от степени нарушения функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью отмечается повышенный риск развития неврологических осложнений, за такими пациентами необходимо обеспечить тщательное наблюдение. Как правило, эти реакции носят обратимый характер после отмены препарата.

Нет данных о применении валацикловира в более высоких дозах (4 г/сут и выше) у пациентов с заболеванием печени, поэтому высокие дозы препарата Валогард им должны назначаться с осторожностью.

Специальные исследования по изучению действия препарата Валогард при пересадке печени не проводились. Однако было показано, что профилактическое в/в назначение ацикловира в высоких дозах уменьшает проявления ЦМВ-инфекции.

Супрессивная терапия препаратом Валогард снижает риск передачи генитального герпеса, но полностью не исключает риск инфицирования и не приводит к полному излечению. Терапия препаратом Валогард рекомендуется в сочетании с безопасным сексом.

В клинических исследованиях у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-1 инфекции, а также при аллогенной трансплантации костного мозга у реципиентов почечного трансплантата, принимающих валацикловир в дозе 8 г/сут, наблюдалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром, в некоторых случаях со смертельным исходом. Применение валацикловира должно быть немедленно прекращено, если наблюдаются клинические признаки, симптомы и лабораторные отклонения, характерные для тромботической тромбоцитопенической пурпуры/гемолитического уремического синдрома.

Острая почечная недостаточность была зарегистрирована в следующих случаях:

- пациенты пожилого возраста с нарушением функции почек или без. Следует соблюдать осторожность при применении валацикловира у пожилых пациентов, а также рекомендуется снижение дозы у пациентов с нарушением функции почек;

- пациенты с сопутствующими заболеваниями почек, которые получали более высокие дозы валацикловира. Рекомендуется снижение дозы валацикловира у пациентов с почечной недостаточностью;
- пациенты, принимающие другие нефротоксичные препараты. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении валацикловира и нефротоксичных препаратов;
- пациенты без адекватной гидратации. Адекватная гидратация должна быть сохранена для всех пациентов.

В случае острой почечной недостаточности и анурии возможно использование гемодиализа до восстановления функции почек.

Были зарегистрированы побочные эффекты со стороны ЦНС, в т.ч. возбуждение, галлюцинации, спутанность сознания, бред, судороги и энцефалопатия. Данные эффекты были зарегистрированы у взрослых пациентов и детей с нарушением функции почек или без нарушения; у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек, которые получали более высокие дозы валацикловира; у пациентов пожилого возраста. При возникновении данных побочных эффектов необходимо прекращение приема валацикловира.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат может вызвать головокружение, спутанность сознания. Поэтому степень ограничения для вождения транспорта и работу с механизмами врач должен определять для каждого пациента индивидуально.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.* В блистере из пленки ПВХ бесцветной и фольги алюминиевой печатной лакированной, 6 или 10 шт. 7 блистеров (по 6 табл.) или 1 блистер (по 10 табл.) в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВАЛОКОРДИН® (VALOCORDIN®)

Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат. *609*

Krewel Meuselbach GmbH (Германия)

СОСТАВ

Капли для приема внутрь . . . . . **1 мл**

активные вещества:
фенобарбитал . . . . . 18,4 мг
этилбромизовалерианат . . . 18,4 мг

вспомогательные вещества: мятное масло — 1,29 мг; хмелевое масло — 0,18 мг; этанол 96% — 469,75 мг; вода очищенная — 411,97 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость с ароматным запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Седативное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Валокордин® — комбинированное лекарственное средство, терапевтическое действие которого обусловлено фармакологическими свойствами компонентов, входящих в его состав. Фенобарбитал обладает седативным и мягким снотворным эффектом. Способствует снижению возбуждения ЦНС и облегчает наступление естественного сна. Этилбромизовалерианат оказывает седативное, снотворное и спазмолитическое действие.

ПОКАЗАНИЯ

- функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (в т.ч. кардиалгия, синусовая тахикардия);
- неврозы, сопровождающиеся раздражительностью, беспокойством, страхом;
- бессонница (затруднение засыпания);
- состояния возбуждения, сопровождающиеся выраженными вегетативными реакциями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- выраженные нарушения функции почек и/или печени;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: заболевания печени, алкоголизм, ЧМТ, заболевания головного мозга, т.к. препарат содержит этанол.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* до еды, с небольшим количеством жидкости.

Доза устанавливается индивидуально.

Взрослым назначают обычно по 15–20 капель 3 раза в день.

При нарушенном засыпании дозу можно увеличить до 30 капель.

Длительность применения препарата устанавливается индивидуально врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Валокордин®, как правило, хорошо переносится даже при длительном применении. В отдельных случаях в дневные часы может наблюдаться сонливость и легкое головокружение.

При длительном применении больших доз возможно развитие хронического отравления бромом, проявлениями которого являются: депрессивное настроение, апатия, ринит, конъюнктивит, геморрагический диатез, нарушение координации движений.

Редко при повышенной чувствительности могут возникнуть кожные реакции.

При проявлении каких-либо побочных (необычных) эффектов, не отраженных в инструкции, необходимо сообщить о них лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении Валокордина® с седативными средствами — усиление эффекта. Одновременное применение с нейролептиками и транквилизаторами усиливает, а со стимуляторами ЦНС — ослабляет действие каждого из компонентов препарата. Алкоголь усиливает эффекты Валокордина® и может повышать его токсичность. Наличие в составе Валокордина® фенобарбитала может индуцировать микросомальные ферменты печени, и это делает нежелательным его одновременное применение с препаратами, которые метаболизируются в печени, поскольку их концентрация, и соответственно эффективность, будут изменяться в результате более ускоренного метаболизма (непрямые антикоагулянты, антибиотики, сульфаниламиды). Фенобарбитал ослабляет действие производных кумарина, ГКС, гризеофульвина, пероральных контрацептивных средств.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при легкой и среднетяжелой интоксикации наблюдаются сонливость, головокружение, психомоторные нарушения.

В тяжелых случаях — кома, снижение АД, нарушение дыхания, тахикардия, сосудистый коллапс, снижение периферических рефлексов.

Лечение: промывание желудка и назначение активированного угля. Необходим срочный вызов врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При необходимости назначения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Препарат содержит 55 об.% этанола (абсолютное содержание этанола в максимальной разовой дозе (30 капель) составляет 0,469 г) и фенобарбитал, поэтому Валокордин® даже при правильном применении может ослаблять способность больных быстро реагировать в определенных ситуациях, как, например, во время пребывания на улице или при обслуживании машин. Это особенно сильно выражается при одновременном приеме алкоголя.

При длительном применении препарата возможно формирование лекарственной зависимости; возможно накопление брома в организме и развитие отравления.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капли для приема внутрь.* По 20 или 50 мл во флаконах коричневого стекла с капельницей. Каждый флакон-капельницу помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН (VALOCORDIN®-DOXYLAMINE)

Доксиламин* **220**

Krewel Meuselbach GmbH (Германия)

капли для приема внутрь 25 мг/мл, фл.-кап. темн. стекл. 20 мл, пач. картон. 1

Валокордин®-Доксиламин

СОСТАВ

Капли для приема внутрь . . . . . 1 мл (22 капли)

активное вещество:

доксиламина сукцинат . . . . 25 мг

вспомогательные вещества: этанол 96% — 450 мг; мятное масло — 1,4 мг; вода очищенная — 449,7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капли:* прозрачная бесцветная жидкость с мятным запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Снотворное, седативное, антигистаминное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Блокатор H_1-гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, седативное, антигистаминное и м-холиноблокирующее действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяя фазы сна.

Действие начинается в течение 30 мин после приема доксиламина, его продолжительность — 3–6 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Доксиламин быстро и практически полностью всасывается после перорального применения. C_{max} в сыворотке крови обнаруживается через 2–2,4 ч после приема в дозе 25 мг и составляет 99 нг/мл. Доксиламин метаболизируется преимущественно в печени. Основными метаболитами являются N-десметил доксиламин, N,N-дидесметил доксиламин и их N-ацетил-конъюгаты. Хорошо проникает через гистогематические барьеры, включая ГЭБ. $T_{1/2}$ колеблется в пределах от 10,1 до 12 ч. Основная часть дозы (около 60%) выводится в неизменном виде с мочой, частично — через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическое лечение периодически возникающих нарушений сна (затруднение засыпания и ночные пробуждения) у пациентов старше 18 лет.

Не все расстройства сна требуют медикаментозной терапии. Часто расстройства сна обусловлены ухудшением состояния здоровья или психическими расстройствами и могут быть устранены другими мерами или непосредственным лечением основного заболевания. Поэтому не следует проводить лечение хронических нарушений сна (затруднение засыпания и ночные пробуждения) препара-

том Валокордин®-Доксиламин в течение длительного времени без консультаций с лечащим врачом; в таких случаях рекомендуется обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к доксиламину, какому-либо компоненту препарата, а также другим антигистаминным препаратам;
- острый астматический приступ;
- закрытоугольная глаукома;
- врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- феохромоцитома;
- гиперплазия предстательной железы с нарушением оттока мочи;
- острые отравления алкоголем и снотворными препаратами, наркотическими анальгетиками, нейролептиками, транквилизаторами, антидепрессантами, препаратами лития;
- эпилепсия;
- одновременный прием ингибиторов МАО;
- пациенты с бронхиальной астмой или другими респираторными заболеваниями, которые характеризуются повышенной чувствительностью дыхательных путей (не следует применять Валокордин®-Доксиламин, поскольку в нем содержится мятное масло, вдыхание которого может вызвать бронхоспазм);
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: беременность; печеночная недостаточность; алкоголизм; сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; бронхоспазм в анамнезе; хроническая одышка; желудочно-пищеводный рефлюкс; пилоростеноз, ахалазия кардии; возраст старше 65 лет (возможность развития головокружений, опасность потери равновесия и падения при ночных пробуждениях, а также в связи с возможным увеличением $T_{1/2}$ доксиламина).

Валокордин®-Доксиламин необходимо с особой осторожностью назначать пациентам с локальным повреждением коры головного мозга и судорожными припадками в анамнезе, поскольку даже небольшие дозы препарата могут спровоцировать тяжелые приступы эпилепсии. Рекомендуется проводить ЭЭГ. Противосудорожная терапия не должна прерываться во время применения препарата Валокордин®-Доксиламин.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Эксперименты на животных не выявили какие-либо данные о наличии тератогенных свойств у доксиламина, а также снижении фертильности на его фоне. Эпидемиологические исследования лекарственных препаратов, содержащих доксиламина сукцинат, не показали развитие тератогенных эффектов у людей. Тем не менее Валокордин®-Доксиламин может применяться во время беременности, только когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Кормление грудью во время лечения препаратом Валокордин®-Доксиламин должно быть прекращено, поскольку действующее вещество проникает в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, с 100–150 мл жидкости (вода) за 30 мин — 1 ч до желаемого времени наступления сна.

Если врачом не назначено иначе, то разовая доза препарата Валокордин®-Доксиламин для пациентов старше 18 лет составляет 22 капли (соответствует 25 мг доксиламина сукцината). При недостаточной эффективности терапии доза может быть увеличена до максимальной — 44 капли (50 мг). Нельзя превышать максимальную суточную дозу.

После приема препарата Валокордин®-Доксиламин необходимо обеспечить достаточную длительность

сна, что позволит избежать нарушения психомоторных реакций утром.
При острых нарушениях сна по возможности следует ограничиться однократным применением. Чтобы проверить необходимость продолжения лечения при регулярных нарушениях сна, рекомендуется не позднее чем через 14 дней после начала ежедневного применения перейти к постепенному снижению дозы.
Обычно продолжительность лечения составляет 2–5 дней, максимальная длительность лечения доксиламином — 14 дней.
Особые группы пациентов
Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью, а также пациенты старше 65 лет могут быть более восприимчивы к действию доксиламина, в связи с чем рекомендуется снижение его дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота потенциальных нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).
Со стороны крови и лимфатической системы: в исключительных случаях при лечении блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов сообщалось о развитии лейкопении, тромбоцитопении, гемолитической анемии; очень редко — сообщалось о случаях апластической анемии и агранулоцитоза.
Со стороны эндокринной системы: у пациентов с феохромоцитомой применение блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов может вызвать повышение выброса катехоламинов.
Психические расстройства: к нежелательным реакциям, зависящим от индивидуальной восприимчивости и принятой дозы, относятся снижение скорости психомоторных реакций, снижение концентрации внимания, депрессия; кроме того возможно возникновение парадоксальных реакций — беспокойство, ажитация, тревога, бессонница, ночные кошмары, спутанность сознания, галлюцинации, тремор. После длительного ежедневного применения резкая отмена терапии может привести к рикошетной бессоннице.
Лекарственная зависимость. Подобно другим снотворным средствам, доксиламин может вызвать физическую и психическую зависимость. Риск зависимости повышается с увеличением дозы и длительности лечения, а также у пациентов с алкогольной, наркотической зависимостью (в т.ч. в анамнезе).
Рикошетная бессонница. Даже после коротких курсов приема доксиламина, его отмена может привести к рецидиву бессонницы. Поэтому прекращать лечение следует, постепенно снижая дозу.
Антероградная амнезия. Даже в терапевтических дозах доксиламин может вызвать антероградную амнезию, особенно в течение первого часа после его приема. Риск возрастает с увеличением дозы, однако может быть снижен благодаря непрерывному сну достаточной продолжительности (7–8 ч).
Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, головная боль; редко — возможны судороги.
Со стороны органа зрения: нарушения аккомодации, повышение ВГД.
Со стороны органа слуха и равновесия: шум в ушах.
Со стороны ССС: тахикардия, аритмия, снижение или повышение АД, декомпенсированная сердечная недостаточность. В нескольких случаях обнаруживались изменения на ЭКГ.
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: сгущение бронхиального секрета, бронхиальная обструкция, бронхоспазм, которые могут привести к нарушению функции легких.

Со стороны ЖКТ: автономные нежелательные реакции, такие как сухость во рту и запор; могут возникнуть тошнота, рвота, диарея, снижение или повышение аппетита, боль в эпигастрии; очень редко — угрожающая жизни паралитическая кишечная непроходимость.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: на фоне антигистаминной терапии сообщалось о нарушениях функции печени (холестатическая желтуха).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные аллергические реакции, фотосенсибилизация, нарушение терморегуляции.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение мочеиспускания.

Общие расстройства и расстройства в месте введения: заложенность носа, усталость, вялость.

Тщательный индивидуальный подбор суточной дозы позволяет снизить частоту и тяжесть нежелательных реакций. Риск возникновения нежелательных реакций выше у пожилых пациентов, что может увеличивать у них риск падений.

Развитие привыкания: регулярное применение может привести к снижению эффективности (привыкание).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении препарата Валокордин®-Доксиламин с антидепрессантами, барбитуратами, бензодиазепинами, анксиолитиками, седативными препаратами, наркотическими анальгетиками, кодеинсодержащими анальгетиками и противокашлевыми препаратами, нейролептиками, другими блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов, центральными антигипертензивными препаратами (например клонидин и альфа-метилдопа), талидомидом, баклофеном, пизотифеном усиливается угнетающее действие на ЦНС.

Применение доксиламина приводит к значительному увеличению активности CYP2B, а также умеренной индукции CYP3A и CYP2A. Нельзя исключить возможность взаимодействия с лекарственными препаратами, метаболизирующимися с участием этих ферментов, например антиаритмическими средствами, ингибиторами протеазы, нейролептиками, бета-адреноблокаторами, иммунодепрессантами и противоэпилептическими препаратами.

Поскольку этанол усиливает седативное действие большинства блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов необходимо избегать одновременного применения препарата Валокордин®-Доксиламин и лекарственных препаратов, содержащих этанол, а также употребления алкогольных напитков.

При одновременном применении с препаратами, обладающими м-холиноблокирующей активностью (атропин и атропинсодержащие спазмолитики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, противопаркинсонические препараты, дизопирамид, фенотиазиновые нейролептики), может быть непредсказуемо увеличен и пролонгирован антихолинергический эффект доксиламина сукцината, при этом повышается риск возникновения таких нежелательных реакций, как задержка мочи, запоры, паралитическая кишечная непроходимость, сухость во рту, повышение ВГД. Кроме того, комбинированное применение доксиламина с ингибиторами МАО может вызвать развитие артериальной гипотензии, угнетение ЦНС и функции дыхания.

Прием антигистаминных препаратов может замаскировать начальные признаки поражения внутреннего уха (звон в ушах, головокружение, помрачение сознания), вызываемого одновременным приемом ототоксичных препаратов (такие как аминогликозиды, салицилаты, мочегонные средства).

В период лечения доксиламина сукцинатом результаты кожных проб могут быть ложноотрицательными.

Пациентам, которые принимают доксиламина сукцинат, нельзя устранять артериальную гипотензию эпинефрином (адреналин) (возможно парадоксальное усиление выраженности гипотензии). При шоковых состояниях следует применять норэпинефрин (норадреналин).

При одновременном применении с фотосенсибилизирующими лекарственными препаратами может отмечаться аддитивный фотосенсибилизирующий эффект.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* дневная сонливость, расширение зрачков, парез аккомодации, сухость во рту, покраснение кожи лица и шеи, повышение температуры тела, синусовая тахикардия, расстройство сознания, галлюцинации, снижение настроения, повышенная тревожность, нарушение координации движений, тремор, непроизвольные движения, судорожный синдром, кома.

Непроизвольные движения иногда являются предвестниками судорог, что может свидетельствовать о тяжелой степени отравления. Даже при отсутствии судорог отравления доксиламином могут вызвать развитие рабдомиолиза, который часто сопровождается развитием тяжелой почечной недостаточности. В таких случаях показана стандартная терапия с постоянным контролем активности КФК.

Имеется сообщение о случае, когда в результате приема пациентом 500 мг доксиламина (из-за стойкой бессонницы) развился острый панкреатит и острая почечная недостаточность.

При появлении симптомов отравления следует немедленно обратиться к врачу.

Лечение: симптоматическая (в т.ч. м-холиномиметики и противосудорожные ЛС) и поддерживающая терапия (в т.ч. ИВЛ). В качестве средства первой помощи показан прием активированного угля (взрослым — 50 г, детям при случайной передозировке — 1 г/кг). При приеме внутрь большого количества препарата — назначение промывания желудка или индукция рвоты. Аналептики противопоказаны, поскольку из-за возможного снижения судорожного порога, вызванного приемом препарата Валокордин®-Доксиламин, повышается риск возникновения судорожного синдрома. При артериальной гипотензии не назначают альфа- и бета-адреностимуляторы, в т.ч. эпинефрин (адреналин), из-за возможности парадоксального усиления выраженности гипотензии. Целесообразно назначение норэпинефрина (норадреналин). Необходимо избегать использования препаратов с бета-адреностимулирующим действием, поскольку они могут усилить вазодилатацию. При тяжелом отравлении (потеря сознания, сердечная аритмия) или возникновении антихолинергического синдрома (при обеспечении мониторирования ЭКГ) можно применить антидот — физостигмина салицилат. При повторяющихся эпилептических приступах назначают противосудорожные препараты. Из-за повышенного риска развития угнетения дыхания их назначение возможно только в тех случаях, когда имеется возможность проводить ИВЛ. Эффективность гемодиализа, гемофильтрации и перитонеального диализа при передозировке доксиламина не изучена, однако эти методы вряд ли будут эффективны в связи с большим V_d препарата. Эффективность форсированного диуреза не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Валокордин®-Доксиламин содержит 55 об.% этанола (до 900 мг на дозу (22 капли), соответствует 21,87 мл пива или 9,11 мл вина), что может представлять опасность для людей с заболеваниями печени, алкоголизмом, эпилепсией, а

также для беременных женщин.

После приема препарата следует обеспечить достаточное время для сна (профилактика замедленной психомоторной реакции после пробуждения).

Как все снотворные и седативные препараты, доксиламина сукцинат может усугублять течение синдрома ночного апноэ — увеличивать число и продолжительность приступов внезапной остановки дыхания во сне.

Во время лечения антигистаминными препаратами необходим регулярный контроль функции сердца, т.к. имеются сообщения об изменениях ЭКГ, в частности изменениях фазы реполяризации. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста и больных с сердечной недостаточностью.

Особую осторожность необходимо проявлять при лечении пациентов с артериальной гипертензией, поскольку антигистаминные препараты могут повышать АД.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Данный лекарственный препарат (даже при его надлежащем употреблении) может оказывать отрицательный эффект на способность активного участия в дорожном движении или управления другими механизмами. Особенно при одновременном употреблении лекарственного препарата и алкоголя. Поэтому следует избегать вождения автомобиля, обслуживания других механизмов и любой деятельности в условиях повышенного риска, по крайней мере в течение первой фазы лечения. Лечащий врач принимает решение в каждом конкретном случае с учетом индивидуальной быстроты реакции, назначенной дозировки.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капли для приема внутрь, 25 мг/мл.* Во флаконах-капельницах коричневого стекла, 20 или 50 мл. Каждый флакон-капельница в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВАЛЦИКОН® (VALCYCON)

Валацикловир* *100*

ЗАО «ВЕРТЕКС» (Россия)

табл. п.п.о. 500 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 1
Валцикон®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

активное вещество:
валацикловира гидрохлорид . . . . . 556 мг
(эквивалентно 500 мг валацикловира)

вспомогательные вещества: МКЦ — 95 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 14 мг; кросповидон — 28 мг; магния стеарат — 7 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 10,5 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 4,07 мг; тальк — 4,12 мг; титана диоксид — 2,31 мг или сухая смесь для пленочного покрытия белая (гипромеллоза — 50%, гидроксипропилцеллюлоза — 19,4%, тальк — 19,6%, титана диоксид — 11%) — 21 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе — ядро белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противовирусное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Валацикловир — нуклеозидный ингибитор ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. В организме человека валацикловир полностью превращается в ацикловир и L-валин. Ацикловир *in vitro* обладает специфической ингибирующей активностью в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ, *Herpes simplex*) 1-го, 2-го типов, вируса ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВЗВ — варицелла-зостер вирус, *Varicella zoster*), ЦМВ, вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму — ацикловиртрифосфат. Первая стадия фосфорилирования происходит при участии вирусоспецифических ферментов. Для вирусов ВПГ, ВЗВ и ВЭБ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в пораженных вирусом клетках. Частичная селективность фосфорилирования сохраняется у ЦМВ и опосредуется через продукт гена фосфотрансферазы UL 97. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность.

Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловиртрифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и следовательно — блокированию репликации вируса.

У пациентов с сохраненным иммунитетом вирусы ВПГ и ВЗВ с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются крайне редко (менее 0,1%), но иногда могут быть обнаружены у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, например с трансплантатом костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у ВИЧ-инфицированных.

Резистентность обусловлена дефицитом тимидинкиназы вируса, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Иногда снижение чувствительности к ацикловиру обусловлено появлением штаммов вируса с нарушением структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Вирулентность этих разновидностей вируса напоминает таковую у его дикого штамма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

После приема внутрь валацикловир хорошо абсорбируется из ЖКТ, быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин. Это превращение катализируется ферментом печени — валацикловиргидролазой. После однократного приема 250–2000 мг валацикловира средняя C_{max} ацикловира в плазме крови у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек составляет в среднем 10–37 мкмоль/л (2,2–8,3 мкг/мл), а среднее T_{max} — 1–2 ч. При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира составляет 54% и не зависит от приема пищи. C_{max} валацикловира в плазме крови составляет всего 4% от концентрации ацикловира, T_{max} в среднем — 30–100 мин после приема препарата; через 3 ч уровень C_{max} остается прежним или снижается. Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь.

Распределение
Связь с белками валацикловира — 13–18%, ацикловира — 9–33%. Ацикловир хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, включая головной мозг, почки, легкие, печень, водянистую влагу, слезную жидкость, кишечник, мышцы, селезенку, матку, слизистую оболочку и секрет влагалища, сперму, амниотическую жидкость, спинномозговую жидкость (50% от концентрации в плазме), жидкость герпетических пузырьков. Наиболее высокие концентрации создаются в почках, печени и кишечнике. Проникает через плаценту и в грудное молоко.
Выведение
Валацикловир выводится с мочой, главным образом в виде ацикловира (более 30% дозы) и его метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина, в неизмененном виде выводится менее 1% препарата. $T_{1/2}$ валацикловира составляет менее 30 мин, ацикловира — 2,5–3,3 ч. У пожилых пациентов (65–83 года) $T_{1/2}$ ацикловира составляет 3,3–3,7 ч, а у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности — примерно 14 ч.
Фармакокинетика валацикловира и ацикловира в значительной степени не нарушается у пациентов, инфицированных вирусами ВПГ и ВЗВ.
У ВИЧ-инфицированных пациентов фармакокинетические параметры ацикловира после приема внутрь валацикловира в дозе 1000 и 2000 мг сопоставимы с параметрами, наблюдаемыми у здоровых добровольцев.
У реципиентов трансплантатов органов, получающих валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза в сутки, C_{max} ацикловира была равна или превосходила таковую у здоровых добровольцев, получавших такую же дозу препарата, а суточные показатели AUC были значительно выше.
На поздних сроках беременности устойчивый суточный показатель AUC после приема 1000 мг валацикловира был больше приблизительно в 2 раза, чем таковой при приеме ацикловира в дозе 1200 мг/сут.

ПОКАЗАНИЯ. *Взрослые*

- лечение опоясывающею герпеса (*Herpes zoster*) (препарат способствует купированию болевого синдрома, уменьшает его продолжительность и процент больных с болями, вызванными опоясывающим лишаем, включая острую и постгерпетическую невралгию);
- лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес (*Herpes genitalis*), а также лабиальный герпес (*Herpes labialis*);
- профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов, включая генитальный герпес;
- профилактика передачи вируса генитального герпеса здоровому партеру при применении препарата в качестве супрессивной терапии в комбинации с безопасным сексом.

Взрослые и дети 12 лет и старше

- профилактика ЦМВ-инфекции, а также реакции острого отторжения трансплантата (у пациентов с трансплантатами почек), оппортунистических инфекций и других герпесвирусных инфекций (ВПГ, ВЗВ) после трансплантации органов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру и/или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- ВИЧ-инфекция при содержании CD4+ лимфоцитов менее 100 в 1 мкл;
- детский возраст (до 12 лет при профилактике ЦМВ-инфекции после трансплантации, до 18 лет — по остальным показаниям).

В

С осторожностью: печеночная/почечная недостаточность; пожилой возраст; гипогидратация; одновременный прием нефротоксичных ЛС; беременность; период лактации; клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Имеются ограниченные данные по применению валацикловира при беременности. Валацикловир применяют только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Зарегистрированные данные об исходе беременности у женщин, принимавших валацикловир или ацикловир (активный метаболит валацикловира), не показали увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией. Поскольку в регистр включено небольшое количество женщин, принимавших валацикловир при беременности, то достоверных и определенных заключений о безопасности применения валацикловира при беременности сделать нельзя.

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, выделяется с грудным молоком. После приема валацикловира внутрь в дозе 500 мг C_{max} ацикловира в грудном молоке в 0,5–2,3 раза (в среднем в 1,4 раза) превышает соответствующие концентрации ацикловира в плазме крови матери. Среднее значение концентрации ацикловира в грудном молоке составляет 2,24 мкг/мл (9,95 мкмоль/л). При приеме матерью валацикловира внутрь в дозе 500 мг 2 раза в сутки ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме ацикловира внутрь в дозе около 0,61 мг/кг/сут.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая водой.

Взрослые

Лечение опоясывающего лишая (Herpes zoster): рекомендуемая доза составляет 1000 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Лечение инфекций, вызванных ВПГ: рекомендуемая доза для терапии эпизода составляет 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней. В более тяжелых случаях дебюта заболевания лечение следует начинать как можно раньше, а его продолжительность может быть увеличена с 5 до 10 дней. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение валацикловира в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания.

В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение валацикловира в дозе 2 г 2 раза в день. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 ч (но не раньше чем через 6 ч) после приема первой дозы. При использовании такого режима дозирования продолжительность лечения составляет 1 сут. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов лабиального герпеса (т.е. пощипывание, зуд, жжение).

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ: у пациентов с сохраненным иммунитетом рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. У пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки.

Профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру: инфицированным иммунокомпетентным лицам с рецидивами не более 9 раз в год рекомендуемая доза валацикловира составляет 500 мг 1 раз в день в течение года и более каждый день.

Данные о профилактике инфицирования в других популяциях больных отсутствуют.

Взрослые и дети 12 лет и старше
Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации: рекомендуемая доза составляет 2 г 4 раза в день, назначается как можно раньше после трансплантации. Дозу следует снижать в зависимости от клиренса креатинина. Продолжительность течения составляет 90 дней, но у пациентов с высоким риском курс лечения может быть продлен.
Особые группы пациентов
Нарушение функции почек. Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек (см. режим дозирования в таблице 1). У таких пациентов необходимо поддерживать адекватную гидратацию.
Опыта применения валацикловира у детей со значениями Cl креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м^2 нет. Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в период, когда функция почек быстро меняется, например сразу после трансплантации или приживления трансплантата, при этом доза валацикловира корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Таблица 1

Показания	Cl креатинина, мл/мин	Доза валацикловира
Опоясывающий лишай (*Herpes Zoster*)	15–30	1 г 2 раза в день
	менее 15	1 г 1 раз в день
Лечение инфекции, вызванной ВПГ (по схеме 500 мг 2 раза в день)	менее 15	500 мг 1 раз в день
Лечение лабиального герпеса (по схеме 2 г 2 раза в день)	31–49	1 г 2 раза в день
	15–30	500 мг 2 раза в день
	менее 15	500 мг 1 раз в день
Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ:		
- пациенты с нормальным иммунитетом	менее 15	250 мг 1 раз в день
- пациенты со сниженным иммунитетом	менее 15	500 мг 1 раз в день
- снижение риска передачи генитального герпеса	менее 15	250 мг 1 раз в день

Пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется применять валацикловир сразу после окончания сеанса гемодиализа в такой же дозе, как пациентам с Cl креатинина менее 15 мл/мин.
Для профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации режим назначения валацикловира у больных с нарушением функции почек должен устанавливаться в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2

Cl креатинина, мл/мин	Доза валацикловира
≥75	2 г 4 раза в день
от ≥50 до <75	1,5 г 4 раза в день
от ≥25 до <50	1,5 г 3 раза в день
от ≥10 до <25	1,5 г 2 раза в день
<10 или диализ*	1,5 г 1 раз в день

* У пациентов, находящихся на гемодиализе, валацикловир следует назначать после сеанса гемодиализа.

Необходимо часто определять клиренс креатинина, особенно в период, когда функция почек быстро меняется, например сразу после трансплантации или приживления трансплантата, при этом доза валацикловира корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.
Нарушение функции печени. У взрослых пациентов с нарушением функ-

В

ции печени легкой и умеренной степени тяжести при сохранной синтетической функции коррекция дозы валацикловира не требуется. Фармакокинетические данные у взрослых пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (некомпенсированный цирроз), с нарушением синтетической функции печени и наличием портокавальных анастомозов также не свидетельствуют о необходимости корректировать дозу валацикловира, однако клинический опыт при данной патологии ограничен.

Дети. Нет данных о применении препарата Валцикон® у детей до 12 лет.

Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы не требуется, за исключением значительного нарушения функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС:* головная боль, головокружение, психотические симптомы, ажитация, снижение умственных способностей, атаксия, кома, спутанность или угнетение сознания, дизартрия, энцефалопатия, мании, галлюцинации, судороги, тремор. Указанные реакции обратимы и обычно наблюдаются у больных с нарушением функции почек или на фоне других предрасполагающих состояний. У больных с трансплантированным органом, получающих валацикловир в высоких дозах (8 г/сут) для профилактики ЦМВ-инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме в более низких дозах.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, чувство дискомфорта в животе, рвота, диарея, обратимые нарушения функциональных печеночных проб (повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ), которые иногда расценивают как проявления гепатита.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения (в основном отмечается у больных со сниженным иммунитетом), тромбоцитопения, анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны кожных покровов: многоформная эритема, высыпания, фотосенсибилизация, алопеция.

Аллергические реакции: зуд, крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия.

Со стороны мочевыделительной системы: боль в проекции почек, нарушения функции почек, в т.ч. острая почечная недостаточность, почечная колика. Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Лабораторные показатели: снижение содержания гемоглобина, гиперкреатининемия.

Прочие: дисменорея, назофарингит, инфекции дыхательных путей, повышение АД, тахикардия, утомляемость; у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у взрослых пациентов с далеко зашедшей стадией ВИЧ-инфекции, получающих валацикловир в высоких дозах (8 г/сут) в течение длительного времени, наблюдались случаи почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в сочетании). Подобные побочные реакции были отмечены у пациентов с такими же заболеваниями, но не получающих валацикловир.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Циметидин и блокаторы канальцевой секреции снижают эффект (снижают скорость, но не полноту превращения в ацикловир). Коррекция режима дозирования у лиц с нормальным клиренсом креатинина не требуется.

Нефротоксичные ЛС повышают риск развития нарушений функции почек.

Необходимо соблюдать осторожность (наблюдать за изменением функции почек) при сочетании препарата Валцикон® в более высоких дозах (4 г в день и больше) с препаратами, которые также оказывают влияние на функции почек (например циклоспорин, такролимус).

Ацикловир выводится почками, в основном в неизмененном виде, посредством активной почечной секреции. Совместное применение ЛС с этим механизмом выведения может привести к повышению концентрации ацикловира в плазме крови. После назначения препарата Валцикон® в дозе 1000 мг циметидин и пробенецид, которые выводятся тем же путем, что и валацикловир, повышают величину AUC ацикловира и таким образом снижают его почечный клиренс. Ввиду широкого терапевтического индекса ацикловира, коррекция дозы препарата Валцикон® в этом случае не требуется.

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в более высоких дозах (4 г в сутки и выше) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь элиминации, т.к. существует потенциальная угроза повышения в плазме крови уровня одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение величины AUC ацикловира и неактивного метаболита — микофенолата мофетила — при одновременном применении этих препаратов.

Фармакокинетика валацикловира не меняется при одновременном приеме с дигоксином, алюминий/магний содержащими антацидами, тиазидными диуретиками.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Для предупреждения передозировки следует придерживаться осторожности при применении препарата. Многие случаи передозировки были связаны с применением препарата для лечения пациентов с нарушением функции почек и пациентов пожилого возраста вследствие несоблюдения режима дозирования (повторно получивших дозы валацикловира, превышающие рекомендованные).

Симптомы: при передозировке валацикловира возможно возникновение острой почечной недостаточности и развитие неврологических симптомов, включая спутанность сознания, галлюцинации, ажитацию, угнетение сознания и кому, отмечены также тошнота и рвота.

Лечение: пациенты подлежат тщательному наблюдению для своевременной диагностики токсических проявлений. Гемодиализ значительно ускоряет выведение ацикловира из плазмы крови и может считаться оптимальным способом лечения в случае симптоматической передозировки.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с риском дегидратации, особенно у пациентов пожилого возраста, в период лечения необходимо обеспечить адекватное восполнение жидкости.

Поскольку ацикловир выводится почками, доза препарата Валцикон® должна корректироваться в зависимости от степени нарушения почечной функции. У пациентов с почечной недостаточностью отмечается повышенный риск развития неврологических осложнений, за такими пациентами необходимо обеспечить тщательное наблюдение. Как правило, эти реакции имеют обратимый характер и исчезают после отмены препарата.

У пациентов с ХПН рекомендуется часто определять клиренс креатинина, особенно в период, когда функция почек быстро меняется (в частности, сразу после трансплантации или приживления трансплантата), при этом доза валацикловира корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Нет данных о применении валацикловира в высоких дозах (4 г в день

или больше) у больных с заболеваниями печени, поэтому высокие дозы препарата Валцикон® должны назначаться им с осторожностью.

Супрессивная терапия валацикловиром снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает риск инфицирования и не приводит к полному излечению. Терапия препаратом Валцикон® рекомендуется в сочетании с безопасным сексом.

Прием препарата в высоких дозах в течение длительного времени при состояниях, сопровождающихся выраженным иммунодефицитом (трансплантация костного мозга, клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции, трансплантация почки), приводил к развитию тромбоцитопенической пурпуры и гемолитико-уремического синдрома, вплоть до летального исхода.

При возникновении побочных эффектов со стороны ЦНС (в т.ч. ажитация, галлюцинации, спутанность сознания, бред, судороги и энцефалопатия) препарат отменяют.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нет данных о влиянии валацикловира, применяемого в терапевтических дозах, на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Однако при оценке способности пациента управлять автомобилем или движущимися механизмами необходимо учитывать, что возможно возникновение побочных эффектов со стороны ЦНС, поэтому следует соблюдать осторожность.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.* В контурной ячейковой упаковке по 5 или 14 шт. 2 контурные ячейковые упаковки по 5 табл. или 3 контурные ячейковые упаковки по 14 табл. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВАЛЬДОКСАН® (VALDOXAN®)

Агомелатин* *37*

Les Laboratoires Servier (Франция)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

агомелатин..... ....25 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 61,84 мг; магния стеарат — 1,3 мг; крахмал кукурузный — 26 мг; повидон-К30 — 9,1 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,26 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 3,9 мг; стеариновая кислота — 2,6 мг

пленочная оболочка: глицерол — 0,19665 мг, гипромеллоза — 3,26871 мг, краситель железа оксид желтый — 0,19509 мг, макрогол 6000 — 0,20872 мг, магния стеарат — 0,19665 мг, титана диоксид — 0,43418 мг

Рисунок логотипа фирмы на таблетке наносится голубой краской, в состав которой входят шеллак, пропиленгликоль, индигокармин лак алюминиевый

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжево-желтого цвета, с изображением логотипа фирмы голубого цвета на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антидепрессивное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Агомелатин — агонист мелатонинергических рецепторов MT_1 и MT_2 и антагонист серотониновых 5-HT_{2C}-рецепторов.

Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на валидированных моделях депрессии (тест приобретенной беспомощности, тест отчаяния, хронический стресс умеренной выраженности), равно как и

на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Было показано, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не имеет сродства к альфа-, бета-адренергическим, гистаминергическим, холинергическим, допаминергическим и бензодиазепиновым рецепторам.

Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга, и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина. В опытах на животных с десинхронизацией циркадных ритмов было показано, что агомелатин восстанавливает синхронизацию циркадных ритмов посредством стимуляции мелатониновых рецепторов. Агомелатин способствует восстановлению нормальной структуры сна, снижению температуры тела и выделению мелатонина.

Показана эффективность краткосрочного применения агомелатина (терапия 6–8 нед) в дозах 25–50 мг у пациентов с большими депрессивными эпизодами.

Также показана эффективность применения агомелатина у больных с более тяжелыми формами депрессивного расстройства (оценка по шкале Гамильтона ≥25).

Агомелатин был также эффективен при изначально высоких уровнях тревоги, равно как и при сочетании тревожных и депрессивных расстройств.

Подтвержден поддерживающий антидепрессивный эффект агомелатина (при продолжительности исследования 6 мес) в дозе 25–50 мг 1 раз в сутки.

Результаты исследования подтвердили противорецидивную эффективность агомелатина, которая оценивалась по времени до наступления рецидива заболевания (p=0,0001). Частота развития рецидива в группе пациентов, принимавших агомелатин, составила 22%, в группе плацебо — 47%.

табл. п.п.о. 25 мг, уп. контурн. яч. 14, пач. картон. 1,2
табл. п.п.о. 25 мг, уп. контурн. яч. 14 [д/стационар.], пач. картон. 7
Вальдоксан®

Эффективность агомелатина была продемонстрирована в 6 из 7 клинических исследований (преимущество (2 исследования), или сопоставимая эффективность (4 исследования)) в гетерогенных популяциях взрослых пациентов с депрессией, по сравнению с СИОЗС/СИОЗСН (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепрессивный эффект оценивался по шкале Гамильтона (17-пунктовая версия) либо как первичная, либо как вторичная конечная точка.

Агомелатин не оказывает отрицательного воздействия на внимание и память, у пациентов с депрессией агомелатин в дозе 25 мг увеличивает продолжительность фазы медленного сна без изменения количества и продолжительности фаз быстрого сна. Прием агомелатина в дозе 25 мг также способствует более быстрому наступлению сна со снижением ЧСС и улучшению качества сна (начиная с первой недели лечения); при этом за-

торможенности в дневное время не отмечается.

На фоне приема агомелатина отмечена тенденция к снижению частоты сексуальной дисфункции (влияние на возбуждение и оргазм).

Прием агомелатина не оказывает влияния на ЧСС и АД, не вызывает сексуальных нарушений, не вызывает синдрома отмены (даже при резком прекращении лечения) и синдрома привыкания.

Эффективность агомелатина в дозе 25–50 мг 1 раз в сутки подтверждена у пациентов с депрессией пожилого возраста моложе 75 лет в ходе 8-недельного клинического исследования. У пациентов в возрасте 75 лет и старше нет подтвержденных данных о наличии существенного эффекта.

Переносимость агомелатина у пожилых пациентов сопоставима с таковой у молодых.

В ходе проведения 3-недельного, контролируемого исследования с участием пациентов с большим депрессивным расстройством и недостаточным терапевтическим эффектом от приема пароксетина (СИОЗС) или венлафаксина (СИОЗСН), при переходе с терапии данными антидепрессантами на лечение агомелатином наблюдался синдром отмены. Синдром отмены появлялся как после одномоментного прекращения лечения назначенными ранее СИОЗС/СИОЗСН, так и при их постепенной отмене, что могло быть ошибочно принято за проявление низкой эффективности агомелатина на начальном этапе лечения.

Количество пациентов, у которых через неделю после отмены СИОЗС/СИОЗСН наблюдался хотя бы один симптом, связанный с синдромом отмены, было ниже в группе с длительным снижением дозировки (постепенное снижение дозы СИОЗС/СИОЗСН в течение 2 нед), чем в группе с быстрым снижением дозировки (постепенное снижение дозы СИОЗС/СИОЗСН в течение 1 нед), и чем при одномоментной отмене: 56,1%, 62,6% и 79,8% пациентов соответственно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и биодоступность*

После приема внутрь агомелатин быстро (≥80%) всасывается. C_{max} в плазме достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность после приема терапевтической дозы низкая (<5%); межиндивидуальная вариабельность значительная. Биодоступность у женщин выше, чем у мужчин. Биодоступность увеличивается на фоне приема пероральных контрацептивов и снижается на фоне курения.

При назначении терапевтических доз C_{max} препарата увеличивалась пропорционально дозировке. При приеме более высоких доз отмечался более выраженный эффект первого прохождения через печень. Прием пищи (как обычной, так и с высоким содержанием жиров) не влиял ни на биодоступность, ни на степень всасывания. На фоне приема пищи с высоким содержанием жиров межиндивидуальная вариабельность показателей увеличивалась.

Распределение

V_{ss} составлял порядка 35 л.

Связывание с белками плазмы — 95%, независимо от концентрации препарата, возраста или наличия почечной недостаточности. При печеночной недостаточности отмечалось двукратное увеличение свободной фракции препарата.

Биотрансформация

После приема внутрь агомелатин подвергается быстрому окислению, в основном за счет изоферментов CYP1A2 и CYP2C9. Изофермент CYP2C19 также участвует в метаболизме агомелатина, однако его роль менее значима.

Основные метаболиты в виде гидроксилированного и деметилированно-

го агомелатина неактивны, быстро связываются и выводятся почками.

Выведение

Выведение происходит быстро. $T_{1/2}$ из плазмы составляет от 1 до 2 ч. Метаболический клиренс составляет около 1100 мл/мин. Выведение происходит в основном почками (80%) в виде метаболитов. Количество неизмененного препарата в моче незначительно. При повторном назначении препарата кинетика не меняется.

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью при однократном приеме агомелатина в дозе 25 мг фармакокинетические параметры значимо не изменялись. Из-за ограниченного клинического опыта следует соблюдать осторожность при назначении агомелатина пациентам с умеренной и выраженной почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

При назначении агомелатина в дозе 25 мг пациентам со слабо выраженной (класс А по классификации Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) хронической печеночной недостаточностью на фоне цирроза печени было отмечено увеличение его концентрации в плазме в 70 и 140 раз соответственно по сравнению с добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту и отношению к курению, но без печеночной недостаточности.

Пациенты пожилого возраста

При назначении агомелатина в дозе 25 мг пациентам пожилого возраста в возрасте от 65 лет и старше было отмечено, что средняя AUC и средняя C_{max} были в 4 и в 13 раз, соответственно, выше у пациентов в возрасте 75 лет и старше, по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Общее число пациентов, получавших 50 мг, было слишком низким, чтобы делать какие-либо выводы. Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

Расовая принадлежность

Отсутствуют данные о расовых различиях фармакокинетических параметров.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата (см. «Состав»);
- печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно ВГН (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»);
- одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) (см. «Взаимодействие»);
- детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия достаточного опыта клинического применения). У детей и подростков на фоне приема других антидепрессантов суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, конфликтное поведение, раздражение) отмечались чаще по сравнению с группой плацебо.

Не следует применять препарат у пациентов с непереносимостью лактозы: лактазной недостаточностью, галактоземией и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

С осторожностью: пациенты с умеренной и выраженной почечной недостаточностью при лечении больших депрессивных эпизодов, при одновременном назначении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, эноксацин), пациенты с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе, пациен-

ты, в анамнезе которых имелись события, связанные с суицидом, а также пациенты, имевшие суицидальные намерения до начала терапии.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, злоупотребляющим алкоголем или принимающим препараты, способные вызвать нарушение функции печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные о применении агомелатина во время беременности отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности).

Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных вредных воздействий на течение беременности, развитие эмбриона и плода, родовую деятельность и постнатальное развитие.

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать назначения препарата Вальдоксан® во время беременности.

Неизвестно, проникает ли агомелатин в грудное молоко у женщин в период лактации.

В экспериментах на животных было показано, что агомелатин и его метаболиты проникают в грудное молоко.

Если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, проглатывая целиком, не разжевывая, независимо от приема пищи.

При пропуске приема очередной дозы препарата, во время следующего приема Вальдоксан® принимается в обычной дозе (не следует принимать пропущенную дозу).

Для улучшения контроля пациентом приема препарата, на блистере, содержащем таблетки, отпечатан календарь. Рекомендуемая суточная доза — 25 мг (1 табл.) однократно перед сном.

При отсутствии клинической динамики после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг (2 табл. по 25 мг) однократно перед сном. Решение об увеличении дозы должно быть принято с учетом возрастающего риска повышения уровня трансаминаз. Любое повышение дозы до 50 мг должно быть сделано на основании оценки пользы и риска для конкретного пациента и при строгом контроле печеночных проб. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов. Терапия не может быть начата у пациентов с уровнем трансаминаз более чем в 3 раза превышающим ВГН (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). На протяжении лечения функция печени должна контролироваться периодически, приблизительно через 3 нед, приблизительно через 6 нед (окончание купирующего периода терапии), приблизительно через 12 и 24 нед (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией (см. «Особые указания»). Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает ВГН прием препарата следует прекратить (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата.

Продолжительность лечения. Лекарственная терапия депрессии должна проводиться, по крайней мере, в течение 6 мес до полного исчезновения симптомов депрессии.

Переход с терапии СИОЗС/СИОЗСН на терапию агомелатином. Возможен синдром отмены после прекращения приема СИОЗС/СИОЗСН.

Для снижения риска возникновения синдрома отмены после прекращения лечения ранее назначенными СИОЗС/СИОЗСН, необходимо следовать указаниям инструкции по медицинскому применению данных препаратов.

Прием агомелатина может быть начат с 1-го дня постепенного снижения дозы антидепрессантов СИОЗС/ СИОЗСН (см. «Фармакодинамика»).

Прекращение лечения. В случае прекращения лечения нет необходимости в постепенном снижении дозы.

Пациенты пожилого возраста. Эффективность и безопасность агомелатина (в дозе 25–50 мг/сут) подтверждена у пациентов с депрессией пожилого возраста моложе 75 лет. У пациентов в возрасте 75 лет и старше нет подтвержденных данных о наличии существенного эффекта. В связи с этим, Вальдоксан® не следует назначать пациентам данной возрастной группы (см. «Особые указания» и «Фармакодинамика»). Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. «Фармакодинамика»).

Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью значимого изменения фармакокинетических параметров не отмечалось. Опыт применения препарата Вальдоксан® при больших депрессивных эпизодах у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности ограничен. При назначении препарата Вальдоксан® таким пациентам, следует соблюдать осторожность (см. «Особые указания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью. Вальдоксан® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В клинических исследованиях Вальдоксан® получали более 7900 пациентов с депрессией.

Побочные действия чаще всего были незначительно или умеренно выражены и наблюдались в первые 2 нед лечения. Наиболее часто отмечались тошнота и головокружение. Отмеченные побочные действия, как правило, были преходящими и в основном не требовали прекращения лечения.

Частота побочных эффектов агомелатина 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.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень; нечасто — парестезии, синдром беспокойных ног*.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота*.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто — повышение активности АЛТ и/или АСТ (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН у 1,4% пациентов на фоне приема агомелатина в дозе 25 мг в день и у 2,5% пациентов при приеме агомелатина в дозе 50 мг в день, по сравнению с 0,6% на фоне плацебо в клинических исследованиях); редко — гепатит, повышение активности ГГТ* (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), повышение активности ЩФ* (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), печеночная недостаточность*(1), желтуха*.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — потливость; нечасто — экзема, кожный зуд*, крапивница*; редко — эритематозная сыпь, отек лица, отек Квинке*.

Со стороны органа слуха: нечасто — шум в ушах.

Со стороны органа зрения: нечасто — нечеткое зрение.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — боль в спине.

Общие расстройства: часто — утомляемость.

Психические расстройства: часто — тревога; нечасто — ажитация и связанные с ней симптомы*, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность*, ночные кошмары*, необычные сновидения*; редко — мания/гипомания*, указанные симпто-

мы могут быть также проявлением основного заболевания (см. «Особые указания»); галлюцинации*; неуточненной частоты — суицидальные мысли или суицидальное поведение (см. «Особые указания»).

Данные (дополнительных) обследований: редко — увеличение массы тела, снижение массы тела.

*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных клинических исследований.

(1) Сообщалось только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Потенциально возможное влияние других ЛС.* Агомелатин на 90% метаболизируется в печени с участием изофермента цитохрома Р450 1А2 (CYP1A2) и на 10% — с помощью CYP2C9/19. Поэтому любые препараты, метаболизм которых зависит от этих изоферментов, могут увеличивать или снижать биодоступность агомелатина.

Флувоксамин является сильным ингибитором изофермента CYP1A2 и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и существенно замедляет метаболизм агомелатина, при этом концентрация агомелатина увеличивается примерно в 60 (12–412) раз. Поэтому одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано. Одновременное назначение агомелатина и эстрогенов, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2, приводит к увеличению концентрации агомелатина в несколько раз. Хотя комбинированное применение агомелатина и эстрогенов не сопровождалось ухудшением профиля безопасности проводимой терапии, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении агомелатина с другими умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, грепафлоксацин, эноксацин) до накопления достаточного клинического опыта (см. «Особые указания»).

Рифампицин, как индуктор обоих цитохромов, участвующих в метаболизме агомелатина, может понижать биодоступность агомелатина.

Показано, что курение, индуцируя изофермент CYP1A2, понижает биодоступность агомелатина, особенно у пациентов, злоупотребляющих курением (>15 сигарет/день) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Потенциально возможное влияние агомелатина на другие ЛС. In vivo агомелатин не индуцирует изоферменты цитохрома Р450. Агомелатин не ингибирует изофермент CYP1A2 *in vivo* и другие изоферменты цитохрома Р450 *in vitro*. Поэтому агомелатин не влияет на концентрацию ЛС, метаболизм которых связан с этими изоферментами.

Препараты, в значительной степени связывающиеся с белками плазмы. Агомелатин не изменял свободную концентрацию препаратов, которые в значительной степени связываются с белками плазмы и, в свою очередь, они не влияли на концентрацию агомелатина.

Другие ЛС. Выявлено отсутствие фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия агомелатина и препаратов, часто применяемых в целевой популяции пациентов: бензодиазепинов, препаратов лития, пароксетина, флуконазола и теофиллина.

Алкоголь. Не рекомендуется применение агомелатина совместно с алкоголем.

Электросудорожная терапия (ЭСТ). Отсутствуют данные о применении агомелатина одновременно с ЭСТ. Поскольку в опытах на животных агомелатин не способствовал возникновению судорог, нежелательные последствия совместного использования агомелатина и ЭСТ представляются маловероятными.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о передозировке агомелатина ограничены.

Симптомы: сонливость, боль в эпигастрии, беспокойство, слабость, тревога, ажитация, напряжение, головокружение, цианоз, недомогание.

При приеме пациентом агомелатина в дозе 2450 мг состояние нормализовалось самостоятельно, без нарушений со стороны ССС или изменения лабораторных показателей.

Лечение: специфические антидоты для агомелатина неизвестны. Рекомендуется симптоматическое лечение и мониторинг в специализированных отделениях с последующим наблюдением.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Мониторинг показателей функции печени.* Сообщалось о случаях поражения печени, включая печеночную недостаточность (приводившие в исключительных случаях к летальному исходу или требовавшие трансплантации печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени), повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно ВГН, гепатит и желтуху у пациентов, принимавших Вальдоксан®, в пострегистрационный период (см. «Побочное действие»). Большинство этих нарушений возникало в первые месяцы лечения. Характер поражения печени представляется главным образом гепатоцеллюлярным. Как правило, после прекращения терапии уровни трансаминаз возвращались к нормальным значениям. Следует проявлять осторожность перед началом лечения и вести тщательное наблюдение в процессе лечения для всех пациентов, особенно имеющих факторы риска развития заболеваний печени или получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут вызвать поражение печени.

До начала терапии. Лечение препаратом Вальдоксан® должно быть назначено только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску у пациентов с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз, диабет, злоупотребление алкоголем и прием препаратов, способных вызвать нарушение функции печени. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза превышает ВГН (см. «Противопоказания»). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан® пациентам с исходно повышенной активностью трансаминаз (выше ВГН, но не более чем в 3 раза относительно ВГН).

Периодичность проведения функциональных печеночных проб:
- до начала терапии;
- и далее:
- приблизительно через 3 нед;
- приблизительно через 6 нед (окончание купирующего периода терапии);
- приблизительно через 12 и 24 нед (окончание поддерживающего периода терапии);
- в дальнейшем — в соответствии с клинической ситуацией.

При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале терапии. При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, следует провести повторное исследование в течение 48 ч.

В процессе лечения. Лечение препаратом Вальдоксан® следует немедленно прекратить в случае:
- появления симптомов и признаков возможного нарушения функции печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость);

- повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с ВГН. После отмены терапии препаратом Вальдоксан® следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз.

Пациенты пожилого возраста. Эффективность применения препарата у пожилых пациентов (в возрасте 75 лет и старше) не установлена. В связи с этим Вальдоксан® не следует назначать пациентам этой возрастной группы (см. «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамика»).

Пациенты пожилого возраста с деменцией. Не следует назначать Вальдоксан® для лечения больших депрессивных эпизодов у пожилых пациентов с деменцией (из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов).

Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью значимого изменения фармакокинетических параметров не отмечалось. Однако опыт применения препарата Вальдоксан® при больших депрессивных эпизодах у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности ограничен. При назначении препарата Вальдоксан® таким пациентам следует соблюдать осторожность.

Биполярные расстройства/мания/гипомания. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Вальдоксан® у пациентов с биполярными расстройствами, маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата.

Суицид/суицидальное поведение. При депрессивном состоянии повышен риск суицидальных мыслей, само повреждений и суицида (событий, связанных с суицидом). Риск сохраняется до наступления отчетливой ремиссии. Пациенты должны находиться под медицинским наблюдением вплоть до улучшения состояния (после начала терапии может пройти несколько недель, прежде чем состояние улучшится). Клинический опыт свидетельствует, что риск суицида может увеличиваться на ранних этапах наступления ремиссии.

Пациенты, в анамнезе которых имелись события, связанные с суицидом, а также пациенты, имевшие суицидальные намерения до начала терапии, относятся к группе риска и во время проведения терапии должны находиться под пристальным медицинским наблюдением.

Результаты мета-анализа клинических исследований антидепрессантов у пациентов с психическими расстройствами свидетельствуют о повышенном риске суицидального поведения у пациентов в возрасте до 25 лет на фоне приема антидепрессантов по сравнению с плацебо. В период лечения пациенты, особенно относящиеся к группе риска, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением, особенно в начале терапии и при изменении дозы препарата. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за ними) должны быть информированы о необходимости немедленного обращения к врачу при ухудшении состояния, суицидальном и необычном поведении, а также при появлении суицидальных мыслей.

Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, эноксацин) из-за возможности повышения концентрации агомелатина (см. «Противопоказания» и «Взаимодействие»).

Пациенты с непереносимостью лактозы. Не следует применять препарат у пациентов с непереносимостью лактозы: лактазной недостаточностью, галактоземией и глюкозо-галактозной

мальабсорбцией (см. «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций. Исследований по изучению влияния препарата Вальдоксан® на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось. Следует помнить о том, что головокружение и сонливость — частые побочные эффекты агомелатина.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг.* По 14 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 1, 2, 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную.

Упаковка для стационаров

По 10 таблеток в блистере (ПВХ/Ал). По 10 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»:

По 14 таблеток в блистере (ПВХ/Ал). По 1, 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

По 10 таблеток в блистере (ПВХ/Ал). По 10 блистеров с инструкциями по медицинскому применению в пачку картонную.

Упаковка для стационаров

По 14 таблеток в блистере (ПВХ/Ал). По 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Вальпроевая кислота (Valproic acid*)*

Синонимы

Депакин® хроно: табл. п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 185

Депакин® Хроносфера™: гран. пролонг. д/приема внутрь *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 200

Депакин®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 171

Варениклин (Varenicline*)*

Синонимы

Чампикс®: табл. п.п.о., табл. п.п.о./комплект *(Пфайзер ООО)* 634

Варфарин (Warfarin*)*

Синонимы

Варфарин Никомед: табл. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 131

ВАРФАРИН НИКОМЕД (WARFARIN NYCOMED)

Варфарин* *131*

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Таблетки . . . . . 1 табл.

активное вещество:

варфарин натрия . . . . . 2,5 мг

вспомогательные вещества: лактоза; крахмал кукурузный; кальция гидрофосфата дигидрат; индигокармин; повидон 30; магния стеарат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклой формы таблетки, с крестообразной риской, светло-голубого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антикоагулянтное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Блокирует в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает их концентрацию

в плазме и замедляет процесс свертывания крови.

Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36–72 ч от начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5–7-й день от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течении 4–5 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Быстро всасывается из ЖКТ практически полностью. Связывание с белками плазмы — 97–99%. Метаболизируется в печени.

Варфарин представляет собой рацемическую смесь, причем R- и S-изомеры метаболизируются в печени различными путями. Каждый из изомеров преобразуется в 2 основных метаболита.

Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера варфарина является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера варфарина CYP1A2 и CYP3A4. Левовращающий изомер варфарина (S-варфарин) обладает в 2–5 раз большей антикоагулянтной активностью, чем правовращающий изомер (R-энантиомер), однако $T_{1/2}$ последнего больше. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений.

Варфарин выводится из организма с желчью в виде неактивных метаболитов, которые реабсорбируются в ЖКТ и выделяются с мочой. $T_{1/2}$ составляет от 20 до 60 ч. Для R-энантиомера $T_{1/2}$ составляет от 37 до 89 ч, а для S-энантиомера от 21 до 43 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение и профилактика тромбозов и эмболии кровеносных сосудов:

- острый и рецидивирующий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии;
- преходящие ишемические атаки и инсульты;
- вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда;
- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца;
- профилактика послеоперационных тромбозов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- острое кровотечение;
- беременность (I триместр и последние 4 нед беременности);
- тяжелые заболевания печени или почек;
- острый ДВС-синдром;
- дефицит белков С и S;
- тромбоцитопения;
- пациенты с высоким риском развития кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами;
- варикозное расширение вен пищевода;
- аневризма артерий;
- люмбальная пункция;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелые раны (включая операционные);
- бактериальный эндокардит;
- злокачественная гипертензия;
- геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Варфарин быстро проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие на плод (назальная гипоплазия и хондродисплазия, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной или частичной слепо-

табл. 2,5 мг,
фл. пластик. 50, 100, пач. картон. 1
Варфарин Никомед

те, задержка умственного и физического развития и микроцефалия) на 6–12-й нед беременности.

Может вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов. Препарат нельзя назначать в I триместре беременности и в течение последних 4 нед. Использование варфарина не рекомендуется в другие сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости.

Выводится с грудным молоком в неизмеряемых количествах и не влияет на свертывающую активность крови вскармливаемого ребенка. Варфарин может быть использован во время лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь.

1 раз в сутки, желательно в одно и то же время суток.

Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

Контроль во время лечения. Перед началом терапии определяют МНО. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 нед.

Продолжительность лечения зависит от клинического состояния больного. Лечение можно отменять сразу.

Пациенты, которые ранее не принимали варфарин: начальная доза — 5 мг/сут (2 табл. в день) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата — 2,5–7,5 мг/сут (1–3 табл. в день).

Пациенты, которые ранее принимали варфарин: рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2 дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем. Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.

Дети: данные о применении варфарина у детей ограничены. Начальная доза обычно — 0,2 мг/кг/сут при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг/сут при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Решение о назначении варфарина и наблюдение за лечением у детей должен проводить опытный специалист — педиатр. Дозы подбираются в соот-

ветствии с приведенной ниже таблицей (табл. 1).

Таблица 1

Подбор поддерживающей дозы варфарина в соответствии с показателями МНО

День 1	Если базовое значение МНО от 1 до 1,3, то ударная доза – 0,2 мг/кг массы тела
Дни со 2-го по 4-й, если значение МНО:	**Действия:**
от 1 до 1,3	Повторить ударную дозу
от 1,4 до 1,9	50% от ударной дозы
от 2 до 3	50% от ударной дозы
от 3,1 до 3,5	25% от ударной дозы
>3,5	Прекратить введение препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей
Поддержание, если значение МНО:	**Действия (недельная доза):**
от 1 до 1,3	Повысить дозу на 20%
от 1,4 до 1,9	Повысить дозу на 10%
от 2 до 3	Без изменений
от 3,1 до 3,5	Снизить дозу на 10%
>3,5	Прекратить введение препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой на 20% меньшей, чем предыдущая

Пожилые люди: не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у пожилых людей. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, т.к. они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

Пациенты с печеночной недостаточностью: нарушение функций печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. У этой группы пациентов необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

Пациенты с почечной недостаточностью: пациенты с почечной недостаточностью не нуждаются в каких-либо специальных рекомендациях по подбору дозы варфарина. Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, не нуждаются в дополнительном увеличении дозы варфарина.

Плановые (элективные) хирургические вмешательства: пре-, пери- и постоперационная антикоагулянтная терапия проводится, как указано ниже (если необходима срочная отмена перорального антикоагулянтного лечения — см. «Передозировка»).

1. Определить МНО за неделю до назначенной операции.
2. Прекратить прием варфарина за 1–5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики п/к вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:
- за 5 дней до операции, если МНО >4;
- за 3 дня до операции, если МНО от 3 до 4;
- за 2 дня до операции, если МНО от 2 до 3.
3. Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5–1 мг витамина K_1 перорально или в/в, если МНО >1,8.
4. Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.
5. Продолжить п/к введение низкомолекулярного гепарина в течение 5–7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.
6. Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших

операций и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Очень часто (>1/10): кровоточивость.

Часто (>1/100, <1/10): повышение чувствительности к варфарину после длительного применения.

Нечасто (>1/1000, <1/100): анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея.

Редко (>1/10000, <1/1000): эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулит, выпадение волос, нефрит, уролитиаз, тубулярный некроз.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, понос.

Кровотечения. За год кровотечения наблюдаются примерно в 8% случаев среди пациентов, получающих варфарин. Из них 1% классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитонеальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0,25% как фатальные. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния — нелеченная или неконтролируемая гипертензия.

Вероятность кровотечения повышается, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО, находящемся в пределах целевого уровня, значит существуют другие сопутствующие условия, которые должны быть исследованы.

Некрозы. Кумариновый некроз — редкое осложнение при лечении варфарином. Некроз обычно начинается с припухлости и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц или (реже) в других местах. Позднее поражения становятся некротическими. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день приема препарата, и этиология предполагает недостаточность антитромбического протеина С или S. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений, поэтому лечение варфарином должно начинаться малыми начальными дозами и одновременно с введением гепарина. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Ладонно-подошвенный синдром. Очень редкое осложнение при терапии варфарином, его развитие характерно для мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Как предполагают, варфарин вызывает геморрагии в области атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошв стоп, сопровождающиеся жгучими болями. После прекращения приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

Прочие: реакции гиперчувствительности, проявляющиеся в виде кожной сыпи и характеризующиеся обратимым повышением уровней энзимов печени, холестатическим гепатитом, васкулитом, приапизмом, обратимой алопецией и кальцификацией трахеи.

Независимыми факторами риска развития серьезных кровотечений при лечении варфарином являются: пожилой возраст, высокая интенсивность сопутствующей антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, наличие в анамнезе инсультов и желудочно-кишечных кровотечений.

Риск кровотечений увеличен у пациентов с полиморфизмом гена CYP2C9.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не рекомендуется начинать или прекращать прием ЛС, а также изменять дозы принимаемых препаратов без консультации с лечащим врачом.

При одновременном назначении необходимо также учитывать эффекты

от прекращения индуцирования и/или ингибирования действия варфарина другими ЛС.

Риск развития тяжелых кровотечений повышается при одновременном приеме варфарина с препаратами, влияющими на уровень тромбоцитов и первичный гемостаз: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол, большинство НПВС (за исключением ингибиторов ЦОГ-2), антибиотики группы пенициллина в больших дозах.

Также следует избегать сочетанного применения варфарина с препаратами, обладающими выраженным ингибирующим действием на систему цитохрома Р450, например циметидином и хлорамфениколом, при приеме которых в течение нескольких дней увеличивается опасность кровотечения. В подобных случаях циметидин можно заменить, например ранитидином или фамотидином.

Эффект варфарина может усиливаться при одновременном приеме со следующими лекарственными препаратами: ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, амиодарон, азапропазон, азитромицин, альфа- и бета-интерферон, амитриптилин, безафибрат, витамин А, витамин Е, глибенкламид, глюкагон, гемфиброзил, гепарин, грепафлоксацин, даназол, декстропропоксифен, диазоксид, дигоксин, дизопирамид, дисульфирам, зафирлукаст, индометацин, ифосфамид, итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, клофибрат, кодеин, левамизол, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконазол (в т.ч. в форме геля для полости рта), налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, оксифенбутазон, парацетамол (особенно после 1–2 нед постоянного приема), пароксетин, пироксикам, прогуанил, пропафенон, пропранолол, противогриппозная вакцина, рокситромицин, сертралин, симвастатин, сульфафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфафеназол, сульфинпиразон, сулиндак, стероидные гормоны (анаболические и/или андрогенные), тамоксифен, тегафур, тестостерон, тетрациклины, тиениловая кислота, толметин, трастузумаб, троглитазон, фенитоин, фенилбутазон, фенофибрат, фепразон, флуконазол, флуоксетин, фторурацил, флувастатин, флувоксамин, флутамид, хинин, хинидин, хлоралгидрат, хлорамфеникол, целекоксиб, цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим, циметидин, ципрофлоксацин, циклофосфамид, эритромицин, этопозид, этанол.

Препараты некоторых лекарственных растений (официальных или неофициальных) также могут как усиливать эффект варфарина: например гинкго (*Ginkgo biloba*), чеснок (*Allium sativum*), дягиль лекарственный (*Angelica sinensis*), папайя (*Carica papaya*), шалфей (*Salvia miltiorrhiza*); так и уменьшать: например женьшень (*Panax ginseng*), зверобой (*Hypericum perforatum*).

Нельзя одновременно принимать варфарин и любые препараты зверобоя, при этом следует учитывать, что эффект индуцирования действия варфарина может сохраняться в течение еще 2 нед после прекращения приема препаратов зверобоя. В том случае, если пациент принимает препараты зверобоя, следует измерить МНО и прекратить прием. Мониторирование МНО должно быть тщательным, т.к. его уровень может повыситься при отмене зверобоя. После этого можно назначать варфарин.

Также усиливать действие варфарина может хинин, содержащийся в тонизирующих напитках.

Варфарин может усиливать действие пероральных гипогликемических средств производных сульфонилмочевины.

Эффект варфарина может ослабляться при одновременном приеме со следующими лекарственными препаратами: азатиоприном, аминоглутети-

мидом барбитуратами, вальпроевой кислотой, витамином С, витамином К, глутетимидом, гризеофульвином, диклоксациллином, дизопирамидом, карбамазепином, колестирамином, коэнзимом Q10, меркаптопурином, месалазином, миансерином, митотаном, нафциллином, примидоном, ретиноидами, ритонавиром, рифампицином, рофекоксибом, спиронолактоном, сукральфатом, тразодоном, феназоном, хлордиазепоксидом, хлорталидоном, циклоспорином. Прием диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов. В случае сочетанного применения варфарина с другими препаратами, указанными в приведенном выше списке, необходимо проводить контроль МНО в начале и в конце лечения, и, по возможности, через 2–3 нед от начала терапии.

Пища, богатая витамином К, ослабляет действие варфарина; уменьшение абсорбции витамина К, вызванное диареей или приемом слабительных средств, потенцирует действие варфарина. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах, поэтому при лечении варфарином следует с осторожностью употреблять в пищу следующие продукты: зелень амаранта, авокадо, капусту брокколи, брюссельскую капусту, кочанную капусту, масло канолы, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречную кожуру, цикорий, плоды киви, салат-латук, мяту, зеленую горчицу, оливковое масло, петрушку, горох, фисташки, красные морские водоросли, зелень шпината, весенний лук, соевые бобы, листья чая (но не чай-напиток), зелень репы, кресс-салат.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому у пациента могут развиваться незначительные кровотечения (например микрогематурия, кровоточивость десен и т.п.).

Лечение: в легких случаях — снижение дозы препарата или прекращение лечения на короткий срок; при незначительных кровотечениях — прекращение приема препарата до достижения МНО целевого уровня. В случае развития тяжелого кровотечения — в/в введение витамина К, назначение активированного угля, концентрата факторов свертывания или свежезамороженной плазмы.

Если пероральные антикоагулянты показаны к назначению в дальнейшем, необходимо избегать больших доз витамина К, т.к. резистентность к варфарину развивается в течение 2 нед.

Таблица 2

Схемы лечения при передозировке

Уровень МНО	Рекомендации
В случае незначительного кровотечения	
<5	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО
5–9	Пропустить 1–2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО или пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1–2,5 мг перорально
>9	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3–5 мг перорально
Показана отмена препарата	
5–9 (планируется операция)	Прекратить прием варфарина и назначать витамин К в дозах 2–4 мг перорально (за 24 ч до планируемой операции)
>20 или сильное кровотечение	Витамин К в дозах 10 мг путем медленной в/в инфузии, переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости повторное введение витамина К каждые 12 ч.

После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что $T_{1/2}$ варфарина составляет 20–60 ч.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение больным приема назначенной дозы препарата.

Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией могут быть неспособны соблюдать предписанный режим приема варфарина.

Такие состояния, как лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени, могут усиливать действие варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печеночной недостаточности эффект варфарина усиливается.

Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторирование уровня МНО.

Пациентам, получающим варфарин, в качестве обезболивающих препаратов рекомендуется назначать парацетамол, трамадол или опиаты.

Пациенты с мутацией гена, кодирующего фермент CYP2C9, имеют более длительный $T_{1/2}$ варфарина. Этим пациентам требуются более низкие дозы препарата, т.к. при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений.

Не следует принимать варфарин пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента лактазы, нарушением всасывания глюкозы и галактозы. В случае необходимости наступления быстрого антитромботического эффекта, рекомендуется начинать лечение с введения гепарина; затем в течение 5–7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевой уровень МНО не будет сохраняться в течение 2 дней (см. «Способ применения и дозы»).

Во избежание кумаринового некроза пациентам с наследственной недостаточностью антитромбического протеина С или S сначала должен быть введен гепарин. Сопутствующая начальная нагрузочная доза не должна превышать 5 мг. Введение гепарина должно продолжаться в течение 5–7 дней.

В случае индивидуальной резистентности к варфарину (встречается весьма редко) для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 ударных доз варфарина. Если прием варфарина у таких пациентов неэффективен, следует установить другие возможные причины — одновременный прием варфарина с другими ЛС (см. «Взаимодействие»), неадекватный пищевой рацион, лабораторные ошибки.

Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у таких больных снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 2,5 мг:* во флаконах пластиковых, укупоренных навинчивающимися крышками, под которыми вмонтированы прокладки с кольцами для отрыва, обеспечивающими контроль первого вскрытия, по 50 или 100 шт. 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВЕЛАКСИН® (VELAXIN®)

Венлафаксин* *152*

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Капсулы пролонгированного действия . . . . . 1 капс.

активное вещество:

венлафаксина гидрохлорид . . . . . 84,84 мг 169,68 мг

(эквивалентно 75 мг и 150 мг венлафаксина соответственно)

вспомогательные вещества: МКЦ — 56/112 мг; натрия хлорид — 46/92 мг; этилцеллюлоза — 17,69/35,38 мг; тальк — 5,85/11,7 мг; диметикон — 3,05/6,09 мг; калия хлорид — 2,41/4,81 мг; повидон — 1,77/3,54 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 1/2 мг; камедь ксантановая — 0,31/0,63 мг; железа оксид желтый — 0,16/0,32 мг

капсула желатиновая: титана диоксид — 1/1%; железа оксид красный — 0,47/0,47%; железа оксид желтый — 0,45/0,45%; желатин — до 100/100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы, 75 мг:* твердые желатиновые самозакрывающиеся, с бесцветным, прозрачным основанием и крышкой оранжево-коричневого цвета, содержащие смесь пеллет белого и желтого цвета, без или почти без запаха.

Капсулы, 150 мг: твердые желатиновые самозакрывающиеся, с бесцветным, прозрачным основанием и крышкой оранжево-коричневого цвета, содержащие смесь пеллет белого и желтого цвета, без или почти без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антидепрессивное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Венлафаксин — антидепрессант. По химической структуре его нельзя отнести ни к одному известному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие). Он имеет две активные энантиомерные рацемические формы.

капс. пролонг. 150 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Велаксин®

Антидепрессивный эффект венлафаксина связан с усилением нейротрансмиттерной активности в ЦНС. Венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются мощными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабо подавляют обратный захват дофамина нейронами. Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттеров. Венлафаксин и ОДВ снижают бета-адренергические реакции.

Венлафаксин не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым H_1- и α_1-адренергическим рецепторам головного мозга. Венлафаксин не подавляет активность МАО. Не обладает сродством к опиатным, бензодиазепиновым, фенциклидиновым или N-метил-D-аспартатным (NMDA) рецепторам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема Велаксина® капсулы пролонгированного действия, C_{max} венлафаксина и ОДВ (основной метаболит) в плазме достигаются в течение (6,0±1,5) и (8,8±2,2) ч соответственно. Скорость всасывания венлафаксина из капсул пролонгированного действия ниже скорости его элиминации. Поэтому $T_{1/2}$ венлафаксина после назначения Велаксина® в виде капсул пролонгированного действия — (15±6) ч — представляет собой фактически $T_{1/2}$ всасывания, нежели $T_{1/2}$ распределения — (5±2) ч, — который отмечается после назначения препарата Велаксин® в виде таблеток.

Связывание венлафаксина и ОДВ с белками плазмы крови составляет соответственно 27 и 30%. ОДВ и другие метаболиты, а также неметаболизированный венлафаксин выделяются почками. При многократном введении C_{ss} венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней. В диапазоне суточных доз 75–450 мг венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику. После приема препарата во время еды T_{max} в плазме крови увеличивается на 20–30 мин, однако величины C_{max} и абсорбции не изменяются.

У больных с циррозом печени концентрации в плазме крови венлафаксина и ОДВ повышены, а скорость их выведения снижена. При умеренной или тяжелой почечной недостаточности общий клиренс венлафаксина и ОДВ снижается, а $T_{1/2}$ увеличивается. Снижение общего клиренса в основном наблюдается у пациентов с Cl креатинина ниже 30 мл/мин.

Возраст и пол пациента не влияют на фармакокинетику препарата.

ПОКАЗАНИЯ. Депрессии (в т.ч. при наличии тревоги), лечение и профилактика рецидивов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- одновременный прием ингибиторов МАО (см. также «Взаимодействие»);
- тяжелые нарушения функции почек и/или печени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 10 мл/мин, ПВ более 18 с);
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны);
- беременность или предполагаемая беременность;
- период лактации (нет достаточных данных контролируемых исследований).

С осторожностью: недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, заболевания коронарных артерий, изменения ЭКГ, в т.ч. удлинение интервала QT, нарушения электролитного баланса, артериальная гипертензия, тахикардия, судороги в анамнезе, внутриглазная гипертензия, закрытоугольная глаукома, маниакальные состояния в анамнезе, предрасположенность к кровотечениям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, исходно сниженная масса тела.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность применения венлафаксина при беременности не доказана, поэтому применение во время беременности (или предполагаемой беременности) возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода. Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об этом до начала лечения и должны немедленно обратиться к врачу в случае наступления беременности или планирования беременности в период лечения препаратом.

Венлафаксин и ОДВ выделяются в грудное молоко. Безопасность этих веществ для новорожденных детей не доказана, поэтому прием венлафак-

сина во время грудного вскармливания не рекомендуется. При необходимости приема препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Если лечение матери было завершено незадолго до родов, у новорожденного могут возникнуть симптомы отмены препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, во время еды. Каждую капсулу следует проглатывать целиком и запивать жидкостью. Капсулы нельзя делить, измельчать, жевать или помещать в воду. Суточную дозу следует принимать за один прием (утром или вечером), каждый раз приблизительно в одно и то же время.

Депрессия. Рекомендуемая начальная доза — 75 мг 1 раз в день.

Если по мнению врача необходима более высокая доза (тяжелое депрессивное расстройство или другие состояния, требующие стационарного лечения), можно сразу назначить 150 мг 1 раз в день. Впоследствии суточную дозу можно увеличивать на 75 мг с интервалом 2 нед или больше (но не чаще чем через 4 дня), до достижения желаемого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза — 350 мг.

После достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимального эффективного уровня.

Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов. Лечение депрессии должно продолжаться не менее 6 мес. При стабилизирующей терапии, а также терапии с целью профилактики рецидивов или новых эпизодов депрессии обычно используются дозы, продемонстрировавшие свою эффективность. Врач должен регулярно (не менее одного раза в 3 мес) контролировать эффективность длительной терапии препаратом Велаксин®.

Перевод пациентов с таблеток Велаксин®. Пациентов, принимающих препарат Велаксин® в виде таблеток, можно перевести на прием препарата в виде капсул пролонгированного действия, с назначением эквивалентной дозы 1 раз в сутки. Однако может потребоваться индивидуальная корректировка дозы.

Почечная недостаточность. При легкой почечной недостаточности (СКФ более 30 мл/мин) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной почечной недостаточности (СКФ 10–30 мл/мин) дозу следует снизить на 50%. В связи с удлинением $T_{1/2}$ венлафаксина и ОДВ, таким пациентам следует принимать всю дозу 1 раз в день. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 10 мл/мин), поскольку надежные данные о такой терапии отсутствуют. Пациенты на гемодиализе могут получать 50% обычной суточной дозы венлафаксина после завершения гемодиализа.

Печеночная недостаточность. При легкой печеночной недостаточности (ПВ менее 14 с) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной печеночной недостаточности (ПВ от 14 до 18 с) дозу следует снизить на 50%. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой печеночной недостаточности, поскольку надежные данные о такой терапии отсутствуют.

Пожилые пациенты. Сам по себе пожилой возраст пациента не требует изменения дозы, однако (как и при назначении других лекарственных препаратов) при лечении пожилых пациентов требуется осторожность, например в связи с возможностью нарушения функции почек. Следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Дети и подростки (в возрасте до 18 лет). Безопасность и эффективность применения венлафаксина у детей и подростков моложе 18 лет не установлена.

Отмена препарата Велаксин®. Как и при лечении другими антидепрессантами, резкая отмена приема (особенно высоких доз) венлафаксина может вызвать симптомы отмены (см. «Побочные действия» и «Особые указания»). Поэтому перед полной отменой препарата рекомендуется постепенное снижение дозы. Если высокие дозы применялись на протяжении более 6 нед, рекомендуется снижать дозы в течение не менее 2 нед. Длительность периода, необходимого для снижения дозы, зависит от величины дозы, продолжительности терапии, а также реакций пациента.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Большинство перечисленных ниже побочных эффектов зависит от дозы. При длительном лечении тяжесть и частота большинства этих эффектов снижается, причем не возникает необходимость отмены терапии.

В порядке снижения частоты: часто — <1/10 и >1/100; нечасто — <1/100 и >1/1000; редко — <1/1000; очень редко — <1/10000.

Общие симптомы: слабость, утомляемость, головная боль, боль в животе, озноб, повышение температуры тела.

Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, запор, тошнота, рвота, сухость во рту; нечасто — бруксизм, обратимое повышение активности печеночных ферментов; редко — желудочно-кишечное кровотечение; очень редко — панкреатит.

Со стороны нервной системы: головокружение, бессонница, возбуждение, сонливость; часто — необычные сновидения, тревога, спутанное состояние сознания, повышение мышечного тонуса, парестезия, тремор; нечасто — апатия, галлюцинации, миоклонус; редко — атаксия, нарушения речи, в т.ч. дизартрия, мания или гипомания (см. «Особые указания»), проявления, напоминающие нейролептический злокачественный синдром, судорожные припадки (см. «Особые указания»), серотонинергический синдром; очень редко — бред, экстрапирамидные расстройства, в т.ч. дискинезия и дистония, поздняя дискинезия, психомоторное возбуждение/акатизия (см. «Особые указания»).

Со стороны ССС: артериальная гипертензия, расширение кровеносных сосудов (приливы крови), учащенное сердцебиение; нечасто — ортостатическая гипотензия, обмороки, тахикардия; очень редко — аритмия по типу «пируэт», удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Со стороны органов чувств: нарушения аккомодации, мидриаз, нарушение зрения, шум в ушах; нечасто — нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны системы кроветворения: нечасто — кровоизлияния в кожу (экхимозы) и слизистые оболочки; редко — тромбоцитопения, удлинение времени кровотечения; очень редко — агранулоцитоз, апластическая анемия, нейтропения, панцитопения.

Со стороны кожных покровов: потливость, кожный зуд и сыпь; нечасто — реакции светочувствительности, ангионевротический отек, макуло-папулезные высыпания, крапивница; редко — алопеция, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны мочеполовой системы: нарушения эякуляции, эректильная дисфункция, аноргазмия; нечасто — снижение либидо, нарушение менструального цикла, меноррагия, задержка мочи; редко — галакторея.

Со стороны обмена веществ: повышение уровня холестерина сыворотки крови, снижение массы тела; нечасто — гипонатриемия, синдром недостаточной секреции АДГ, нарушение

лабораторных проб функции печени; редко — гепатит; очень редко — повышение уровня пролактина.

Опорно-двигательный аппарат: артралгия, миалгия; нечасто — мышечный спазм; очень редко — рабдомиолиз.

У детей наблюдались следующие побочные эффекты: боль в животе, боль в груди, тахикардия, отказ от пищи, снижение массы тела, запор, тошнота, экхимозы, носовое кровотечение, мидриаз, миалгия, головокружение, эмоциональная лабильность, тремор, враждебность и суицидальные мысли.

После резкой отмены венлафаксина или снижения его дозы могут наблюдаться: утомляемость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту, головокружение, понос, бессонница, беспокойство, тревога, дезориентация, гипомания, парестезии, потливость. Эти симптомы обычно слабо выражены и проходят без лечения. Из-за вероятности возникновения этих симптомов очень важно постепенно снижать дозу препарата (как и любого другого антидепрессанта), особенно после приема высоких доз. Длительность периода, необходимого для снижения дозы, зависит от величины дозы, продолжительности терапии, а также индивидуальной чувствительности пациента.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение ингибиторов МАО и венлафаксина противопоказано. Прием препарата Велаксин® можно начинать не менее чем через 14 дней после окончания терапии ингибиторами МАО. Если применялся обратимый ингибитор МАО (моклобемид), этот интервал может быть короче (24 ч). Терапию ингибиторами МАО можно начинать не менее чем через 7 дней после отмены препарата Велаксин®.

Одновременное применение венлафаксина с литием может повысить уровень последнего.

При одновременном применении с имипрамином фармакокинетика венлафаксина и ОДВ не изменяется. В то же время их одновременное применение усиливает эффекты дезипрамина — основного метаболита имипрамина — и его другого метаболита — 2-ОН-имипрамина, хотя клиническое значение этого феномена неизвестно.

Галоперидол: совместное применение повышает уровень галоперидола в крови и усиливает его эффекты.

При одновременном применении с диазепамом фармакокинетика препаратов и их основных метаболитов существенно не изменяется. Также не обнаружено влияние на психомоторные и психометрические эффекты диазепама.

При одновременном применении с клозапином может наблюдаться повышение его уровня в плазме крови и развитие побочных эффектов (например судорожные припадки).

При одновременном применении с рисперидоном (несмотря на увеличение AUC рисперидона) фармакокинетика суммы активных компонентов (рисперидон и его активный метаболит) существенно не изменяется.

Снижение умственной и двигательной активности под влиянием алкоголя не усиливалось после приема венлафаксина. Несмотря на это, как и в случае приема других препаратов, влияющих на ЦНС, во время терапии венлафаксином не рекомендуется употребление алкогольных напитков.

На фоне приема венлафаксина следует соблюдать особую осторожность при электросудорожной терапии, т.к. опыт применения венлафаксина в этих условиях отсутствует.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментами цитохрома Р450: фермент CYP2D6 системы цитохрома Р450 преобразует венлафаксин в активный метаболит ОДВ. В отличие от многих других ан-

тидепрессантов, дозу венлафаксина можно не снижать при одновременном введении с препаратами, подавляющими активность CYP2D6, или у пациентов с генетически обусловленным снижением активности CYP2D6, поскольку суммарная концентрация венлафаксина и ОДВ при этом не изменится.

Основной путь выведения венлафаксина включает метаболизм с участием CYP2D6 и CYP3A4; поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении венлафаксина в сочетании с лекарственными препаратами, угнетающими оба эти фермента. Такие лекарственные взаимодействия еще не исследованы.

Венлафаксин — относительно слабый ингибитор CYP2D6 и не подавляет активность изоферментов CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4; поэтому не следует ожидать его взаимодействия с другими препаратами, в метаболизме которых участвуют эти печеночные ферменты.

Циметидин подавляет метаболизм первого прохождения венлафаксина и не оказывает влияние на фармакокинетику ОДВ. У большинства пациентов ожидается лишь незначительное повышение общей фармакологической активности венлафаксина и ОДВ (более выражено у пожилых пациентов и при нарушении функции печени).

Клинические исследования не обнаружили клинически значимые взаимодействия венлафаксина с антигипертензивными (в т.ч. бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и диуретиками) и противодиабетическими препаратами.

Лекарственные препараты, связанные с белками плазмы крови: связывание с белками плазмы составляет 27% — для венлафаксина и 30% — для ОДВ, поэтому не следует ожидать лекарственных взаимодействий, обусловленных связыванием с белками.

При одновременном приеме с варфарином может усиливаться антикоагулянтный эффект последнего, при этом удлиняется ПВ и повышается МНО.

При одновременном приеме с индинавиром изменяется фармакокинетика индинавира (с 28% уменьшением AUC и 36% снижением C_{max}), а фармакокинетика венлафаксина и ОДВ не изменяется. Однако клиническое значение этого эффекта неизвестно.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* изменения ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножки пучка Гиса, расширение комплекса QRS), синусовая или желудочковая тахикардия, брадикардия, артериальная гипотензия, судорожные состояния, угнетение сознания (снижение уровня бодрствования). При передозировке венлафаксина при одновременном приеме с алкоголем и/или другими психотропными препаратами, сообщалось о летальном исходе.

Лечение: симптоматическое. Специфические антидоты неизвестны. Рекомендуется непрерывный контроль жизненно важных функций (дыхание и кровообращение). Назначение активированного угля для снижения всасывания препарата. Не рекомендуется вызывать рвоту в связи с опасностью аспирации. Венлафаксин и ОДВ не выводятся при диализе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При депрессии возрастает риск суицидальных мыслей и суицидальных попыток. Этот риск сохраняется до наступления стойкой ремиссии. Поэтому пациенты должны находиться под постоянным медицинским наблюдением, и им следует выдавать лишь небольшое количество капсул препарата, чтобы снизить риск возможного злоупотребления и/или передозировки.

Велаксин® не следует применять при лечении детей и подростков моложе 18 лет. Повышение вероятности суицидального поведения (попытка суицида и суицидальные мысли), а также враждебности в клинических испытаниях

чаще наблюдается среди детей и подростков, получающих антидепрессанты, по сравнению с группами, получающими плацебо.
Сообщалось об агрессивном поведении во время приема венлафаксина (особенно в начале курса лечения и после отмены препарата).
Применение венлафаксина может вызвать психомоторное возбуждение, которое клинически напоминает акатизию, характеризуется беспокойством с потребностью двигаться, часто в сочетании с неспособностью сидеть или стоять на месте. Это чаще всего наблюдается на протяжении первых нескольких недель лечения. При возникновении этих симптомов повышение дозы может оказать неблагоприятный эффект, и следует рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения приема препарата.
Как и все антидепрессанты, венлафаксин должен назначаться с осторожностью больным с манией и/или гипоманией в анамнезе, т.к. препарат может вызвать усиление их признаков. В этих случаях необходимо медицинское наблюдение.
Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с судорожными припадками в анамнезе. При возникновении судорожных припадков или повышении их частоты лечение венлафаксином следует прервать.
Подобно избирательным ингибиторам обратного захвата серотонина, венлафаксин следует применять с осторожностью при одновременном применении с антипсихотическими препаратами, т.к. могут развиться симптомы, напоминающие нейролептический злокачественный синдром.
Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу при возникновении сыпи, крапивницы или других аллергических реакций.
У некоторых больных во время приема венлафаксина отмечено дозозависимое повышение АД, в связи с чем рекомендуется регулярный контроль АД, особенно в начале курса лечения или при повышении дозы.
Во время приема венлафаксина описаны отдельные случаи ортостатической гипотензии. Пациенты, особенно пожилые, должны быть предупреждены о возможности возникновения головокружения и нарушения чувства равновесия.
Венлафаксин может вызвать повышение частоты сердечного ритма, особенно во время приема высоких доз. Следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата пациентам с состояниями, которые могут усиливаться при повышении частоты сердечного ритма.
Не проведено достаточных исследований применения венлафаксина у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда или страдающих декомпенсированной сердечной недостаточностью, поэтому применять данный препарат этим пациентам следует с осторожностью.
Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина, венлафаксин может повысить риск кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки, поэтому при лечении больных, предрасположенных к кровотечениям, необходима осторожность.
Во время приема венлафаксина, особенно в условиях дегидратации или снижения объема крови (в т.ч. у пожилых пациентов и больных, принимающих диуретики), может наблюдаться гипонатриемия и/или синдром недостаточной секреции АДГ.
Во время приема венлафаксина отмечены случаи мидриаза, поэтому пациенты с предрасположенностью к повышению ВГД или имеющие риск закрытоугольной глаукомы нуждаются в тщательном медицинском наблюдении.
При почечной и печеночной недостаточности необходима особая осторожность. В некоторых случаях требуется снижение дозы (см. «Способ применения и дозы»).

Безопасность и эффективность применения венлафаксина со средствами, снижающими массу тела, в т.ч. фентермином, не установлены, поэтому их одновременное применение (как и применение венлафаксина в качестве монотерапии для снижения массы тела) не рекомендуется. Клинически значимое повышение уровня холестерина сыворотки крови отмечено у некоторых пациентов, получающих венлафаксин на протяжении не менее 4 мес. Поэтому при длительном приеме препарата целесообразно проводить контроль уровня холестерина сыворотки крови.

После прекращения приема препарата, особенно внезапного, часто возникают симптомы отмены (см. «Побочные действия»). Риск возникновения симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, в т.ч. длительности курса и дозы, а также скорости снижения дозы. Симптомы отмены, такие как головокружение, сенсорные нарушения (в т.ч. парестезии и ощущение прохождения электрического тока), нарушения сна (в т.ч. бессонница и необычные сновидения), возбуждение или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, потливость, головная боль, диарея, учащенное и усиленное сердцебиение и эмоциональная неустойчивость, обычно имеют небольшую или среднюю выраженность, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Они обычно наблюдаются в первые дни после отмены препарата, хотя были отдельные сообщения о возникновении таких симптомов у пациентов, случайно пропустивших одну дозу. Обычно эти явления проходят самостоятельно в течение 2 нед; однако у некоторых пациентов они могут быть более продолжительными (2–3 мес или больше). Поэтому перед отменой венлафаксина рекомендуется постепенно снизить его дозу в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от состояния пациента (см. «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Следует учитывать, что любая лекарственная терапия психоактивными препаратами может снизить способность вынесения суждений, мышления или выполнения двигательных функций. Об этом следует предупредить пациента перед началом лечения. При возникновении таких эффектов степень и длительность ограничений должны быть установлены врачом.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы пролонгированного действия.* По 10 или 14 капс. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. 2 блистера по 14 капс. или 3 блистера по 10 капс. картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВЕЛАКСИН® (VELAXIN®)

Венлафаксин* *152*

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:

венлафаксина гидрохлорид . . . . . 42,42 мг
84,84 мг

(эквивалентно 37,5 мг и 75 мг венлафаксина соответственно)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 84,93/169,86 мг; МКЦ — 36/72 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 12,6/25,2 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 1,35/2,7 мг; магния стеарат — 2,7/5,4 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые или почти белые плоские круглые таблетки с фаской, на одной стороне гравировка: «E 741» — на таблетках по 37,5 мг; «E 743» — на таблетках по 75 мг; без или почти без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антидепрессивное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Венлафаксин — антидепрессант, химически не относящийся ни к одному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие), является рацематом двух активных энантиомеров.

Механизм антидепрессивного воздействия препарата связан с его способностью потенцировать передачу нервного импульса в ЦНС. Венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются сильными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина. Кроме того, венлафаксин и ОДВ снижают β-адренергическую реактивность как после однократного введения, так и при постоянном приеме. Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттеров.

Венлафаксин не обладает сродством к мускариновым, холинергическим, гистаминовым H_1- и α_1-адренергическим рецепторам головного мозга. Венлафаксин не подавляет активность МАО. Не обладает сродством к опиатным, бензодиазепиновым, фенциклидиновым или N-метил-D-аспартатным (NMDA) рецепторам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Венлафаксин хорошо всасывается из ЖКТ. После однократного приема 25–150 мг C_{max} в плазме крови достигает 33–172 нг/мл в течение приблизительно 2,4 ч. Подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. Его основной метаболит — ОДВ. $T_{1/2}$ венлафаксина и ОДВ составляет соответственно 5 и 11 ч. C_{max} ОДВ в плазме крови — 61–325 нг/мл достигается приблизительно через 4,3 ч после введения. Связывание венлафаксина и ОДВ с белками плазмы крови составляет соответственно 27 и 30%. ОДВ и другие метаболиты, а также неметаболизированный венлафаксин выделяются почками. При многократном введении C_{ss} венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней. В диапазоне суточных доз 75–450 мг венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику. После приема препарата во время еды T_{max} в плазме крови увеличивается на 20–30 мин, однако величины C_{max} и абсорбции не изменяются.

У больных с циррозом печени концентрации в плазме крови венлафаксина и ОДВ повышены, а скорость их выведения снижена. При умеренной или тяжелой почечной недостаточности общий клиренс венлафаксина и ОДВ снижается, а $T_{1/2}$ увеличивается. Снижение общего клиренса в основном наблюдается у пациентов с Cl креатинина ниже 30 мл/мин.

Возраст и пол пациента не влияют на фармакокинетику препарата.

ПОКАЗАНИЯ. Депрессии различной этиологии, лечение и профилактика.

табл. 75 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Велаксин®

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- одновременный прием ингибиторов МАО (см. «Взаимодействие»);
- тяжелые нарушения функции почек и/или печени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — менее 10 мл/мин);
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны);
- установленная или предполагаемая беременность;
- период лактации.

С осторожностью: недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, артериальная гипертензия, тахикардия, судорожный синдром в анамнезе, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, маниакальные состояния в анамнезе, предрасположенность к кровоизлияниям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, исходно сниженная масса тела.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность применения венлафаксина при беременности не доказана, поэтому применение во время беременности (или предполагаемой беременности) возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода. Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об этом до начала лечения и должны немедленно обратиться к врачу в случае наступления беременности или планирования беременности в период лечения препаратом.

Венлафаксин и ОДВ выделяются в грудное молоко. Безопасность этих веществ для новорожденных детей не доказана, поэтому прием венлафаксина во время грудного вскармливания не рекомендуется. При необходимости приема препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Если лечение матери было завершено незадолго до родов, у новорожденного могут возникнуть симптомы отмены препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, во время еды.

Рекомендуемая начальная доза составляет 75 мг в 2 приема (по 37,5 мг) ежедневно. Если после нескольких недель лечения не наблюдается значительное улучшение, суточную дозу можно повысить до 150 мг (2 табл. по 75 мг в день). Если, по мнению врача, необходима более высокая доза (тяжелое депрессивное расстройство или другие состояния, требующие стационарного лечения), можно сразу назначить 150 мг в 2 приема (2 табл. по 75 мг в день). После этого суточную дозу можно увеличивать на 75 мг каждые 2–3 дня до достижения желаемого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза препарата Велаксин® составляет 375 мг. После достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимального эффективного уровня.

Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов. Поддерживающее лечение может продолжаться 6 мес и более. Назначаются минимальные эффективные дозы, применявшиеся при лечении депрессивного эпизода.

Почечная недостаточность: при легкой почечной недостаточности (СКФ более 30 мл/мин) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной почечной недостаточности (СКФ 10–30 мл/мин) дозу следует снизить на 25–50%. В связи с увеличением $T_{1/2}$ венлафаксина и ОДВ таким пациентам следует принимать всю дозу 1 раз в день. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 10 мл/мин), поскольку надежные данные о такой терапии отсутствуют. Пациенты на гемо-

диализе могут получать 50% обычной суточной дозы венлафаксина после завершения гемодиализа.

Печеночная недостаточность: при легкой печеночной недостаточности (ПВ <14 с) коррекция режима дозирования не требуется. При умеренной печеночной недостаточности (ПВ 14–18 с) дозу следует снизить на 50%. Не рекомендуется применять венлафаксин при тяжелой печеночной недостаточности, поскольку надежные данные о такой терапии отсутствуют.

Пожилые пациенты. Сам по себе пожилой возраст пациента не требует изменения дозы, однако (как и при назначении других лекарственных препаратов) при лечении пожилых пациентов требуется осторожность, например в связи с возможностью нарушения функции почек. Следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Прекращение приема препарата Велаксин®. По окончании приема препарата Велаксин® рекомендуется постепенно снижать дозировку препарата, по крайней мере в течение недели, и наблюдать за состоянием пациента для того, чтобы свести к минимуму риск, связанный с отменой препарата (см. ниже).

Период, требуемый для полного прекращения приема препарата, зависит от его дозировки, длительности курса лечения и индивидуальных особенностей пациента.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Большинство перечисленных ниже побочных эффектов зависит от дозы. При длительном лечении тяжесть и частота большинства этих эффектов снижается, причем не возникает необходимость отмены терапии.

Побочные явления распределены в порядке снижения частоты их развития: часто — ≥1%; нечасто — ≥0,1–<1%; редко — ≥0,01–<0,1%; очень редко — <0,01%.

Общие симптомы: слабость, повышенная утомляемость.

Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, запор, тошнота, рвота, сухость во рту; редко — гепатит.

Со стороны обмена веществ: повышение уровня холестерина сыворотки крови, снижение массы тела; нечасто — изменение лабораторных проб функции печени, гипонатриемия, синдром недостаточной секреции АДГ.

Со стороны ССС: артериальная гипертензия, гиперемия кожных покровов; нечасто — постуральная гипотензия, тахикардия.

Со стороны нервной системы: необычные сновидения, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость, парестезии, ступор, повышение мышечного тонуса, тремор, зевота; нечасто — апатия, галлюцинации, спазмы мышц, серотониновый синдром; редко — эпилептические припадки, маниакальные реакции, а также симптомы, напоминающие злокачественный нейролептический синдром.

Со стороны мочеполовой системы: нарушения эякуляции, эрекции, аноргазмия, дизурические расстройства (в основном — затруднения в начале мочеиспускания); нечасто — снижение либидо, меноррагия, задержка мочи.

Со стороны органов чувств: нарушение аккомодации, мидриаз, нарушение зрения; нечасто — нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны кожных покровов: потливость; нечасто — реакции светочувствительности; редко — многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны системы кроветворения: нечасто — кровоизлияния в кожу (экхимозы) и слизистые оболочки, тромбоцитопения; редко — удлинение времени кровотечения.

Реакции гиперчувствительности: нечасто — кожная сыпь; очень редко — анафилактические реакции.

После резкой отмены венлафаксина или снижения его дозы могут наблюдаться: утомляемость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту, головокружение, понос, бессонница, тревога, повышенная раздражительность, дезориентация, гипомания, парестезии, потливость. Эти симптомы обычно слабо выражены и проходят без лечения. Из-за вероятности возникновения этих симптомов очень важно постепенно снижать дозу препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение ингибиторов МАО и венлафаксина противопоказано. Прием препарата Велаксин® можно начинать не менее чем через 14 дней после окончания терапии ингибиторами МАО. Если применялся обратимый ингибитор МАО (моклобемид), этот интервал может быть короче (24 ч). Терапию ингибиторами МАО можно начинать не менее чем через 7 дней после отмены препарата Велаксин®.

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику лития.

При одновременном применении с имипрамином фармакокинетика венлафаксина и ОДВ не изменяется.

Галоперидол: эффект последнего может усиливаться из-за повышения уровня препарата в крови при совместном применении.

При одновременном применении с диазепамом фармакокинетика препаратов и их основных метаболитов существенно не изменяется. Также не обнаружено влияние на психомоторные и психометаболические эффекты диазепама.

При одновременном применении с клозапином может наблюдаться повышение его уровня в плазме крови и развитие побочных эффектов (например эпилептических припадков).

При одновременном применении с рисперидоном (несмотря на увеличение AUC рисперидона) фармакокинетика суммы активных компонентов (рисперидона и его активного метаболита) существенно не изменялась.

Усиливает влияние алкоголя на психомоторные реакции.

На фоне приема венлафаксина следует соблюдать особую осторожность при электросудорожной терапии, т.к. опыт применения венлафаксина в этих условиях отсутствует.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментами цитохрома P450: фермент CYP2D6 системы цитохрома P450 преобразует венлафаксин в активный метаболит — ОДВ. В отличие от многих других антидепрессантов, дозу венлафаксина можно не снижать при одновременном введении с препаратами, подавляющими активность CYP2D6, или у пациентов с генетически обусловленным снижением активности CYP2D6, поскольку суммарная концентрация активного вещества и метаболита (венлафаксина и ОДВ) при этом не изменится.

Основной путь выведения венлафаксина включает метаболизм с участием CYP2D6 и CYP3A4; поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении венлафаксина в сочетании с лекарственными препаратами, угнетающими оба эти фермента. Такие лекарственные взаимодействия еще не исследованы.

Венлафаксин — относительно слабый ингибитор CYP2D6 и не подавляет активность изоферментов CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4; поэтому не следует ожидать его взаимодействия с другими препаратами, в метаболизме которых участвуют эти печеночные ферменты.

Циметидин подавляет метаболизм первого прохождения венлафаксина и не оказывает влияние на фармакокинетику ОДВ. У большинства пациентов ожидается лишь незначительное повышение общей фармакологической активности венлафаксина и ОДВ (более выражено у пожилых пациентов и при нарушении функции печени).

Клинически значимые взаимодействия венлафаксина с антигипертензивными (в т.ч. бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и диуретики) и противодиабетическими препаратами не обнаружены.

Лекарственные препараты, связанные с белками плазмы крови: связывание с белками плазмы составляет 27% для венлафаксина и 30% для ОДВ. Поэтому не влияет на концентрацию ЛС в плазме крови, обладающих высокой степенью связывания с белками.

При одновременном приеме с варфарином может усиливаться антикоагулянтный эффект последнего.

При одновременном приеме с индинавиром изменяется фармакокинетика индинавира (с 28% уменьшением AUC и 36% снижением C_{max}), а фармакокинетика венлафаксина и ОДВ не изменяется. Однако клиническое значение этого эффекта неизвестно.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* изменения ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножки пучка Гиса, расширение комплекса QRS), синусовая или желудочковая тахикардия, брадикардия, гипотензия, судорожные состояния, изменение сознания (снижение уровня бодрствования). При передозировке венлафаксина при одновременном приеме с алкоголем и/или другими психотропными препаратами, сообщалось о смертельном исходе.

Лечение: симптоматическое. Специфические антидоты неизвестны. Рекомендуется непрерывный контроль жизненно важных функций (дыхания и кровообращения). Назначение активированного угля для снижения всасывания препарата. Не рекомендуется вызывать рвоту в связи с опасностью аспирации. Венлафаксин и ОДВ не выводятся при диализе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Отмена препарата Велаксин®.* Как и при лечении другими антидепрессантами, резкое прекращение терапии венлафаксином, особенно после высоких доз, может вызвать симптомы отмены, в связи с чем рекомендуется перед отменой препарата постепенно снизить его дозу. Длительность периода, необходимого для снижения дозы, зависит от величины дозы, продолжительности терапии, а также индивидуальной чувствительности пациента.

При назначении таблеток Велаксин® больным с непереносимостью лактозы следует учитывать содержание лактозы (56,62 мг — в каждой таблетке по 25 мг; 84,93 мг — в каждой таблетке по 37,5 мг; 113,24 мг — в каждой таблетке 50 мг; 169,86 мг — в каждой таблетке 75 мг).

У больных с депрессивными расстройствами перед началом любой лекарственной терапии следует учитывать вероятность суицидальных попыток. Поэтому для снижения риска передозировки начальная доза препарата должна быть по возможности низкой, а пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

У пациентов с аффективными расстройствами при лечении антидепрессантами, в т.ч. венлафаксином, могут возникать гипоманиакальные или маниакальные состояния. Как и другие антидепрессанты, венлафаксин должен назначаться с осторожностью больным с манией в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в медицинском наблюдении.

Как и другие антидепрессанты, венлафаксин должен назначаться с осторожностью больным с эпилептическими припадками в анамнезе. Лечение венлафаксином должно быть прервано при возникновении эпилептических припадков.

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу при возникновении сыпи, уртикарных элементов или других аллергических реакций.

У некоторых больных во время приема венлафаксина отмечено дозозависимое повышение АД, в связи с чем рекомендуется регулярный контроль АД, особенно в период уточнения или повышения дозировки.

Может произойти повышение частоты сердечного ритма, особенно во время приема высоких доз. Рекомендуется осторожность при тахиаритмии.

Пациенты, особенно пожилые, должны быть предупреждены о возможности возникновения головокружения и нарушения чувства равновесия.

Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина, венлафаксин может повысить риск кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки. При лечении больных, предрасположенных к таким состояниям, необходима осторожность.

Во время приема венлафаксина, особенно в условиях дегидратации или снижения объема крови (в т.ч. у пожилых пациентов и больных, принимающих диуретики), может наблюдаться гипонатриемия и/или синдром недостаточной секреции АДГ.

Во время приема препарата может наблюдаться мидриаз, в связи с чем рекомендуется контроль ВГД у больных, склонных к его повышению или страдающих закрытоугольной глаукомой.

Венлафаксин не исследован у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда и страдающих декомпенсированной сердечной недостаточностью. Таким больным препарат следует назначать с осторожностью. Проведенные до настоящего времени клинические испытания не выявили толерантность к венлафаксину или зависимость от него. Несмотря на это, как и при лечении другими препаратами, действующими на ЦНС, врач должен установить тщательное наблюдение за пациентами для выявления признаков злоупотребления препаратом. Тщательный контроль и наблюдение необходимы для пациентов, имеющих в анамнезе такие симптомы.

Женщины детородного возраста должны применять соответствующие методы контрацепции во время приема венлафаксина.

Несмотря на то что венлафаксин не влияет на психомоторные и когнитивные функции, следует учитывать, что любая лекарственная терапия психоактивными препаратами может снизить способность вынесения суждений, мышления или выполнения двигательных функций. Об этом следует предупредить пациента перед началом лечения. При возникновении таких эффектов степень и длительность ограничений должны быть установлены врачом. Также не рекомендован прием алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 37,5 мг и 75 мг.* По 14 табл. в блистере из ПВХ/поливинилиденхлорид/алюминиевой фольги. 1, 2 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Венлафаксин (Venlafaxine*)*

Синонимы

Велаксин®: капс. пролонг., табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 139

ВЕРТИГОХЕЛЬ® (VERTIGOHEEL®)

Biologische Heilmittel Heel GmbH (Германия)

табл. д/рассас. гомеопат., пен. 50, пач. картон. 1
Вертигохель®

СОСТАВ

Капли для приема внутрь гомеопатические. . . . . 1 фл.
для приготовления 100 г требуется:
активные вещества:
Anamirta cocculus (Cocculus) (анамирта коккулюс (коккулюс) D4 . . . . . 70 г
Petroleum rectificatum (петролеум ректификатум) D8 . . . . . 10 г
Ambra grisea (Ambra) (амбра гризеа (амбра) D6 . . . . . 10 г
Conium maculatum (Conium) (кониум макулятум (кониум) D3 . . . . . 10 г
этанол . . . . . около 35 об.%

Таблетки для рассасывания гомеопатические . . . 1 табл.
активные вещества:
Anamirta cocculus (Cocculus) (анамирта коккулюс (коккулюс) D4 . . . . . 210 мг
Conium maculatum (Conium) (кониум макулятум (кониум) D3 . . . . 30 мг
Ambra grisea (Ambra) (амбра гризеа (амбра) D6 . . . . . 30 мг
Petroleum rectificatum (петролеум ректификатум) D8 . . . . . 30 мг
вспомогательные вещества: магния стеарат — 1,5 мг; лактоза — до получения таблетки массой около 0,302 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капли для приема внутрь гомеопатические:* прозрачная бесцветная или слабо светло-желтая жидкость с запахом этанола и иногда со специфическим запахом кониума.
Таблетки для рассасывания гомеопатические: круглые, плоскоцилиндрической формы, с фаской, от белого до желтовато-белого цвета. Запах практически отсутствует.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гомеопатическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Многокомпонентный гомеопатический препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

ПОКАЗАНИЯ. Головокружения различного происхождения, в т.ч. головокружения, связанные с укачиванием в транспорте.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Для всех лекарственных форм*
- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность, период лактации (в связи с недостаточностью клинических данных);
- детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью клинических данных).

Дополнительно для таблеток для рассасывания гомеопатических

- недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дополнительно для капель для приема внутрь гомеопатических

С осторожностью: заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Капли для приема внутрь гомеопатические

По 10 капель, предварительно растворив в 100 мл воды, 3 раза в день.

При острых внезапных приступах головокружения и тошноты сначала — по 10 капель каждые 15 мин (не более 2 ч). Курс терапии — 2–3 нед. При недостаточной эффективности препарата необходимо обратиться к врачу.

Для профилактики и лечения головокружения при пользовании транспортом — по 10 капель каждые 15 мин за 1 ч до поездки и во время поездки.

Таблетки для рассасывания гомеопатические

По 1 табл. (держат во рту до полного рассасывания) 3 раза в день.

При недостаточной эффективности препарата необходимо обратиться к врачу.

При острых внезапных приступах головокружения и тошноты сначала — по 1 табл. каждые 15 мин (не более 2 ч). Курс терапии — 2–3 нед.

Для профилактики и лечения головокружения при пользовании транспортом — по 1 табл. каждые 15 мин за 1 ч до поездки и по мере необходимости в течение 1 ч во время поездки. Затем — по 1 табл. 3 раза в день.

При необходимости, после консультации с врачом, препарат может быть назначен в дозировке по 3 табл. 3 раза в день.

При недостаточной эффективности препарата необходимо обратиться к врачу.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции. При появлении побочных эффектов следует обратиться к врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение гомеопатических препаратов не исключает лечение другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки до настоящего времени не были зарегистрированы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Для всех лекарственных форм*

При приеме гомеопатических ЛС могут временно обостряться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом. При отсутствии терапевтического эффекта в течение 2–3 нед следует обратиться к врачу.

Дополнительно для капель для приема внутрь гомеопатических

Разовая доза для взрослого содержит около 0,035 г абсолютного спирта этилового, максимальная суточная доза — 0,28 г этанола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения необходимо воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Дополнительно для таблеток для рассасывания гомеопатических

Информация для больных сахарным диабетом: содержание углеводов в 1 табл. препарата соответствует 0,025 ХЕ.

Таблетки следует беречь от влажности. Пенал закрывать сразу после применения препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капли для приема внутрь гомеопатические.* По 30 мл во флаконе темного стекла гидроли-

тического класса III со встроенной капельницей из ПЭ и навинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия из полипропилена. Каждый флакон помещают в пачку картонную.
Таблетки для рассасывания гомеопатические. По 50 табл. в белом пенале из полипропилена с крышкой из полипропилена. На каждый пенал наклеивают этикетку и помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ВЕСТИНОРМ-НЕО (VESTINORM-NEO)

Бетагистин* **87**

ПАО «Фармак» (Украина)

СОСТАВ

Таблетки ..... 1 табл.
активное вещество:
бетагистина дигидрохлорид в пересчете на 100% сухое вещество ..... 8 мг
16 мг
24 мг
вспомогательные вещества:
МКЦ 101 — 102/204/306 мг; натрия крахмалгликолят (тип А) — 6,25/12,5/18,75 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 3,75/7,5/11,25 мг; повидон — 3,75/7,5/11,25 мг; магния стеарат — 1,25/2,5/3,75 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые плоскоцилиндрические с риской и фаской белого или почти белого цвета. Допускается мраморность.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нормализующее вестибулярную функцию, улучшающее микроциркуляцию.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Агонист H_1-гистаминовых рецепторов сосудов внутреннего уха и антагонист H_3-гистаминовых рецепторов вестибулярных ядер ЦНС. Согласно доклиническим исследованиям, за счет расслабления прекапиллярных сфинктеров сосудов внутреннего уха улучшает кровообращение в сосудистой полоске улитки внутреннего уха. Дозозависимо снижает генерацию потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер. Ускоряет восстановление вестибулярной функции после односторонней вестибулярной нейрэктомии, ускоряя и облегчая центральную вестибулярную компенсацию (за счет антагонизма с H_3-гистаминовыми рецепторами). Облегчает симптоматику при синдроме Меньера и вертиго.

табл. 16 мг или 24 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Вестинорм

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* При пероральном приеме бетагистин быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. После всасывания препарат быстро и почти полностью метаболизируется с образованием неактивного метаболита — 2-пиридилуксусной кислоты. При приеме препарата с пищей C_{max} препарата в крови ниже, чем при приеме натощак. Однако суммарная абсорб-

ция бетагистина одинакова в обоих случаях, что указывает на то, что прием пищи лишь замедляет всасывание бетагистина.

Распределение. Связывание бетагистина с белками плазмы крови составляет менее 5%.

Выведение. Выведение бетагистина почками или через кишечник незначительно. 2-пиридилуксусная кислота быстро выводится с мочой. C_{max} 2-пиридилуксусной кислоты в плазме крови (или моче) достигается через час после приема. $T_{1/2}$ приблизительно 3,5 ч. При приеме препарата в дозе 8–48 мг около 85% начальной дозы обнаруживается в моче в виде 2-пиридилуксусной кислоты.

Линейность. Скорость выведения бетагистина остается постоянной при пероральном приеме 8–48 мг препарата, указывая на линейность фармакокинетики бетагистина, и позволяет предположить, что задействованный метаболический путь остается ненасыщенным.

ПОКАЗАНИЯ

- синдром Меньера, характеризующийся следующими основными симптомами: головокружение (сопровождающееся тошнотой/рвотой), снижение слуха (тугоухость), шум в ушах;
- симптоматическое лечение и профилактика вестибулярного головокружения (вертиго) различной этиологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- феохромоцитома;
- не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности.

С осторожностью: бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки (требуется тщательное наблюдение в период лечения).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

. Имеющихся данных о применении бетагистина беременными женщинами недостаточно. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение бетагистина во время беременности допускается, если польза от применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли бетагистин с грудным молоком. Не следует принимать препарат во время грудного вскармливания. Вопрос о назначении лекарственного препарата матери должен приниматься только после сопоставления пользы грудного вскармливания с потенциальным риском для грудного ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

.

Внутрь, во время еды.

Доза препарата для взрослых составляет 24–48 мг бетагистина в день.

Вестинорм, 8 мг, следует принимать по 1–2 табл. 3 раза в день.

Вестинорм, 16 мг, следует принимать по 1/2–1 табл. 3 раза в день.

Вестинорм, 24 мг, следует принимать по 1 табл. 2 раза в день.

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от реакции на лечение. Улучшение может наблюдаться только через несколько недель лечения. Наилучшие результаты иногда достигаются после нескольких месяцев лечения. Имеются данные о том, что назначение лечения в начале заболевания предотвращает его прогрессирование и/или потерю слуха на более поздних стадиях.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст. Несмотря на ограниченность данных клинических исследований, обширный пострегистрационный опыт предполагает, что коррекция дозы у этой группы пациентов не требуется.

Почечная/печеночная недостаточность. Специальные клинические исследования в этой группе пациен-

тов не проводились, однако пострегистрационный опыт дает основания предполагать, что коррекция дозы у данной группы пациентов не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Если пациент заметил какие-либо побочные эффекты, не упомянутые в данной инструкции или какой-либо побочный эффект принял серьезный характер, необходимо сообщить об этом врачу.

Со стороны ЖКТ: часто (от ≥1/100 до <1/10) — тошнота и диспепсия.

Со стороны нервной системы: часто (от ≥1/100 до <1/10) — головная боль.

Кроме этих эффектов, выявленных при проведении клинических исследований, в процессе пострегистрационного применения и научной литературе сообщалось о нижеследующих нежелательных эффектах. Имеющихся данных недостаточно, чтобы оценить их частоту.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактическая реакция.

Со стороны ЖКТ: умеренные расстройства, такие как рвота, желудочно-кишечные боли, вздутие живота. Как правило, эти эффекты обычно исчезают при приеме препарата одновременно с пищей или снижения дозы.

Со стороны кожи и подкожных тканей: реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек, крапивница, зуд и сыпь.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Исследования *in vivo*, направленные на изучение взаимодействия с другими лекарственными препаратами, не проводились.

Данные исследований *in vitro* позволяют предположить отсутствие ингибирования активности изоферментов цитохрома P450 *in vivo*.

Данные *in vitro* показали ингибирование метаболизма бетагистина под действием препаратов, которые ингибируют МАО, включая МАО подтипа В (например селегилин). Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении бетагистина и ингибиторов МАО (включая МАО-В).

Бетагистин является аналогом гистамина, взаимодействие бетагистина с блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов теоретически может влиять на эффективность этих ЛС и/или бетагистина.

Если в настоящее время или в недавнем прошлом пациент принимал другие ЛС, в т.ч. без назначения врача, следует сообщить об этом лечащему врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Известно несколько случаев передозировки препарата.

Симптомы: у некоторых пациентов наблюдались легкие и умеренные симптомы (тошнота, сонливость, боль в животе) после приема препарата в дозах до 640 мг. Более серьезные осложнения (судороги, сердечно-легочные осложнения) наблюдались при преднамеренном приеме повышенных доз бетагистина, особенно в сочетании с передозировкой других ЛС.

Лечение: рекомендуется симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.* Бетагистин не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами; в клинических исследованиях нежелательные реакции, которые могли бы повлиять на такую способность, не выявлены.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 8 мг, 16 мг, 24 мг.* В блистере из пленки ПВХ бесцветной и фольги алюминиевой печатной лакированной, 10 шт. 3 бл. в пачке из картона (для дозировки 8 мг). 3 или 6 бл. в пачке из картона (для дозировок 16 и 24 мг).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Винпоцетин (Vinpocetine*)*

Синонимы

Кавинтон® форте: табл. *(Gedeon Richter)* 236

ВИТАКСОН® (VITAXON)

Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин + [Лидокаин]* 415

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 B_1, восполняющее дефицит витамина B_6, восполняющее дефицит витамина B_{12}, местноанестезирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат содержит витамины B_1 (тиамин), B_6 (пиридоксин) и B_{12} (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, инфильтрационную, 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 че-

рез 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, пирамин 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 метаболически 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-пиридоксиновой 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 (дорсалгия, 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 (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥/1000 до <1/100); редко (≥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 B_1 другие витамины могут подвергаться инактивации.

Терапевтические дозы витамина B_6 могут снижать действие леводопы.

Возможно взаимодействие с изониазидом, пеницилламином и циклоспорином.

Если одновременно с парентеральным введением лидокаина применяются эпинефрин ил норэпинефрин, возможно усиление нежелательных реакций со стороны сердца. Возможно взаимодействие с сульфонамидами. 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 амп. в блистере из пленки полимерной. 1 или 2 блистера с ампулами в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Витамин Е (Vitamin E)

Синонимы

Витамин Е Зентива: капс. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*

ВИТАМИН Е ЗЕНТИВА (VITAMIN E ZENTIVA)

Витамин Е. 160

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

капс. 100 мг, фл. темн. стекл. 30, пач. картон. 1

Витамин Е Зентива

СОСТАВ

♣**Капсулы . . . . 1 капс.**

активное вещество:

альфа-токоферола ацетат . . . . 100 мг / 200 мг / 400 мг

вспомогательные вещества: масло подсолнечное — 7,5/15/30 мг

оболочка капсулы: желатин — 49,38/71,824/112,225 мг; глицерол 85 % — 27,46/39,934/62,397 мг; метил-парагидроксибензоат — 0,049/0,072/0,112 мг; краситель пунцовый Понсо 4R (Е124) — 0,22/0,319/0,499 мг; вода очищенная — 32,898/47,851/74,768 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Красные овальные капсулы, заполненные прозрачным светло-желтым маслом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит витамина Е.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Биологически активные токоферолы защищают промежуточные соединения клеточного дыхания от окисления функциональных групп их молекул. Активные токоферолы способны окисляться в семихиноны, которые вновь восстанавливаются в организме до токоферолов.

Если токоферолы имеются в организме человека в достаточном количестве, они защищают неустойчивые медиаторы и метаболиты клеточного дыхания от окисления.

В окислительно-восстановительных процессах на уровне клеточного метаболизма в патологических условиях они играют буферную роль.

Витамин Е (α-токоферол), наиболее эффективный из токоферолов, в организме человека действует как клеточный антиоксидант и вещество, связывающее свободные радикалы кислорода.

Витамин Е оказывает антиоксидантное действие, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов. Необходим для развития и функционирования соединительной ткани, а также для укрепления стенок кровеносных сосудов. Является природным антиоксидантом, тормозит перекисное окисление липидов свободными радикалами. Активирует фагоцитоз и используется для поддержания нормальной резистентности эритроцитов. В больших дозах предотвращает агрегацию тромбоцитов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция из двенадцатиперстной кишки (необходимо присутствие солей желчных кислот, жиров, нормальное функционирование поджелудочной

железы) — 20–40%. При повышении дозы степень абсорбции снижается. T_{max} — 4 ч. Депонируется во всех органах и тканях, особенно в жировой ткани.

Проникает через плаценту в недостаточных количествах: в кровь плода проникает 20–30% от концентрации в крови матери. Проникает в грудное молоко.

Экскреция в основном через ЖКТ, с желчью — более 90%, менее чем 6% выделяется почками в виде глюкуронидов и других метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ. Профилактика и лечение гиповитаминоза витамина Е, в т.ч. сопровождающегося следующими состояниями и заболеваниями:

- дегенеративные и пролиферативные изменения скелетно-мышечной системы, в частности мышечная дистрофия, амиотрофический боковой склероз (в составе комплексной терапии);
- хронический гепатит (в составе комплексной терапии);
- состояния реконвалесценции после тяжелых заболеваний, травм, операций;
- тяжелые физические нагрузки;
- нарушения менструального цикла (в составе комплексной терапии при гормональном лечении нарушений менструального цикла).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- острый инфаркт миокарда;
- детский возраст.

С осторожностью: больные тяжелым кардиосклерозом, после инфаркта миокарда, при повышенном риске развития тромбоэмболий; гипотромбинемия, вызванная недостаточностью витамина К, может ухудшиться при применении витамина Е в дозе более 400 МЕ (1 мг — 1,21 МЕ).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В период беременности и грудного вскармливания прием препарата только по рекомендации врача.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Препарат предназначен только для приема взрослыми пациентами.

Лечение гиповитаминоза витамина Е — по 100 мг 1 раз в сутки до устранения симптомов гиповитаминоза.

Гиповитаминоз Е, сопровождающийся дегенеративными и пролиферативными изменениями скелетно-мышечной системы, в частности мышечной дистрофией, амиотрофическим боковым склерозом (в составе комплексной терапии) — 100 мг 1 раз в день в течение 1–2 мес.

Гиповитаминоз Е, сопровождающийся хроническим гепатитом (в составе комплексной терапии) — по 100 мг 1 раз в сутки.

Гиповитаминоз Е при состояниях реконвалесценции после тяжелых заболеваний, травм, операций — по 100 мг 1 раз в сутки в течение 1–2 нед.

Гиповитаминоз Е при повышенных физических нагрузках — по 100 мг 1 раз в сутки во время повышенных физических нагрузок.

Гиповитаминоз Е, сопровождающийся нарушениями менструального цикла (в составе комплексной терапии при гормональном лечении нарушений менструального цикла) — по 300–400 мг через день последовательно, начиная с 17-го дня цикла до последнего дня цикла (день перед первым днем менструации).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Обычно при применении в рекомендованных дозах побочные эффекты не наблюдаются.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции.

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, гастралгия.

Со стороны обмена веществ и питания: гиперкреатининурия, повышение активности КФК, повышение концентрации холестерина в сыворотке крови.

Со стороны сосудов: тромбофлебиты, тромбоэмболия легочной артерии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает эффект ГКС, НПВС, сердечных гликозидов.

Повышает эффективность противоэпилептических средств у больных эпилепсией (у которых повышено содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов).

Высокие дозы железа усиливают окислительные процессы в организме, что повышает потребность в витамине Е.

Одновременное применение витамина Е в дозе более 400 МЕ/сут с антикоагулянтами (производными кумарина и индандиона) повышает риск развития гипопротромбинемии и кровотечений.

Витамин Е усиливает действие антикоагулянтов, если дозы превышают 400 МЕ/сут.

Не рекомендуется одновременный прием других витаминных комплексов, содержащих витамин Е, во избежание передозировки.

Назначение витамина Е в высоких дозах может вызвать дефицит витамина А в организме. Колестирамин, колестипол, минеральные масла снижают всасывание витамина Е.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* высокие дозы витамина Е (400–800 мг/сут в течение длительного времени) могут вызывать нарушения зрения, диарею, головокружение, головную боль, тошноту, сильную утомляемость, обморок, рост белых волос на участках алопеции при буллезном эпидермолизе. Очень высокие дозы (превышающие 800 мг в течение длительного времени) могут вызывать кровотечение у пациентов с недостаточностью витамина К; они могут нарушить метаболизм гормонов щитовидной железы и увеличить риск тромбофлебитов и тромбоэмболий у чувствительных пациентов.

Лечение: симптоматическое, отмена препарата, назначение ГКС.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При врожденном буллезном эпидермолизе в местах, пораженных алопецией, могут начать расти белые волосы.

Недостаток витамина К в организме, вызывающий гипопротромбинемию, может увеличиваться при применении высоких доз витамина Е (более 400 МЕ/сут). Витамин Е усиливает действие антикоагулянтов, если дозы превышают 400 МЕ/сут. Во избежание его передозировки не рекомендуется одновременный прием других витаминных комплексов, содержащих витамин Е.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами. Прием препарата Витамин Е Зентива, капсулы не влияет на способность человека управлять транспортными средствами или механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 100 мг, 200 мг.* По 30 капс. во флаконах темного стекла.

Капсулы, 400 мг. По 20 или 30 капс. во флаконах темного стекла.

Каждый флакон помещен в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Габапентин (Gabapentin*)*

Синонимы

Конвалис: капс. *(Фармстандарт ОАО)* 256

Тебантин®: капс. *(Gedeon Richter)* 548

Галантамин (Galantamine*)*

Синонимы

Нивалин®: р-р д/ин. *(Sopharma AD)* 366

ГАЛИДОР® (HALIDOR®)

Бенциклан*. 83

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:

бенциклана фумарат . . . . . 100 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный; поливинилацетат; магния стеарат; карбомер 934Р; натрия карбоксиметилкрахмал (тип А); кремния диоксид коллоидный безводный; тальк

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . 1 амп.

активное вещество:

бенциклана фумарат . . . . . 50 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид для парентеральных лекарственных форм — 8 мг; вода для инъекций — 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* белые или серовато-белые, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой «HALIDOR» на одной стороне, со слабым характерным запахом.

Раствор для инъекций: прозрачный бесцветный раствор, без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Миотропное спазмолитическое, вазодилатирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бенциклан — миотропный спазмолитик с выраженным вазодилатирующим действием. Сосудорасширяющее действие бенциклана в основном связано с его способностью блокировать кальциевые каналы, антисеротониновым действием и в меньшей степени — с блокадой симпатических ганглиев. Кроме того, бенциклан обладает спазмолитическим действием на висцеральную мускулатуру (ЖКТ, мочеполовых органов, органов дыхания). Препарат вызывает некоторое повышение ЧСС. Известно также его слабое транквилизирующее действие.

Бенциклан может вызывать дозозависимое подавление Na^+/K^+-зависимой АТФазы и агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также повышение эластичности эритроцитов. Эти эффекты наблюдаются в основном в периферических сосудах, коронарных артериях и мозговых сосудах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Бенциклан хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 2–8 ч (обычно через 3 ч) после приема внутрь. Из-за метаболизма первого прохождения через печень биодоступность препарата после приема внутрь составляет 25–35%. Примерно 30–40% количества бенциклана в циркулирующей крови связано с белками плазмы, 30% — с эритроцитами, 10% — с тромбоцитами; свободная фракция составляет 20%. Метаболизм осуществляется в печени, в основном двумя путями: деалкилирование дает деметилированное производное, а разрыв эфирной связи дает бензойную кислоту, которая в дальнейшем превращается в гиппуровую. Основная часть введенной дозы выделяется с мочой, в основном в виде метаболитов, в неизмененном виде — 2–3%.

Значительное количество метаболитов (90%) выделяется в неконъюгированном виде, а небольшая часть выделяется в конъюгированном виде (примерно 50% — в виде конъюгата с глюкуроновой кислотой).

$T_{1/2}$ составляет 6–10 ч; этот параметр не изменяется у пожилых пациентов, а также при нарушении функции почек и печени. Общий клиренс составляет 40 л/ч, почечный клиренс — меньше 1 л/ч.

ПОКАЗАНИЯ

• Сосудистые заболевания

- заболевания периферических сосудов: болезнь Рейно, другие заболевания с акроцианозом и спазмом сосу-

табл. 100 мг, фл. темн. стекл. 50, пач. картон. 1
Галидор®

дов, а также хронические облитерирующие заболевания артерий;
- заболевания мозговых сосудов: в комплексной терапии острой и хронической церебральной ишемии.
• Устранение спазма внутренних органов
- желудочно-кишечные заболевания: гастроэнтериты различной этиологии (особенно инфекционные), инфекционные и воспалительные колиты, функциональные заболевания толстого кишечника, тенезмы, послеоперационный метеоризм, холецистит, желчно-каменная болезнь, состояние после холецистэктомии, нарушения моторики при дискинезии сфинктера Одди, язва желудка или двенадцатиперстной кишки — в сочетании с другими лекарственными препаратами;
- урологические синдромы: спазмы и тенезмы мочевого пузыря, сопутствующая терапия мочекаменной болезни (в сочетании с анальгетиками при почечной колике).
Дополнительно для раствора для инъекций: подготовка к инструментальным методам исследования в урологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к активному или любому другому компоненту препарата;
- тяжелая дыхательная, почечная или печеночная недостаточность;
- декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, AV блокада.
- эпилепсия или другие формы спазмофилии;
- недавно перенесенный геморрагический инсульт;
- черепно-мозговая травма (в течение последних 12 мес);
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- кормление грудью (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные доклинических исследований не выявили никаких эмбриотоксических или тератогенных эффектов. Однако достаточных достоверных исследований о применении препарата во время беременности и кормления грудью у человека проведено не было. Поэтому введение препарата пациенткам в I триместре беременности не рекомендуется. В период лактации следует воздержаться от назначения препарата либо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания во время лечения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.
Таблетки
Внутрь.
Сосудистые заболевания. По 1 табл. 3 раза в день на протяжении 2–3 мес. Максимальная суточная доза — 400 мг. Интервал между курсами лечения должен составлять 2–3 мес.
Устранение спазма внутренних органов. 1–2 табл. однократно, не более 4 табл. в сутки. Для поддерживающей

Г

терапии — по 1 табл. 3 раза в день в течение 3–4 нед, затем — по 1 табл. 2 раза в день. Продолжительность лечения определяется индивидуально по исчезновению симптомов заболевания и, как правило, не должна превышать 1–2 мес.

Раствор для в/в и *в/м введения*

В/в инъекционно (после разведения), *инфузионно*.

Сосудистые заболевания. Инфузионно. При сосудистых заболеваниях препарат может применяться в суточной дозе 200 мг, разделенной на 2 инфузии. 100 мг (4 мл) препарата разводят в 100–200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Препарат вводится в/в капельно в течение 1 ч 2 раза в сутки.

Устранение спазма внутренних органов. Инъекционно. В острых случаях вводят в вену медленно 4–8 мл (2–4 ампулы) препарата, разведенного солевым раствором до 10–20 мл или в/м (глубоко) 2 мл.

Курс лечения — 2–3 нед, при необходимости с последующим переводом пациента на прием препарата Галидор® в таблетках.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту, боль в животе, чувство сытости, тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: беспокойство, головная боль, головокружение, нарушение походки, тремор, нарушение сна, снижение памяти; редко — преходящее спутанное состояние сознания, галлюцинации, астения (таблетки); очень редко — симптомы очагового поражения ЦНС, эпилептиформные припадки (таблетки).

Со стороны ССС: иногда может возникать предсердная или желудочковая тахиаритмия (особенно при совместном введении с другими проаритмогенными препаратами).

Лабораторные показатели: преходящее повышение активности АСТ и АЛТ, лейкопения.

Другие: общее недомогание, увеличение массы тела, аллергические реакции; редко — тромбофлебит при в/в введении (раствор для инъекций).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Следует соблюдать осторожность при комбинации со следующими средствами:

- анестетиками и седативными — их эффекты могут усиливаться;
- ЛС для общей анестезии — усиление их действия;
- симпатомиметиками — из-за риска предсердных и желудочковых тахиаритмий;
- средствами, снижающими уровень калия крови, и хинидином — из-за возможной суммации проаритмогенных эффектов;
- препаратами наперстянки — повышается риск аритмии при передозировке наперстянки;
- бета-адреноблокаторами — из-за противоположности хронотропного эффекта (отрицательный у бета-адреноблокаторов и положительный у бенциклана) может возникнуть необходимость подбора дозировки бета-адреноблокатора;
- БКК и другими антигипертензивными препаратами — из-за возможности усиления их эффекта;
- ЛС, вызывающими побочные эффекты в виде спазмофилии, — из-за возможности суммации этих эффектов;
- ацетилсалициловой кислотой — из-за усиления торможения агрегации тромбоцитов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* учащение сердечных сокращений, снижение АД, коллапс, недержание мочи, сонливость, беспокойство, а в тяжелых случаях — эпилептиформные судорожные припадки. Значительная передозировка может вызвать тонико-клонические судороги.

Лечение: специфический антидот неизвестен. При передозировке таблеток — промывание желудка. Проведение симптоматической терапии. Для лечения судорожных припадков реко-

мендуется применять бензодиазепины. Данных о возможном выведении бенциклана посредством диализа нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Таблетки.* При длительной терапии бенциклаком рекомендуется регулярный контроль реологических свойств крови (примерно 1 раз в 2 мес).

При одновременном применении с препаратами, вызывающими гипокалемию, сердечными гликозидами, препаратами, оказывающими угнетающее влияние на миокард, суточная доза Галидора® не должна превышать 150–200 мг.

Раствор для инъекций. Места инъекций следует периодически менять, т.к. препарат может вызвать повреждение эндотелия сосудов и тромбофлебит.

Следует воздерживаться от парентерального введения препарата больным с тяжелой сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточностью, предрасположенным к коллапсу, а также с гипертрофией предстательной железы и задержкой мочи (степень задержки повышается при расслаблении мышц мочевого пузыря).

При длительной терапии бенциклаком рекомендуется регулярное проведение лабораторных исследований (не реже одного раза в 2 мес).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В начале курса лечения вождение транспортных средств и выполнение работ с повышенным риском несчастных случаев требует особой осторожности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 100 мг.* По 50 табл. во флаконе из темного стекла с ПЭ-крышкой с контролем первого вскрытия с гармошкой-амортизатором. 1 фл. в картонной пачке.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 25 мг/мл. По 2 мл в ампуле с точкой излома и двумя кодовыми кольцами (синее нижнее кольцо и желтое верхнее кольцо), по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке (поддон). 2 контурные упаковки в картонной пачке или 10 контурных упаковок в картонной коробке, заклеенной этикеткой вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Гинкго двулопастного листьев экстракт (Ginkgo Bilobae foliorum extract)

Синонимы

Билобил® интенс 120: капс. *(KRKA)* 95
Билобил® форте: капс. *(KRKA)* 98

Глюкозамин + Ибупрофен + Хондроитина сульфат (Glucosamine + Ibuprofen + Chondroitin sulfate*)*

Синонимы

Терафлекс Адванс: капс. *(Bayer Consumer Care AG)* 566

Глюкозамин (Glucosamine*)*

Синонимы

Хондроксид® Максимум: крем д/наружн. прим. *(STADA CIS)* 610

ГРАНДАКСИН® (GRANDAXIN®)

Тофизопам* *589*

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки ..... 1 табл.
активное вещество:
тофизопам ..... 50 мг
вспомогательные вещества: стеариновая кислота — 1 мг; магния стеарат — 1 мг; желатин — 3,5 мг;

табл. 50 мг, бл. 10, пач. картон. 6
Грандаксин®

тальк — 2 мг; крахмал картофельный — 20,5 мг; лактозы моногидрат — 92 мг; МКЦ — 10 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, плоские, в виде диска, белого или серовато-белого цвета, с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой «GRANDAX» — на другой, без или почти без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анксиолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина), оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, противосудорожным действием. Является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных расстройств. Обладает умеренной стимулирующей активностью.

Вследствие отсутствия миорелаксирующего эффекта препарат может применяться и у больных с миопатией и миастенией. Вследствие атипичности химической структуры, в отличие от классических бензодиазепиновых производных, Грандаксин® в терапевтических дозах практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены.

Грандаксин® относится к дневным анксиолитикам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в крови достигается в течение 2 ч, после чего концентрация в плазме снижается моноэкспоненциально. Тофизопам не кумулирует в организме. Метаболиты его не обладают фармакологической активностью. Выводится главным образом с мочой (60–80%) в форме конъюгатов с глюкуроновой кислотой и в меньшей степени (около 30%) — с калом. $T_{1/2}$ составляет 6–8 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями);
- реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами;
- расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство);
- климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами);
- предменструальный синдром;
- кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами);
- алкогольный абстинентный синдром;
- миастения, миопатии, неврогенные мышечные атрофии и другие

патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному или любому другому компоненту препарата или любым другим бензодиазепинам;
- состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией;
- декомпенсированная дыхательная недостаточность;
- I триместр беременности;
- период кормления грудью;
- синдром остановки дыхания во сне (в анамнезе);
- одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином;
- непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат).

С осторожностью: декомпенсированный хронический респираторный дистресс, острая дыхательная недостаточность в анамнезе, закрытоугольная глаукома, эпилепсия, органические поражения головного мозга (например атеросклероз).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано в I триместре беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Режим дозирования устанавливают индивидуально с учетом состояния больного, клинической формы заболевания и индивидуальной чувствительности к препарату. Взрослым назначают по 50–100 мг (1–2 табл.) 1–3 раза в день. При нерегулярном применении можно принять 1–2 табл. Максимальная суточная доза — 300 мг.

Больным пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью суточную дозу снижают примерно в 2 раза.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЖКТ:* снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. В отдельных случаях возможна застойная желтуха.

Со стороны ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией.

Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: напряжение мышц, боль в мышцах.

Со стороны дыхательной системы: угнетение дыхания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение такролимуса, сиролимуса, циклоспорина и тофизопама противопоказано. Концентрация в плазме крови препаратов, которые метаболизируются CYP3A4, может увеличиться при одновременном приеме с тофизопамом.

Применение тофизопама с препаратами, подавляющими функции ЦНС (анальгетики, средства общей анестезии, антидепрессанты, H_1-антигистаминные, седативные, снотворные, антипсихотические), усиливает их эффекты (например седативный эффект или угнетение дыхания).

Индукторы печеночных ферментов (алкоголь, никотин, барбитураты, противоэпилептические средства) могут усилить метаболизм тофизопама, что может привести к снижению его концентрации в плазме крови и ослаблению терапевтического эффекта.

Некоторые противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол) могут замедлить печеночный метаболизм тофизопама, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови.

Некоторые антигипертензивные препараты (клонидин, антагонисты кальциевых каналов) могут усилить эффекты тофизопама. Бета-адреноблокаторы могут замедлить метаболизм препарата, однако этот эффект не имеет клинического значения.

Тофизопам может повысить уровень дигоксина в плазме крови.

Бензодиазепины могут повлиять на антикоагулянтный эффект варфарина.

Длительное применение дисульфирама может угнетать метаболизм тофизопама.

Антацидные средства могут влиять на всасывание тофизопама. Циметидин и омепразол угнетают метаболизм тофизопама.

Пероральные контрацептивные средства могут снижать интенсивность метаболизма тофизопама.

Тофизопам ослабляет угнетающее действие алкоголя на ЦНС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* эффекты подавления функции ЦНС проявляются только после приема высоких доз (50–120 мг/кг). Такие дозы могут вызвать рвоту, спутанность сознания, кому, угнетение дыхания и/или эпилептические припадки.

Лечение: при выраженном подавлении функций ЦНС не рекомендуется вызывать рвоту. Промыть желудок. Назначение активированного угля помогает уменьшить всасывание препарата. Следует постоянно следить за основными физиологическими параметрами и применять соответствующую симптоматическую терапию. При угнетении дыхания можно проводить ИВЛ. Введение стимуляторов ЦНС не рекомендуется. Гипотензию лучше всего устранять в/в введением жидкостей и переводом пациента в положение Тренделенбурга. Если эти меры не восстанавливают нормальное АД, можно ввести дофамин или норадреналин. Диализ и вызванный диурез неэффективны.

В качестве антагониста можно ввести Флумазенил, однако его применение при передозировке тофизопама клинически не протестировано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует учитывать, что у пациентов с задержкой психического развития, пожилых больных, а также имеющих нарушения функции почек и/или печени, чаще, чем у других пациентов, могут наблюдаться побочные эффекты.

Не рекомендуется применять тофизопам при хроническом психозе, фобии или навязчивых состояниях. В этих случаях возрастает риск суицидальных попыток и агрессивного поведения. Поэтому тофизопам не рекомендован в качестве монотерапии депрессии или депрессии, сопровождающейся тревогой.

Необходима осторожность при лечении пациентов с деперсонализацией, а также органическим поражением головного мозга (например атеросклероз).

У больных эпилепсией тофизопам может повышать порог судорожной готовности.

Каждая таблетка Грандаксин® содержит 92 мг лактозы, что следует учитывать больным, страдающим непереносимостью лактозы (см. «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Грандаксин® существенно не снижает внимание и способность концентрироваться.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 50 мг*. По 10 табл. в блистере. 2 или 6 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДЕПАКИН® (DEPAKINE®)

Вальпроевая кислота* *131*

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

лиоф. для приготовления р-ра для в/в введ. 400 мг, фл. стекл. 4 мл [с р-лем, амп.], уп. пласт. конт. яч. (поддоны) 1, внутренняя пач. картон. 1, пач. картон. 4
Депакин®

СОСТАВ
Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения . . . . 1 фл.
активное вещество:
вальпроат натрия. . . . . . 400 мг
вспомогательные вещества: в 1 амп. с растворителем содержится вода для инъекций — 4 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Препарат:* спрессованная пористая масса от белого до почти белого цвета. Допускается наличие отдельных фрагментов массы.
Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоэпилептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Вальпроевая кислота обладает противосудорожным действием и эффективна при различных формах эпилепсии. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют в пользу существования двух механизмов противосудорожного действия препарата Депакин®.

Первый — это прямое фармакологическое действие, связанное с концентрацией вальпроевой кислоты в плазме крови и тканях головного мозга, которая воздействует на ГАМКергическую систему, вызывая повышение концентрации ГАМК в ЦНС и активируя ГАМКергическую передачу.

Второй — по-видимому, является непрямым фармакологическим действием, связанным с остающимися в головном мозге метаболитами вальпроевой кислоты либо с изменениями в нейротрансмиттерах, или прямым воздействием на клеточные мембраны.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность вальпроевой кислоты при в/в введении составляет 100%. Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л) (определяются перед приемом первой в течение суток дозы препарата). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, т.к. при концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации вальпроевой кислоты свыше 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

При курсовом приеме препарата C_{ss} в сыворотке крови достигается в течение 3–14 дней.

Распределение

V_d зависит от возраста и обычно составляет 0,13–0,23 л/кг или у людей

молодого возраста — 0,13–0,19 л/кг.
Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90–95 %), дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5–20%.
При гипопротеинемии общая концентрации вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками) фракции вальпроевой кислоты. Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в сыворотке крови.
Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения C_{ss} вальпроевой кислоты в сыворотке крови ее концентрация в грудном молоке составляет до 10% от концентрации в сыворотке крови.
Метаболизм
Метаболизм осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега- и омега$_1$- окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.
Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома Р450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на степень как собственного метаболизма, так метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестогены и антагонисты витамина К.

Выведение
Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления.
Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин.
$T_{1/2}$ составляет 15–17 ч. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами. $T_{1/2}$ у детей старше 2-месячного возраста приближается к таковому у взрослых.
У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдается увеличение $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты до 30 ч.
Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10%).
Особенности фармакокинетики при беременности
При увеличении V_d вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ. Инъекционная лекарственная форма вальпроевой кислоты показана для временного замещения ее пероральных лекарственных форм, применение которых временно невозможно.

У взрослых и детей:
- генерализованные эпилептические приступы: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами);
- парциальные эпилептические приступы: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами).

У детей, дополнительно
- профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия или вальпромиду;
- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников;
- тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- печеночная порфирия;
- геморрагический диатез, тромбоцитопения;
- комбинация с мефлохином, препаратами зверобоя продырявленного (см. «Взаимодействие»).

С осторожностью: дети до 3-летнего возраста (из-за повышенного риска поражения печени) (см. «Особые указания»); пациенты, получающие несколько противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени); пациенты с почечной недостаточностью (требуется коррекция доз); одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, СИОЗС, производные фенотиазина, производные бутирофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков); одновременный прием нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов); одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи с белками плазмы крови: изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. «Взаимодействие»); одновременное применение карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты); одновременное применение топирамата (риск развития энцефалопатии), пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности. Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск как для матери, так и для плода, в связи с возможностью летального исхода.

Риск, связанный с применением препарата Депакин® во время беременности. Экспериментальные исследова-

ния по репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия.

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, наблюдались пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, ССС; гипоспадия; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73% (95% доверительный интервал 8,16–13,29%). Имеющиеся данные указывают на дозозависимый характер данного нежелательного явления.

Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту в монотерапии, был приблизительно в 1,5 раза выше по сравнению с монотерапией фенитоином, приблизительно в 2,3 раза выше по сравнению с монотерапией карбамазепином или фенобарбиталом, и приблизительно в 3,7 раза выше по сравнению с монотерапией ламотриджином.

Имеющиеся данные предполагают существование причинно-следственной связи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (в частности снижения вербального IQ) у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но, по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (т.е. риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии).

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сут (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, препарат Депакин® не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться, в случае если женщина, принимающая Депакин®, планирует беременность.
Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин®.
Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.
Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой.
Вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Депакин® все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов.
Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.
Для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки до наступления беременности следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг/сут).
Следует проводить постоянную (в т.ч. и в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода, включающую подробное УЗИ.

Риск для новорожденных. Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к смертельному исходу. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.
Поэтому у новорожденных, чьи матери получали лечение препаратами вальпроевой кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционные тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму).
Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время III триместра беременности вальпроевую кислоту.
Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности.
У новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникать синдром отмены (в частности появление ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора, судорог и затруднений при вскармливании).
Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1–10% от ее концентрации в сыворотке крови.
Имеются ограниченные клинические данные по применению валь-

проевой кислоты при грудном вскармливании, в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется. Исходя из литературных данных и небольшого клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Депакин®, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность. У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие (см. «Побочное действие»). Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистозные яичники, гиперандрогения) возможно снижение фертильности у женщин (см. «Побочные действия»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Простая замещающая терапия (например перед хирургическим вмешательством). Через 4–6 ч после последней пероральной дозы проводится в/в введение препарата, разведенного раствором натрия хлорида для инъекций (0,9%); или в виде непрерывной инфузии ранее применявшейся дозы в течение суток; или в виде 4 инфузий продолжительностью по 1 ч (в этом случае с каждой инфузией вводится 1/4 ранее применявшейся суточной дозы). Обычная средняя доза составляет 20–30 мг/кг/сут.

Ситуации, требующие быстрого достижения и поддержания эффективной концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. В/в болюсное введение препарата в дозе 15 мг/кг в течение 5 мин; затем введение продолжают в виде постоянной в/в инфузии со скоростью 1 мг/кг/ч, с постепенной коррекцией скорости введения для обеспечения концентрации вальпроевой кислоты в крови около 75 мг/л. Далее скорость введения изменяют в зависимости от клинической картины.

После прекращения инфузии переход на лечение пероральными формами препарата Депакин® может происходить с применением прежней дозы или дозы, скорректированной с учетом клинического состояния пациента.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация ВОЗ: очень часто ≥10%; часто ≥1 и <10%; нечасто ≥0,1 и <1%; редко ≥0,01 и <0,1%; очень редко <0,01%, неизвестная частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НР).

Врожденные, наследственные и генетические нарушения: тератогенный риск (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — анемия, тромбоцитопения (см. «Особые указания»); нечасто — панцитопения, лейкопения, нейтропения. Лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее. После отмены препарата картина крови возвращается к норме. Редко — нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение ПВ, АЧТВ, тромбинового времени, МНО — см. «Применение при беременности и кормлении грудью» и «Особые указания»).

Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения клинического и лабораторного обследования.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, т.к. увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников); редко — дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Со стороны нервной системы: очень часто — тремор; часто — экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение, которое может возникать через несколько минут после в/в инъекции и исчезать спонтанно в течение нескольких минут; нечасто — кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия; редко — обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; частота неизвестна — седация.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — обратимая и необратимая глухота.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна — диплопия.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: нечасто — плевральный выпот.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота (наблюдалась через несколько минут после в/в введения препарата с ее спонтанным исчезновением через несколько минут); часто — рвота, изменения десен (главным образом гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии; нечасто — панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 мес лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. «Особые указания»); частота неизвестна — спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — почечная недостаточность; редко — энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — реакции гиперчувствительности, например крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. *Со стороны половых органов и молочной железы* и *Со стороны эндокринной системы*), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. *Со стороны эндокринной системы*); нечасто — ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры, изменение цвета, ненормальный рост (исчезновение волнистости и курчавости или наоборот, появление курчавости у лиц с изначально прямыми волосами), гирсутизм, акне; редко — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (*DRESS*-синдром).

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих препараты Депакин®. Механизм влияния препаратов Депакин® на метаболизм костной ткани не установлен; редко — системная красная волчанка (см. «Особые указания»), рабдомиолиз (см. *С осторожностью*, «Особые указания).

Со стороны эндокринной системы: нечасто — синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови); редко — гипотиреоз (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипонатриемия; редко — гипераммониемия (могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые могут не требовать прекращение лечения. Также сообщалось о возникновении гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например развитие энцефалопатии, рвоты, атаксии и других неврологических симптомов), которая требовала прекращение приема вальпроевой кислоты и проведение дополнительного обследования (см. «Особые указания»).

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы): редко — миелодиспластический синдром.

Со стороны сосудов: часто — кровотечения и кровоизлияния (см. «Особые указания» и «Применение при беременности и кормлении грудью»); нечасто — васкулит.

Общие расстройства и изменения в месте введения: нечасто — гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — поражения печени (отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности печеночных трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях — со смертельным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. «Особые указания»).

Со стороны половых органов и молочной железы: часто — дисменорея, нечасто — аменорея; редко — мужское бесплодие, поликистоз яичников; частота неизвестна — нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея.

Нарушения психики: часто — состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность**, ажитация**, нарушение внимания**; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами); редко — поведенческие расстройства**, психомоторная гиперактивность**, нарушения способности к обучению**; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой).

*Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или уменьшении его дозы. Бо́льшая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

**Нежелательные реакции, в основном наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины.* Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психот-

ропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и при необходимости коррекция доз.

Препараты лития. Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и при необходимости — определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (такие как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин. Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.

Карбамазепин. При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, т.к. вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией при необходимости дозы карбамазепина.

Ламотриджин. Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и при необходимости коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин. Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Фелбамат. Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16%.

Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения). Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферментные системы печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты.

В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Фелбамат. При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22–50% и соответственно увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты.

Мефлохин. Ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном использовании возможно развитие эпилептического припадка.

Препараты зверобоя продырявленного. При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота). В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота) возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты. При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин. Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем). Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами, приводящее к 60–100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за 2 дня совместной терапии, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин. Может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия препарата Депакин®. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата Депакин® при одновременном применении рифампицина.

Другие взаимодействия

С топираматом. Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, получающие одновременно эти два препарата, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

С кветиапином. Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.

С эстроген-прогестогенными препаратами. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать микросомальные ферменты печени и вследствие этого не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами контрацепции.

С этанолом и другими потенциально гепатотоксичными препаратами.

При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

С клоназепамом. Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

С миелотоксичными лекарственными препаратами. При их одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением АД и сосудистым коллапсом/шоком. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии. Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты. При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

Лечение: неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка в случае приема внутрь содержимого флакона с лиофилизатом или раствора для в/в введения, если после этого прошло не более 10–12 ч. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным назначение активированного угля, в т.ч. его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы, поддержание эффективного диуреза, проведение симптоматической терапии. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом применения препарата Депакин® и периодически в течение первых 6 мес лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности печеночных ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости — и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы. Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются лица, получающие одновременно несколько противоэпилептических

препаратов; дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (т.к. салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6 мес лечения, чаще всего между 2 и 12 нед лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

Симптомы, указывающие на возможное поражение печени. Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше):

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Выявление. Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 мес лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности печеночных трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Депакин®. С целью предосторожности, в случае если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.

Панкреатит. Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, развивавшиеся независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода.

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В

случае подтверждения панкреатита в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение.

Суицидальные мысли и попытки. Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по нескольким показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19% у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты, (в т.ч. увеличение этого риска на 0,24% у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат Депакин®, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Карбапенемы. Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Женщины с детородным потенциалом, беременные женщины. При применении препарата у женщин с детородным потенциалом необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции. Лечение вальпроевой кислотой женщин с детородным потенциалом и беременных женщин должно проводиться только после тщательно оценки пользы и рисков от ее применения. Они должны быть проинформированы о рисках и пользе применения вальпроевой кислоты во время беременности (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Дети. У детей младше трехлетнего возраста, в случае необходимости применения препарата, рекомендуется его применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения необходимо взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении. У детей младше 3 лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень.

Почечная недостаточность. Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной формы в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла. При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка до нача-

ла лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствие аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.

Пациенты с системной красной волчанкой. Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин® нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой необходимо сравнить потенциальную пользу с потенциальным риском его применения.

Увеличение массы тела. Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом. Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, т.к. вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В исследованиях *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro*, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту.

Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II. Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты.

Этанол. Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин® с бензодиазепинами (см. «Взаимодействие»).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 400 мг (в комплекте с растворителем).* По 400 мг лиофилизата во флаконах бесцветного стекла (тип I), укупоренных каучуковой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа *«flip-off»*. По 4 мл растворителя в ампулах бесцветного стекла (тип I) с линией разлома и дополнительным кольцом на верхней части ампулы.

По 1 фл. и 1 амп. в пластиковой контурной ячейковой упаковке без покрытия (поддон). По 1 поддону помещают во внутреннюю картонную пачку. По 4 внутренние картонные пачки в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДЕПАКИН® ХРОНО (DEPAKINE® CHRONO)

Вальпроевая кислота* *131*

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

табл. пролонг. действия п.о. 300 мг, фл. п/пропилен. 50, пач. картон. 2
табл. пролонг. действия п.о. 500 мг, фл. п/пропилен. 30, пач. картон. 1
Депакин® хроно

СОСТАВ

Депакин® хроно, 300 мг
Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия . . . . 1 табл.
активные вещества:
вальпроат натрия. . . . . 199,8 мг
вальпроевая кислота . . . . . 87 мг
вспомогательные вещества: метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа·с (гипромеллоза) — 105,6 мг; этилцеллюлоза (20 мПа·с) — 7,2 мг; натрия сахаринат — 6 мг; кремния диоксид коллоидный гидратированный — 32,4 мг; метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа·с (гипромеллоза) — 4,8 мг; 30% дисперсия полиакрилата — 16 мг; макрогол 6000 — 4,8 мг; тальк — 4,8 мг; титана диоксид — 0,8 мг

Депакин® хроно, 500 мг
Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия . . . . . 1 табл.
активные вещества:
вальпроат натрия. . . . . 333 мг
вальпроевая кислота . . . . . 145 мг
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный — 4 мг; метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа·с (гипромеллоза) — 176 мг; этилцеллюлоза (20 мПа·с) — 12 мг; сахаринат натрия — 10 мг; кремния диоксид коллоидный гидратированный — 50 мг; метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа·с (гипромеллоза) — 7,2 мг; 30% дисперсия полиакрилата — 24 мг; макрогол 6000 — 7,2 мг; тальк — 7,2 мг; титана диоксид — 1,2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые таблетки, покрытые оболочкой, практически белого цвета, с риской с обеих сторон.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоэпилептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.
Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсии. Основной механизм его действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМКергическую систему: повышение содержания ГАМК в ЦНС и активирование ГАМКергической передачи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция*
Биодоступность вальпроата натрия и вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100%.
При приеме препарата Депакин® хроно 500 мг в дозе 1000 мг/сут C_{min} в плазме составляет (44,7±9,8) мкг/мл, а C_{max} в плазме — (81,6±15,8) мкг/мл. T_{max} составляет 6,58±2,23 ч. C_{ss} дости-

гается в течение 3–4 дней регулярного приема препарата.

Средний терапевтический диапазон сывороточных концентраций вальпроевой кислоты составляет 50–100 мг/л. При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, т.к. при концентрациях свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации свыше 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

Распределение

V_d зависит от возраста и обычно составляет 0,13–0,23 л/кг или у людей молодого возраста — 0,13–0,19 л/кг.

Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90–95%), дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5–20%.

При гипопротеинемии общая концентрации вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения C_{ss} вальпроевой кислоты в сыворотке крови ее концентрация в грудном молоке составляет от 1 до 10% от ее концентрации в сыворотке крови.

Метаболизм

Метаболизм осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега- и омега$_1$- окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома Р450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на степень как собственного метаболизма, так и на степень метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестогены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. Менее 5% вальпроевой кислоты выводится почками в неизмененном виде.

Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин.

$T_{1/2}$ составляет 15–17 ч. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами. Значения $T_{1/2}$ у детей старше 2-месячного возраста близки к таковым у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч. Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10%).

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении V_d вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

По сравнению с формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, форма пролонгированного действия в эквивалентных дозах характеризуется следующим:

- отсутствием времени задержки всасывания после приема;
- продленной абсорбцией;
- идентичной биодоступностью;
- меньшим значением C_{max} (снижение C_{max} примерно на 25%), но с более стабильной фазой плато от 4 до 14 ч после приема;
- более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме.

ПОКАЗАНИЯ. *Взрослые:*

- лечение генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами);
- лечение парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами);
- лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

Дети:

- лечение генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами);
- лечение парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вальпроату, дивальпроату, вальпромиду или какому-либо из компонентов лекарственного препарата;
- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников;
- тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы;
- печеночная порфирия;
- комбинация с мефлохином;
- комбинация со зверобоем продырявленным;
- детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

С осторожностью: заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе; беременность; врожденные ферментопатии; угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия); почечная недостаточность (требуется коррекция доз); гипопротеинемия (см. «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»); пациенты, принимающие несколько противо-

судорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени); одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, СИОЗС, производные фенотиазина, производные бутирофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков); одновременный прием нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов); одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. «Взаимодействие»); одновременное применение карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты), топирамата (риск развития энцефалопатии); имеющаяся недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности*. Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода.

Риск, связанный с применением препарата Депакин® хроно во время беременности. Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия.

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, наблюдались пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, ССС; гипоспадия; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73% (95% доверительный интервал 8,16–13,29%). Имеющиеся данные указывают на дозозависимый характер данного нежелательного эффекта.

Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту в монотерапии, был приблизительно в 1,5 раза выше по сравнению с монотерапией фенитоином, приблизительно в 2,3 раза выше по сравнению с монотерапией карбамазепином или фенобарбиталом и приблизительно в 3,7 раза выше по сравнению с монотерапией ламотриджином.

Имеющиеся данные предполагают существование взаимосвязи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (в частности снижение вербального IQ) у детей, родившихся у

матерей с эпилепсией, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (т.е. риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии).

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сут (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, Депакин® хроно не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин хроно® или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться, в случае если женщина, получающая Депакин® хроно, планирует беременность.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® хроно.

Пациентки должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.

Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний (см. ниже).

При показании «биполярные расстройства» следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой.

При показании «эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Депакин® хроно все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.

Для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки до наступления беременности следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг/сут).

Следует проводить постоянную (в т.ч. и в третьем триместре беременно-

сти) специальную пренатальную диагностику для выявления возможных пороков развития плода, в т.ч. формирования нервной трубки, включающую подробное УЗИ.

Риск для новорожденных. Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к смертельному исходу. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, матери которых получали препараты вальпроевой кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционные тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму). Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время III триместра беременности вальпроевую кислоту.

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности.

У новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникать синдром отмены (в частности появление ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора, судорог и затруднений при вскармливании).

Период грудного вскармливания. Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1–10% от ее концентрации в сыворотке крови.

Имеются ограниченные клинические данные по применению вальпроевой кислоты при грудном вскармливании, в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется.

Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин® хроно матери могут планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность. У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие (см. «Побочные действия»). Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистозные яичники, гиперандрогения) возможно снижение фертильности у женщин (см. «Побочные действия»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь.

Данный препарат предназначен только для взрослых и детей старше 6 лет с массой тела более 17 кг!

Данная лекарственная форма не рекомендуется для детей младше 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании)!

Депакин® хроно представляет собой форму замедленного высвобождения действующего вещества из группы препаратов Депакин®. Замедленное высвобождение позволяет избежать резких подъемов концентрации вальпроевой кислоты в крови после приема препарата и более длительно поддерживает постоянную концентрацию вальпроевой кислоты в крови в течение суток.

Таблетки пролонгированного действия Депакин® хроно 300/500 мг могут делиться для облегчения приема индивидуально подобранной дозы.
Таблетки принимают, не раздавливая и не разжевывая их.
Режим дозирования при эпилепсии
Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.
Следует подбирать минимальную эффективную для предотвращения развития приступов эпилепсии дозу (особенно во время беременности). Суточная доза должна устанавливаться в соответствии с возрастом и массой тела. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы. Не было установлено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальная доза должна определяться в основном по клиническому ответу. Определение уровня вальпроевой кислоты в плазме может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов. Диапазон терапевтической концентрации в крови обычно составляет 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л).
При монотерапии начальная доза обычно составляет 5–10 мг/кг, которую затем постепенно повышают каждые 4–7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты на 1 кг массы тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии.
Средние суточные дозы (при длительном применении):
- для детей 6–14 лет (масса тела 20–30 кг) — 30 мг вальпроевой кислоты/кг (600–1200 мг);
- для подростков (масса тела 40–60 кг) — 25 мг вальпроевой кислоты/кг (1000–1500 мг);
- для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) — в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/кг (1200–2100 мг).
Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроату.
Если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах, их можно увеличить под контролем состояния пациента и концентрации вальпроевой кислоты в крови.
В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты проявляется не сразу, а развивается в течение 4–6 нед. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока.
Суточная доза может быть разделена на 1–2 приема, предпочтительно во время еды.
Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.
Большинство пациентов, которые уже принимают лекарственную форму препарата Депакин® непролонгированного действия, могут быть переведены на лекарственную форму этого препарата пролонгированного действия сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу.
Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Депакин® хроно следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы примерно в течение 2 нед. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если такой препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.
Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4–6

нед после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов) снижать суточную дозу вальпроевой кислоты. При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами их следует добавлять к лечению постепенно (см. «Взаимодействие»).

Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных расстройствах

Взрослые. Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

Рекомендованная начальная суточная доза составляет 750 мг. Кроме этого в клинических исследованиях начальная доза, составлявшая 20 мг вальпроата натрия на 1 кг массы тела, также показала приемлемый профиль безопасности.

Формы выпуска с замедленным высвобождением можно принимать один или два раза в сутки. Доза должна увеличиваться как можно быстрее до достижения минимальной терапевтической дозы, которая вызывает желаемый клинический эффект. Среднее значение суточной дозы находится в диапазоне 1000–2000 мг вальпроата натрия. Пациенты, получающие суточную дозу выше 45 мг/кг/сут, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Продолжение лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах должно проводиться путем приема индивидуально подобранной минимальной эффективной дозы.

Дети и подростки. Эффективность и безопасность применения препарата при лечении маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у пациентов моложе 18 лет не оценивались.

Применение препарата у особых групп пациентов

Почечная недостаточность и/или гипопротеинемия. Следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови и при необходимости уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы, главным образом на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация ВОЗ: очень часто ≥10%; часто ≥1 и <10%; нечасто ≥0,1 и <1%; редко ≥0,01 и <0,1%; очень редко <0,01%, неизвестная частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НР).

Врожденные, наследственные и генетические нарушения: тератогенный риск (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — анемия, тромбоцитопения (см. «Особые указания»); нечасто — панцитопения, лейкопения, нейтропения. Лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее. После отмены препарата картина крови возвращается к норме; редко — нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (такие как увеличение ПВ, АЧТВ, тромбинового времени,

МНО) (см. «Применение при беременности и кормлении грудью» и «Особые указания»). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, т.к. увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников); редко — дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Со стороны нервной системы: очень часто — тремор; часто — экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение, которое может возникать через несколько минут после в/в инъекции и исчезать спонтанно в течение нескольких минут; нечасто — кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия; редко — обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; частота неизвестна — седация.

* Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — обратимая и необратимая глухота.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна — диплопия.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: нечасто — плевральный выпот.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота; часто — рвота, изменения десен (главным образом гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии; нечасто — панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 мес лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. «Особые указания»); частота неизвестна — спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита. Частые реакции со стороны пищеварительной системы можно снизить, принимая препарат во время или после еды.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — почечная недостаточность; редко — энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — реакции гиперчувствительности, например крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. *Со стороны половых органов и молочной железы* и *Со стороны эндокринной системы*), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. *Со стороны эндокринной системы*); нечасто — ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос (исчезновение волнистости и курчавости волос

или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами), гирсутизм, акне; редко — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих препараты Депакин®. Механизм влияния препаратов Депакин® на метаболизм костной ткани не установлен; редко — системная красная волчанка (см. «Особые указания»), рабдомиолиз (см. «Противопоказания», *С осторожностью*, «Особые указания»).

Со стороны эндокринной системы: нечасто — синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови); редко — гипотиреоз (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипонатриемия; редко — гипераммониемия*.

* Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например развитие энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования.

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы): редко — миелодиспластический синдром.

Со стороны сосудов: часто — кровотечения и кровоизлияния (см. «Особые указания» и «Применение при беременности и кормлении грудью»); нечасто — васкулит.

Общие расстройства и изменения в месте введения: нечасто — гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности печеночных трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях — со смертельным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. «Особые указания»).

Со стороны половых органов и молочной железы: часто — дисменорея; нечасто — аменорея; редко — мужское бесплодие, поликистоз яичников; частота неизвестна — нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея.

Нарушения психики: часто — состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами); редко — поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушения способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой).

* НР, в основном наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты*

Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины. Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты

и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и при необходимости — коррекция доз.

Препараты лития. Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и при необходимости — определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (такие как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин. Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.

Карбамазепин. При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, т.к. вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией при необходимости дозы карбамазепина.

Ламотриджин. Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности — к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и при необходимости — коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин. Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Фелбамат. Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16%.

Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения). Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферментные системы печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от

Д

клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Фелбамат. При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22–50% и соответственно увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты.

Мефлохин. Ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном использовании возможно развитие эпилептического припадка.

Препараты зверобоя продырявленного. При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота). В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты. При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин. Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем). Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами, приводящее к 60–100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за 2 дня совместной терапии, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин. Может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия препарата Депакин® хроно. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата Депакин® хроно при одновременном применении рифампицина.

Другие взаимодействия

Топирамат. Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, получающие одновременно эти два препарата, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Кветиапин. Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.

Эстроген-прогестогенные препараты. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать микросомальные ферменты печени и вследствие этого не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами контрацепции.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты. При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Клоназепам. Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

Миелотоксичные лекарственные препараты. При их одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением АД и сосудистым коллапсом/шоком.

Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга.

Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии.

При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Лечение: неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10–12 ч после приема препарата. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным прием активированного угля, в т.ч. его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием ССС и дыхательной системы и поддержание эффективного диуреза. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение ИВЛ. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом применения препарата Депакин® хроно и периодически в течение первых 6 мес лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности печеночных ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости — повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или хирургическим вмешательством, при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы. Клинический опыт показывает, что к группе риска относятся пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (т.к.

салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6 мес лечения, чаще всего между 2-й и 12-й нед лечения, и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

Симптомы, указывающие на возможное поражение печени. Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше):

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Выявление. Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 мес лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Депакин® хроно. С целью предосторожности в случае, если пациенты получали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен, т.к. они метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота.

Панкреатит. Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, развивавшиеся независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода. Дети младшего возраста находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено.

Суицидальные мысли и попытки. Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по не-

которым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19% у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в т.ч. увеличение этого риска на 0,24% у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат Депакин® хроно, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Карбапенемы. Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Женщины с детородным потенциалом, беременные женщины. При применении препарата у женщин с детородным потенциалом необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции. Лечение вальпроевой кислотой женщин с детородным потенциалом и беременных женщин должно проводиться только после тщательной оценки пользы и рисков от ее применения. Они должны быть проинформированы о рисках и пользе применения вальпроевой кислоты во время беременности (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Дети. Информация относится к лекарственным формам препарата Депакин®, которые могут приниматься детьми младше 3-летнего возраста.

У детей младше 3-летнего возраста в случае необходимости применения препарата рекомендуется его применение в монотерапии. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3 лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.

Почечная недостаточность. Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной формы в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Пациенты с системной красной волчанкой. Хотя нарушения со стороны иммунной системы наблюдались только в исключительных случаях использования препарата Депакин® хроно, потенциальная польза от приема препарата должна соотноситься с потенциальным риском у пациентов с системной красной волчанкой.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла. При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой. У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или грудного ребенка до начала ле-

чения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.

Увеличение массы тела. Пациенты должны быть предупреждены о возможности увеличения массы тела и о том, что им следует соблюдать необходимые диетические ограничения для минимизации этого риска.

Пациенты с сахарным диабетом. Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, т.к. вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Пациенты, инфицированные ВИЧ. In vitro было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro*, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту.

Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II. Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты.

Этанол. Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин® хроно с бензодиазепинами (см. «Взаимодействие»).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 300 мг.* По 50 табл. в полипропиленовом флаконе, закрывающемся ПЭ-пробкой, с влагопоглотителем. 2 фл. помещают в картонную пачку.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг. По 30 табл. в полипропиленовом флаконе, закрывающемся ПЭ-пробкой, с влагопоглотителем. 1 фл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™ (DEPAKINE® CHRONOSPHERE™)

Вальпроевая кислота* *131*

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

СОСТАВ

Гранулы пролонгированного действия ..... 1 пакетик

Депакин® Хроносфера™ 100 мг

активные вещества:

вальпроат натрия..... 66,66 мг

вальпроевая кислота .... 29,03 мг

(всего в пересчете на вальпроат натрия — 100 мг)

вспомогательные вещества: парафин твердый — 101,26 мг; глицерола дибегенат — 106,05 мг; кремния диоксид коллоидный водный*

гран. пролонг. действия 100, 250, 500, 750 или 1000 мг, пак. комб., пач. картон. 30
Депакин® Хроносфера

Депакин® Хроносфера™ 250 мг
активные вещества:
вальпроат натрия..... 166,76 мг
вальпроевая кислота .... 72,61 мг
(всего в пересчете на вальпроат натрия — 250 мг)
вспомогательные вещества: парафин твердый — 253,32 мг; глицерола дибегенат — 265,3 мг; кремния диоксид коллоидный водный*
Депакин® Хроносфера™ 500 мг
активные вещества:
вальпроат натрия..... 333,3 мг
вальпроевая кислота .. 145,14 мг
(всего в пересчете на вальпроат натрия — 500 мг)
вспомогательные вещества: парафин твердый — 506,31 мг; глицерола дибегенат — 530,25 мг; кремния диоксид коллоидный водный*
Депакин® Хроносфера™ 750 мг
активные вещества:
вальпроат натрия..... 500,06 мг
вальпроевая кислота .. 217,75 мг
(всего в пересчете на вальпроат натрия — 750 мг)
вспомогательные вещества: парафин твердый — 759,64 мг; глицерола дибегенат — 795,55 мг; кремния диоксид коллоидный водный*
Депакин® Хроносфера™ 1000 мг
активные вещества:
вальпроат натрия..... 666,6 мг
вальпроевая кислота .. 290,27 мг
(всего в пересчете на вальпроат натрия — 1000 мг)
вспомогательные вещества: парафин твердый — 1012,63 мг; глицерола дибегенат — 1060,5 мг; кремния диоксид коллоидный водный*
* Добавляют разбрызгиванием после процесса охлаждения расплава и выражают в процентах от количества четырех других компонентов: 0,7% (приблизительное количество, абсорбируемое на гранулах — 0,56%)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Легко сыпучие без образования агломератов воскообразные микрогранулы, почти белого или слегка желтоватого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоэпилептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.
Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсии.
Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМКергическую систему: повышает содержание ГАМК в ЦНС и активирует ГАМКергическую передачу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция*
Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100%. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата.
C_{max} вальпроевой кислоты в плазме крови после приема препарата Депакин® Хроносфера™ внутрь достигается примерно через 7 ч. По сравнению с лекарственной формой, по-

крытой кишечнорастворимой оболочкой, эквивалентные дозы препарата Депакин® Хроносфера™, характеризуются более длительной абсорбцией, идентичной биодоступностью, более линейной корреляцией между дозами и плазменной концентрацией вальпроевой кислоты (общей концентрацией и концентрацией свободной фракции). Кроме этого, C_{max} и C_{max} свободной фракции вальпроевой кислоты в плазме являются более низкими (снижение составляет около 25%), но при этом имеется относительно более стабильная фаза плато плазменных концентраций от 4 до 14 ч после приема, величина колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин® Хроносфера™ по сравнению с лекарственной формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, уменьшается вдвое, в результате чего вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток.

При курсовом приеме препарата C_{ss} вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается в течение 3–14 дней.

Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л) (определяются перед приемом первой в течение суток дозы препарата). При сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации.

Распределение

V_d зависит от возраста и обычно составляет 0,13–0,23 л/кг или у людей молодого возраста — 0,13–0,19 л/кг. В связи с уменьшением величины колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин® Хроносфера™ вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток по сравнению с лекарственной формой вальпроевой кислоты с немедленным высвобождением.

Связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90–95%), дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста, лиц с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5–20%. При гипопротеинемии общая концентрация вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракция) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в сыворотке крови, т.е. близка к концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения C_{ss} вальпроевой кислоты в сыворотке крови, ее концентрация в грудном молоке составляет до 10% от ее концентрации в сыворотке крови.

Метаболизм

Метаболизм вальпроевой кислоты осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега- и омега$_1$-окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую

систему цитохрома Р450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на степень как собственного метаболизма, так и на степень метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления.

При применении вальпроевой кислоты в монотерапии ее $T_{1/2}$ составляет 12–17 ч. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (такими как примидон, фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин), плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

$T_{1/2}$ у детей старше 2-месячного возраста близок к таковому у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч. Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (5–10%).

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении V_d вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной терапевтически активной фракции вальпроевой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ. У взрослых — в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто);
- лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее);
- лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

У детей (в т.ч. грудных, начиная с 6-го мес жизни) — в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто);
- лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее);
- профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или какому-либо из компонентов препарата;
- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников;
- тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;

- тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы;
- печеночная порфирия;
- геморрагический диатез, тромбоцитопения;
- комбинация с мефлохином;
- комбинация со зверобоем продырявленным;
- детский возраст до 6 мес.

С осторожностью: заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе; беременность; врожденные ферментопатии; угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия); почечная недостаточность (требуется коррекция дозы); гипопротеинемия (см. «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»); пациенты, получающие несколько противосудорожных препаратов, из-за повышенного риска поражения печени; одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, СИОЗС, производные фенотиазина, производные бутирофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков); одновременный прием нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов); одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. «Взаимодействие»); одновременное применение карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты); одновременное применение топирамата (риск развития энцефалопатии); имеющаяся недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности*

Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск как для матери, так и для плода, в связи с возможностью летального исхода.

Риск, связанный с применением препарата Депакин® Хроносфера™ во время беременности

Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия. Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдались пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, ССС; гипоспадия, а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73%

(95% доверительный интервал 8,16–13,29%). Имеющиеся данные указывают на дозозависимый характер данного нежелательного эффекта.

Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту в монотерапии, был приблизительно в 1,5 раза выше по сравнению с монотерапией фенитоином, приблизительно в 2,3 раза выше по сравнению с монотерапией карбамазепином или фенобарбиталом и приблизительно в 3,7 раза выше по сравнению с монотерапией ламотриджином.

Имеющиеся данные предполагают существование взаимосвязи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (в частности снижения вербального IQ) у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с вальпроевой кислотой из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (т.е. риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии).

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сут (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, препарат Депакин® Хроносфера™ не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости. Его применение возможно в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® Хроносфера™ или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения или пересматриваться, в случае если женщина, принимающая Депакин® Хроносфера™, планирует беременность.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® Хроносфера™.

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о риске и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.

Если женщина планирует или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний:

- при показании «биполярные расстройства» следует рассмотреть во-

прос о прекращении лечения вальпроевой кислотой (см. ниже);
- при показании «эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом вальпроевой кислоты все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять ее в наименьшей эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.

Для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки до наступления беременности следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг/сут).

Следует проводить постоянную (в т.ч. и в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода, включающую подробное УЗИ.

Риск для новорожденных

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к смертельному исходу. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени. Поэтому у новорожденных, матери которых получали вальпроевую кислоту во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционные тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму).

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время III триместра беременности вальпроевую кислоту.

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности.

У новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникать синдром отмены (в частности появление ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора, судорог и затруднений при вскармливании).

Период кормления грудью

Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1–10% от концентрации в сыворотке крови.

Имеются ограниченные клинические данные по применению вальпроевой кислоты при грудном вскармливании, в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется.

Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера™, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность. У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие (см. «Побочные действия»). Кроме этого, в связи с возможностью развития не-

желательных эффектов со стороны эндокринной системы и половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистозные яичники, гиперандрогения) возможно снижение фертильности у женщин (см. «Побочные действия»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Суточную дозу рекомендуется принимать в 1 или 2 приема, предпочтительно во время приема пищи. Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Депакин® Хроносфера™ должен насыпаться на поверхность мягкой пищи или напитка, холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.). Препарат нельзя применять с горячей пищей или напитками (такими как супы, кофе, чай и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя насыпать в бутылочку с соской, т.к. гранулы могут забить отверстие соски. Если препарат принимается с жидкостью, рекомендуется ополоснуть стакан небольшим количеством воды и выпить эту воду, т.к. гранулы могут прилипнуть к стеклу. Смесь всегда следует проглатывать сразу, не разжевывая. Ее не следует сохранять для последующего приема. Учитывая длительность процесса высвобождения действующего вещества и природу вспомогательных веществ, инертный матрикс гранулы не всасывается из пищеварительного тракта, а выводится с калом после полного высвобождения действующего вещества.

Пакетики Депакин® Хроносфера™ 100 мг применяются у детей и младенцев.

Пакетики Депакин® Хроносфера™ 1000 мг применяются у взрослых.

Депакин® Хроносфера™ 100 мг может применяться у взрослых для более точного титрования дозы, Депакин® Хроносфера™ 1000 мг может применяться у детей, при условии, что им рекомендована соответствующая дозировка.

Депакин® Хроносфера™ является лекарственной формой, которая особенно хорошо подходит для лечения детей (если они способны проглотить мягкую пищу) или взрослых с затрудненным глотанием.

Препарат представляет собой гранулы пролонгированного действия, обеспечивающие более равномерные концентрации вальпроевой кислоты в крови и соответственно — более равномерное в течение суток распределение ее в тканях.

Режим дозирования

Биполярные аффективные расстройства. Доза должна подбираться и контролироваться лечащим врачом индивидуально. Суточная доза должна быть установлена с учетом возраста и массы тела пациента. Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг/кг (в пересчете на вальпроат натрия). Доза должна быть по возможности быстро увеличена до минимальной, обеспечивающей требуемый терапевтический эффект.

Рекомендуемая поддерживающая доза для лечения биполярных расстройств находится в диапазоне между 1000 и 2000 мг/сут (в пересчете на вальпроат натрия). Доза должна подбираться в соответствии с индивидуальным клиническим ответом пациента. Для профилактики маниакальных состояний следует применять индивидуально подобранную минимальную клинически эффективную дозу.

Эпилепсия. В монотерапии начальная суточная доза составляет обычно (в пересчете на вальпроат натрия) 5–10 мг/кг, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4–7 дней до достижения оптимальной дозы, позволяющей предупреждать возникновение приступов эпилепсии.

Средняя суточная доза:

- для детей (до 14 лет) — 30 мг/кг;
- для подростков 14–18 лет — 25 мг/кг;

- для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) — 20 мг/кг.

Таким образом, рекомендуются представленные ниже суточные дозы.

Возраст	Масса тела, кг	Средняя суточная доза*, мг/сут
Грудные дети от 6 до 12 мес	около 7,5–10	150–300
Дети от 1 до 3 лет	около 10–15	300–450
Дети от 3 до 6 лет	около 15–25	450–750
Дети от 7 до 14 лет	около 25–40	750–1200
Подростки от 14 лет	около 40–60	1000–1500
Взрослые	от 60 кг и выше	1200–2100

* Доза в пересчете на количество вальпроата натрия (мг).

Средняя суточная доза может быть увеличена под контролем концентрации вальпроевой кислоты в крови. В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты проявляется не сразу, а развивается в течение 4–6 нед. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока. Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела больного, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте.

Четкая корреляция между суточной дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлена. Поэтому оптимальная доза препарата должна подбираться главным образом на основе клинического ответа. Определение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или подозревается развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в сыворотке крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, т.к. при сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации.

Поэтому сывороточная концентрация, определяемая перед приемом первой дозы в сутки, не должна превышать 100 мг/л.

При переходе с лекарственных форм препарата Депакин® немедленного или замедленного высвобождения, которые хорошо контролировали эпилепсию, на Депакин® Хроносфера™ рекомендуется сохранять ту же самую суточную дозу. Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Депакин® Хроносфера™ следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 нед. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.

При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами, их следует добавлять постепенно (см. «Взаимодействие»).

Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4–6 нед после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и

при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов) снижать суточную дозу препарата Депакин® Хроносфера™.

Особые группы пациентов

Хотя у пациентов пожилого возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость, и доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии.

У пациентов с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови и при необходимости уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы главным образом на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободная фракция и связанная с белками плазмы крови фракция вместе), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация ВОЗ: очень часто ≥10%; часто ≥1 и <10%; нечасто ≥0,1 и <1%; редко ≥0,01 и <0,1%; очень редко <0,01%, неизвестная частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НР).

Врожденные, наследственные и генетические нарушения: тератогенный риск (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — анемия, тромбоцитопения (см. «Особые указания»); нечасто — панцитопения, лейкопения, нейтропения. Лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее. После отмены препарата картина крови возвращается к норме; редко — нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (такие как увеличение ПВ, АЧТВ, тромбинового времени и МНО) (см. «Применение при беременности и кормлении грудью» и «Особые указания»). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, т.к. увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников); редко — дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Со стороны нервной системы: очень часто — тремор; часто — экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение, которое может возникать через несколько минут после в/в инъекции и исчезать спонтанно в течение нескольких минут; нечасто — кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия; редко — обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; частота неизвестна — седация.

* Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Бóльшая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Д

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — обратимая и необратимая глухота.
Со стороны органа зрения: частота неизвестна — диплопия.
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: нечасто — плевральный выпот.
Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота; часто — рвота, изменения десен (главным образом гиперплазия), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии; нечасто — панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 мес лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. «Особые указания»); частота неизвестна — спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита. Частые реакции со стороны пищеварительной системы можно снизить, принимая препарат во время или после еды.
Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — почечная недостаточность; редко — энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.
Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — реакции гиперчувствительности, например крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. *Со стороны половых органов и молочной железы* и *Со стороны эндокринной системы*), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. *Со стороны эндокринной системы*); нечасто — ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры, изменение цвета, ненормальный рост (исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости у лиц с изначально прямыми волосами), гирсутизм, акне; редко — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих препараты Депакин®. Механизм влияния препаратов Депакин® на метаболизм костной ткани не установлен; редко — системная красная волчанка (см. «Особые указания»), рабдомиолиз (см. «Противопоказания», *С осторожностью*, «Особые указания»).
Со стороны эндокринной системы: нечасто — синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови); редко — гипотиреоз (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).
Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипонатриемия; редко — гипераммониемия*.

* Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например развитие энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования.

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы): редко — миелодиспластический синдром.

Со стороны сосудов: часто — кровотечения и кровоизлияния (см. «Особые указания» и «Применение при беременности и кормлении грудью»); нечасто — васкулит.

Общие расстройства и изменения в месте введения: нечасто — гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности печеночных трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях — со смертельным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. «Особые указания»).

Со стороны половых органов и молочной железы: часто — дисменорея; нечасто — аменорея; редко — мужское бесплодие, поликистоз яичников; частота неизвестна — нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея.

Нарушения психики: часто — состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами); редко — поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушения способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой).

* НР, в основном наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты*

Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины. Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и при необходимости коррекция доз.

Препараты лития. Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и при необходимости — определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (такие как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин. Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его

печеночный метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.

Карбамазепин. При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, т.к. вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией при необходимости дозы карбамазепина.

Ламотриджин. Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и при необходимости – коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин. Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Фелбамат. Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16%.

Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения). Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферментные системы печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Фелбамат. При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22–50% и соответственно увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты.

Мефлохин. Ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном использовании возможно развитие эпилептического припадка.

Препараты зверобоя продырявленного. При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота). В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты. При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин. Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем). Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами, приводящее к 60–100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за 2 дня совместной терапии, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин. Может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты при одновременном применении рифампицина.

Другие взаимодействия

Топирамат. Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, получающие одновременно эти два препарата, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Кветиапин. Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.

Эстроген-прогестогенные препараты. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать микросомальные ферменты печени и вследствие этого не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами контрацепции.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты. При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Клоназепам. Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

Миелотоксичные лекарственные препараты. При их одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

Д

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением АД и сосудистым коллапсом/шоком.

Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга.

Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии.

При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Лечение: неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10–12 ч после приема препарата. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным прием активированного угля, в т.ч. его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за

состоянием ССС и дыхательной системы и поддержание эффективного диуреза. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение ИВЛ. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом применения препарата Депакин® Хроносфера™ и периодически в течение первых 6 мес лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности печеночных ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости — повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы. Клинический опыт показывает, что к группе риска относятся пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (т.к. салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6 мес лечения, чаще всего между 2-й и 12-й нед лечения, и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

Симптомы, указывающие на возможное поражение печени. Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше):

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Выявление. Определение функциональных проб печени следует прово-

дить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 мес лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Депакин® Хроносфера™. С целью предосторожности в случае, если пациенты получали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен, т.к. они метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота.

Панкреатит. Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, развивавшиеся независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода. Дети младшего возраста находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено.

Суицидальные мысли и попытки. Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19% у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в т.ч. увеличение этого риска на 0,24% у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат Депакин® Хроносфера™, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Карбапенемы. Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Женщины с детородным потенциалом, беременные женщины. При применении препарата у женщин с детородным потенциалом необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции. Лечение вальпроевой кислотой женщин с детородным потенциалом и беременных женщин должно проводиться только после тщательной оценки пользы и рисков от ее применения. Они должны быть проинформированы о рисках и пользе применения вальпроевой кислоты во время бере-

менности (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Дети. Информация относится к лекарственным формам препарата Депакин®, которые могут приниматься детьми младше 3-летнего возраста. У детей младше 3-летнего возраста в случае необходимости применения препарата рекомендуется его применение в монотерапии. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3 лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.

Почечная недостаточность. Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной формы в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Пациенты с системной красной волчанкой. Хотя нарушения со стороны иммунной системы наблюдались только в исключительных случаях использования препарата Депакин® Хроносфера™, потенциальная польза от приема препарата должна соотноситься с потенциальным риском у пациентов с системной красной волчанкой.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла. При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой. У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или грудного ребенка до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.

Увеличение массы тела. Пациенты должны быть предупреждены о возможности увеличения массы тела и о том, что им следует соблюдать необходимые диетические ограничения для минимизации этого риска.

Пациенты с сахарным диабетом. Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, т.к. вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Пациенты, инфицированные ВИЧ. In vitro было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro*, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту.

Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II. Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа

II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты.

Этанол. Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин® Хроносфера™ с бензодиазепинами (см. «Взаимодействие»).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Гранулы пролонгированного действия, 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг.* По 100, 250, 500, 750 и 1000 мг в пакетиках из трехслойного комплекса (бумага/алюминий/иономерная смола). По 30 или 50 пак. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Диметилоксобутилфосфонилдиметилат (Dimethyloxobutylphosphonylmethylate)

Синонимы

Димефосфон®: р-р для приема внутрь и наружн. прим. *(Татхимфармпрепараты)* 217

ДИМЕФОСФОН® (DIMEPHOSPHON)

Диметилоксобутилфосфонилдиметилат *217*

ОАО «Татхимфармпрепараты» (Россия)

СОСТАВ

Раствор для приема внутрь и наружного применения ..... 100 мл

р-р для приема внутрь и наружн. прим. 15%, фл. темн. стекл. 100 мл, пач. картон. 1
Димефосфон®

активное вещество:
диметилоксобутилфосфонилдиметилат ..... 15 г
вспомогательное вещество: вода очищенная — до 100 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная или желтоватая, прозрачная или опалесцирующая жидкость со своеобразным запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нормализующее КЩС.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Димефосфон® проявляет антиацидотические, мембраностабилизирующие, противовоспалительные и антиоксидантные свойства, нормализует кровоток и метаболизм тканей мозга, уменьшает сердечную и легочную недостаточность, улучшает регуляцию кровообращения, в т.ч. мозгового. Антиацидотическое действие реализуется за счет интенсификации почечного и легочного механизмов регуляции КЩС, усиления внутриорганного кровотока и тканевого метаболизма, также Димефосфон® уменьшает содержание молочной и пировиноградной кислот в тканях головного мозга.

Д

Димефосфон® стабилизирует мембраны клеток, восстанавливая реактивность мозговых сосудов, улучшая функции больших полушарий и ствола головного мозга, уменьшает глубину нарушений сознания, восстанавливает цикл сон—бодрствование, рефлексы, дуги которых замыкаются через стволовые отделы, уменьшает выраженность пирамидальных, мозжечковых, вестибулярных, зрительных и слуховых расстройств.

Антиоксидантное действие осуществляется за счет предотвращения активации перекисного окисления липидов и повышения активности антиоксидантных ферментов в тканях головного мозга.

Димефосфон® усиливает энергетические процессы в мозге как напрямую, воздействуя непосредственно на митохондрии, так и косвенно, стимулируя гипофиз-тиреоидную систему, повышая потребление тканями тиреоидных гормонов, что сопровождается активизацией энергетических и катаболических процессов в митохондриях клеток. Проявляет свойства некоторых нейротрансмиттеров (ГАМК-позитивная, Н-холино- и дофаминергическая активность).

Димефосфон® уменьшает сердечную и легочную недостаточность, восстанавливая резистивность периферических сосудов (артериальных и венозных).

Димефосфон® улучшает регуляцию мозгового кровообращения, не обладая выраженным сосудорасширяющим эффектом, однако положительно влияет на метаболизм тканей головного мозга при их ишемии, улучшает венозный отток. Эффективность клинического применения препарата при различных формах цереброваскулярной недостаточности связана с его способностью повышать устойчивость нервных клеток к ишемии, с уменьшением отека и, в связи с этим, улучшением микроциркуляции.

При местном применении Димефосфон® оказывает противовоспалительное и антисептическое действие, повышает защитные функции кожи и слизистых оболочек.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Димефосфон® после однократного приема всасывается достаточно полно, легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется по различным органам и тканям, при этом C_{max} в крови наблюдается в течение первого часа после введения препарата; через 3 ч после введения C_{max} определяется в головном мозге, сердце и селезенке.

Через трое суток после однократного введения Димефосфона® в организме остаются лишь его следовые концентрации.

Выводится Димефосфон® в неизменном виде преимущественно с мочой в количестве 11–15% (до 70% выводимого количества выделяется в течение первых 12 ч). С калом выводится не более 0,5%.

ПОКАЗАНИЯ. *Внутрь, в составе комплексной терапии:*

- острые и хронические нарушения мозгового кровообращения;
- последствия ишемического и геморрагического инсультов;
- черепно-мозговые травмы;
- плановые нейрохирургические операции;
- остеохондроз;
- рассеянный склероз;
- хронические неспецифические заболевания легких с признаками дыхательной и легочно-сердечной недостаточности (применение димефосфона не снимает приступов удушья и не влияет на частоту использования аэрозолей бета-адреномиметиков);
- вегето-сосудистая дистония по парасимпатическому типу;
- хроническая цереброваскулярная недостаточность вследствие атеросклероза и гипертонической болезни;

- мигрень;
- болезнь Меньера;
- заболевания органов дыхания;
- ацидозы;
- атопическая бронхиальная астма;
- поллиноз.

Наружно:

- инфекционно-воспалительно-аллергические заболевания и повреждения кожи и слизистых оболочек: раны; области швов и места выхода спиц Илизарова; рожистое воспаление;
- в дерматологии — комплексное лечение заболеваний кожи (угри, жирная себорея, розовые угри);
- профилактика лучевого мукозита.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эпилепсия;
- хроническая почечная недостаточность 2–3-й степени (Cl креатинина менее 40 мл/мин);
- дети и подростки до 18 лет — при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, последствиях ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговых травмах, плановых нейрохирургических операциях, остеохондрозе, рассеянном склерозе, хронических неспецифических заболеваниях легких с признаками дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, хронической цереброваскулярной недостаточности вследствие атеросклероза и гипертонической болезни, мигрени, болезни Меньера;
- дети до 12 лет при вегето-сосудистой дистонии по парасимпатическому типу.

С осторожностью: Димефосфон® хорошо переносится больными. При нанесении на слизистые оболочки может вызвать раздражение, в этом случае необходимо развести раствор Димефосфона® вдвое.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В настоящее время данных по применению препарата при беременности недостаточно, чтобы оценить тератогенное действие Димефосфона®.С учетом этого Димефосфон® следует назначать при беременности и в период грудного вскармливания только в том случае, если предполагаемая польза от его применения превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

Исследования на животных не выявили повреждающего действия на эмбрион и его развитие.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, после еды, запивая водой.

Курс лечения зависит от характера заболевания и продолжается от 3 дней до 2 мес.

В комплексной терапии следующих заболеваний и состояний:

При остром, и хроническом нарушении мозгового кровообращения, последствиях ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговой травме — взрослым по 15 мл (1 ст.ложка) 3–4 раза в день. Длительность курса 2–3 нед, в отдельных случаях — до 6 нед.

При плановых нейрохирургических операциях — по 15 мл (1 ст.ложка) в течение 5 дней до и 2 мес после операции.

При остеохондрозе — взрослым по 10 мл (1 дес.ложка) 3–4 раза в день в течение 2–3 нед, улучшение наблюдается на 8–10-й день лечения.

При рассеянном склерозе — взрослым по 100 мг/кг (45 мл) в сутки (по 15 мл (1 ст.ложка) 3 раза в день) в течение 10 дней в осенне-весенний период ежемесячно.

При хронических неспецифических заболеваниях легких с признаками дыхательной и легочно-сердечной недостаточности — взрослым по 15 мл (1 ст.ложке) 3–4 раза в день. Курс — 7–10 дней. Применение Димефосфона® не снимает приступов удушья и не влияет на частоту использования аэрозолей бета-адреномиметиков.

При вегето-сосудистой дистонии по парасимпатическому типу —взрос-

Д

лым по 15 мл (1 ст.ложка) 3 раза в день в течение 2–3 нед, детям старше 12 лет — по 50 мг/кг (10–15 мл) 3 раза в день в течение 3 нед.

При хронической цереброваскулярной недостаточности вследствие атеросклероза и гипертонической болезни — по 15 мл (1 ст.ложка) 3 раза в день в течение 2–3 нед.

При мигрени — по 15 мл (1 ст.ложка) 3 раза в день в течение 2–3 нед.

При болезни Меньера — по 15 мл (1 ст.ложка) 3 раза в день в течение 3 нед.

При заболеваниях органов дыхания, ацидозах, атопической бронхиальной астме и поллинозе — взрослым назначают по 15–25 мл, детям назначают в дозе 75–100 мг/кг: до 3 лет — 5 мл (1 ч.ложка), 3–8 лет — 10 мл (1 дес.ложка), старше 8 лет — 15 мл (1 ст.ложка) 3 раза в день, при тяжелом течении — по 4 раза в день в течение 4–5 нед. При атопической бронхиальной астме в сочетании с поллинозом назначают за 2–3 нед до начала ухудшений и принимают в течение всего периода цветения.

Наружно.

При инфекционно-воспалительно-аллергических заболеваниях кожи и слизистых оболочек — в виде повязок, турунд и примочек с раствором ежедневно в течение 3–14 дней.

При комплексном лечении угревой болезни протирают кожу 3–4 раза в день, вечером — примочки.

При рожистом воспалении смазывают зону воспаления 3 раза в день в течение 3–5 дней.

На область швов и мест выхода спиц Илизарова накладывают ежедневно марлевые салфетки, пропитанные Димефосфоном®, в течение 7–14 дней.

Для профилактики лучевого мукозита марлевые салфетки, смоченные Димефосфоном®, укладываются в проекции пучков излучения за 20 мин до экспонирования дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Диспептические явления, сонливость и ухудшение концентрации внимания (к 3–4-му дню приема препарата проходят).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействий Димефосфона® с другими препаратами не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* усиление выраженности дозозависимых побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.* При появлении сонливости в первые дни приема препарата следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий, требующих повышенного внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

Обладает горьким вкусом. Детям рекомендуется запивать молоком, фруктовым соком, сладким чаем.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для приема внутрь и наружного применения 15%*. По 100 или 200 мл во флаконах оранжевого или коричневого стекла. Флакон вместе с мерным стаканчиком помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Доксиламин (Doxylamine*)*

Синонимы

Валокордин®-Доксиламин: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* 110

Донормил®: табл. п.п.о. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 221

Донепезил* (Donepezil*)

Синонимы

Алзепил®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 57

ДОНОРМИЛ® (DONORMYL)

Доксиламин* **220**

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

табл. п.п.о. 15 мг, туба п/пропилен. 30, пач. картон. 1

Донормил®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой .... 1 табл.

активное вещество:

доксиламина сукцинат .... 15 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 100 мг; кроскармеллоза натрия — 9 мг; МКЦ — 15 мг; магния стеарат — 2 мг

оболочка пленочная: макрогол 6000 — 1 мг; гипромеллоза — 2,3 мг; Сеписперс АР 7001 (гипромеллоза — 2–4%; титана диоксид CI 77891 — 25–31%; пропиленгликоль — 30–40%; вода — до 100%) — 0,7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: прямоугольные, белого цвета, с риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Снотворное, седативное.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Блокатор H_1-гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, при этом не изменяет фазы сна. Длительность действия — 6–8 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

C_{max} в плазме в среднем достигается через 2 ч после приема внутрь. $T_{1/2}$ — около 10 ч. Абсорбция высокая, метаболизируется в печени. Хорошо проникает через гистогематические барьеры (включая ГЭБ). Выводится на 60% почками в неизмененном виде, частично — через ЖКТ.

Особые группы пациентов

У пациентов старше 65 лет, а также при печеночной и почечной недостаточности $T_{1/2}$ может увеличиваться. При повторении курсов лечения стабильная концентрация препарата и его метаболитов в плазме крови достигается позже и на более высоком уровне.

ПОКАЗАНИЯ

Преходящие нарушения сна.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к доксиламину или другим компонентам препарата;
- закрытоугольная глаукома;
- заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи;
- врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы;
- детский и подростковый возраст (до 15 лет).

Д

С осторожностью: пациенты со случаями апноэ в анамнезе (в связи с тем, что доксиламина сукцинат может усугублять синдром ночного апноэ (внезапная остановка дыхания во сне); пациенты старше 65 лет (в связи с возможными головокружениями и замедленными реакциями с опасностью падения (например при ночных пробуждениях после приема снотворных), а также в связи с возможным увеличением $T_{1/2}$; пациенты с почечной и печеночной недостаточностью ($T_{1/2}$ может увеличиваться).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. На основании адекватных и хорошо контролируемых исследований доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. В случае назначения данного препарата на поздних сроках беременности следует принимать во внимание атропиноподобные и седативные свойства доксиламина при наблюдении за состоянием новорожденного.

Неизвестно, проникает ли доксиламин в грудное молоко. В связи с возможностью развития седативного или возбуждающего эффекта у ребенка кормить грудью при применении препарата не следует.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* По 1/2 — 1 табл. в день, запивая небольшим количеством жидкости, за 15–30 мин до сна.

Если лечение неэффективно, по рекомендации врача доза может быть увеличена до 2 табл.

Продолжительность лечения — от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с почечной и почечной недостаточностью. В связи с данными об увеличении концентрации в плазме и уменьшении плазменного клиренса доксиламина рекомендуется коррекция дозы в сторону уменьшения.

Пациенты старше 65 лет. Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов следует с осторожностью назначать данной группе пациентов в связи с возможными головокружениями и замедленными реакциями с опасностью падения (например при ночных пробуждениях после приема снотворных). Рекомендуется коррекция дозы в сторону уменьшения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЖКТ:* запор, сухость во рту.

Со стороны ССС: ощущение сердцебиения.

Со стороны органа зрения: нарушения аккомодации.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи.

Со стороны нервной системы: сонливость в дневное время (в этом случае доза препарата должна быть уменьшена).

Если любые из указанных побочных эффектов усугубляются или замечены любые другие побочные эффекты, не указанные в описании, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме препарата Донормил® с седативными антидепрессантами (амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тримипрамин), барбитуратами, бензодиазепинами, клонидином, производными морфина (анальгетики, противокашлевые препараты), нейролептиками, анксиолитиками, седативными H_1-антигистаминовыми препаратами, центральными антигипертензивными препаратами, талидомидом, баклофеном, пизотифеном усиливается угнетающее действие на ЦНС.

При одновременном приеме с м-холиноблокирующими средствами (атропин, имипраминовые антидепрессанты, антипаркинсонические препараты, атропиновые спазмолитики, дизопирамид, фенотиазиновые нейролептики) повышается риск возникновения таких побочных эффектов, как задержка мочи, запор, сухость во рту.

Так как алкоголь усиливает седативный эффект большинства антагонистов H_1-гистаминовых рецепторов, в т.ч. и препарата Донормил®, необходимо избегать его одновременного употребления с алкогольными напитками и лекарственными препаратами, содержащими алкоголь.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* дневная сонливость, возбуждение, расширение зрачка (мидриаз), нарушения аккомодации, сухость во рту, покраснение колеи лица и шеи (гиперемия), повышение температуры тела (гипертермия), синусовая тахикардия, расстройство сознания, галлюцинации, снижение настроения, тревога, нарушение координации движений, дрожь (тремор), непроизвольные движения (атетоз), судорога (эпилептический синдром), кома. Непроизвольные движения иногда являются предвестниками судорог, что может свидетельствовать о тяжелой степени отравления. Даже при отсутствии судорог тяжелые отравления доксиламином могут вызвать развитие рабдомиолиза, который часто сопровождается острой почечной недостаточностью. В таких случаях показана стандартная терапия с постоянным контролем уровня КФК. При появлении симптомов отравления следует немедленно обратиться к врачу.

Лечение: симптоматическое (в т.ч. назначение м-холиномиметиков) в качестве средства первой помощи — назначение активированного угля (в количестве 50 г — для взрослых и 1 г/кг — для детей).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует принимать во внимание, что бессонница может быть вызвана рядом причин, при которых нет необходимости в назначении данного лекарственного препарата. Как все снотворные или седативные препараты, доксиламина сукцинат может усугублять синдром ночного апноэ (внезапная остановка дыхания во сне), увеличивая число и продолжительность приступов апноэ. В одной таблетке препарата содержится 100 мг лактозы моногидрата, что следует принимать во внимание у пациентов с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В связи с возможной сонливостью в дневное время суток следует избегать управления автотранспортом, работы с механизмами и иных видов деятельности, требующих быстрых психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг.* В тубах полипропиленовых, укупоренных ПЭ крышкой, по 30 шт.; в пачке картонной 1 туба.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

RU.DOX.15.09.34

Дротаверин (Drotaverine*)*

Синонимы

Но-шпа®: р-р для в/в и в/м введ., табл. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 370

ЗИЛТ® (ZYLLT®)

Клопидогрел* **248**

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

ядро

активное вещество:

клопидогрела гидросульфат ..... 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75 мг)

табл. п.п.о. 75 мг, бл. 7, пач. картон. 12
Зилт®

вспомогательные вещества: лактоза безводная — 108,125 мг; МКЦ — 30 мг; крахмал прежелатинизированный — 12 мг; макрогол 6000 — 8 мг; масло касторовое, гидрогенизированное — 4 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза 6ср — 5,6 мг; титана диоксид (Е171) — 1,46 мг; тальк — 0,5 мг; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,04 мг; пропиленгликоль — 0,4 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.
Вид на поперечном разрезе: белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой розового цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиагрегационное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Клопидогрел — пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с $P2Y_{12}$ рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового GPIIb/IIIa комплекса, что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов.
Подавление агрегации тромбоцитов является необратимым и продолжается на протяжении всего жизненного цикла клеток (примерно 7–10 дней), поэтому скорость восстановления нормальной функции тромбоцитов соответствует скорости их обновления. Агрегация тромбоцитов, индуцированная другими агонистами, помимо АДФ, также ингибируется вследствие блокады усиленной активации тромбоцитов под действием АДФ.
Активный метаболит образуется под действием изоферментов CYP450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться под действием других ЛС, поэтому адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов отмечается не у всех пациентов.
При лечении клопидогрелом в дозе 75 мг/сут с первого дня терапии отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3–7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии степень ингибирования агрегации тромбоцитов при применении клопидогрела в дозе 75 мг/сут в среднем, составляла от 40 до 60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходным значениям, в среднем, в течение 5 дней.
Клопидогрел позволяет предупредить развитие атеротромботических осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов любой локализации, особенно с поражением церебральных, коронарных или периферических артерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

После однократного и повторного приема внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние значения C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг, T_{max} — примерно 45 мин. По данным изучения экскреции почками метаболитов клопидогрела, степень всасывания составляет примерно 50%.

Распределение

Клопидогрел и его основной циркулирующий в плазме крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови человека в условиях *in vitro* (98 и 94% соответственно). Данная связь ненасыщаемая в широком диапазоне концентраций.

Метаболизм

Клопидогрел активно метаболизируется в печени. В условиях *in vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый — опосредуется эстеразами и приводит к гидролизу с образованием неактивного метаболита — производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), а другой — катализируется различными изоферментами цитохрома Р450. Вначале клопидогрел превращается до промежуточного продукта — 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела — тиолового производного клопидогрела. В условиях *in vitro* этот путь опосредуется изоферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиоловый метаболит клопидогрела, выделенный в условиях *in vitro*, быстро и необратимо взаимодействует с рецепторами тромбоцитов, блокируя их агрегацию. C_{max} активного метаболита в плазме крови после приема нагрузочной дозы (300 мг) клопидогрела в два раза превышает C_{max} после 4-дневного применения клопидогрела в поддерживающей дозе (75 мг/сут). C_{max} в плазме крови достигается примерно 30–60 мин после приема препарата.

Выведение

После приема внутрь ^{14}C-меченного клопидогрела примерно 50% общей радиоактивности выводится почками и примерно 46% — кишечником в течение 120 ч после дозирования. После однократного приема внутрь клопидогрела в дозе 75 мг $T_{1/2}$ составляет примерно 6 ч. $T_{1/2}$ основного циркулирующего в плазме крови неактивного метаболита после однократного и повторного применения составляет 8 ч.

Фармакогенетика

Изофермент CYP2C19 принимает участие в образовании как активного метаболита, так и промежуточного метаболита — 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, а также результаты оценки агрегации тромбоцитов в условиях *ex vivo* отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19.

Аллель гена изофермента CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной (99%) рас. Другие аллели, связанные с отсутствием или снижением метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов изоферментов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями

гена с потерей функции. По данным опубликованных исследований, частота генотипов с низкой активностью изофермента CYP2C19, сопровождающихся снижением метаболизма, составляет примерно 2% у представителей европеоидной расы, 4% — у лиц негроидной расы и 14% — у лиц монголоидной расы. Существуют тесты, позволяющие определить генотип изофермента CYP2C19. По данным исследования и мета-анализа, в которые включали людей с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, достоверная разница экспозиции активного метаболита и средней степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 отсутствовала. У добровольцев с низкой активностью этого изофермента экспозиция активного метаболита снизилась по сравнению с таковой у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19.

При применении клопидогрела в дозах 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600/150 мг) у пациентов с низким метаболизмом экспозиция активного метаболита была выше, чем при применении схемы лечения 300/75 мг. Кроме того, степень ингибирования агрегации тромбоцитов была сходной с таковой в группах пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19, получавших клопидогрел по схеме 300/75 мг. Однако схема дозирования клопидогрела в группе пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 не определена в исследованиях, предполагавших изучение клинических исходов. Проведенные до настоящего времени клинические исследования имели недостаточный объем выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в особых группах пациентов (пациенты пожилого возраста, дети, пациенты с нарушением функции почек и печени) не изучена.

Пациенты пожилого возраста. У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения не выявили. Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Нарушение функции почек. После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина 5–15 мл/мин) степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже на 25%, чем у здоровых добровольцев. Однако степень удлинения времени кровотечения была сходной с таковой у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

Нарушение функции печени. После применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней у пациентов с тяжелым нарушением функции печени степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и средний показатель удлинения времени кровотечения были сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев.

Этнические особенности. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или сниженным метаболизмом, отличается у представителей различных расовых/этнических групп (см. *Фармакогенетика*). Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 для клинических исходов у пациентов монголоидной расы.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (давностью от 7 дней до 6 мес) или диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;
- профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой;
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой;

- профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии). Взрослые пациенты с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечений (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к клопидогрелу или любым вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- тяжелое нарушение функции печени;
- острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- дети до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью: умеренные нарушения функции печени с предрасположенностью к кровотечению (ограниченный опыт применения); нарушение функции почек (ограниченный опыт применения); патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, хирургические вмешательства) (см. «Особые указания»); заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных); одновременное применение с НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2; одновременное применение варфарина, гепарина или ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa; пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие; поэтому при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах при остром коронарном синдроме или чрескожном вмешательстве на коронарных артериях частота сердечно-сосудистых осложнений может быть выше, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19); гиперчувствительность к другим тиенопиридинам (например тиклопидин, прасугрел) (см. «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Поскольку клинические данные о применении клопидогрела во время беременности отсутствуют, препарат не рекомендуется применять при беременности. Исследова-

ния на животных не выявили прямое или косвенное неблагоприятное воздействие на беременность, развитие эмбриона/плода, течение родов или постнатальное развитие.

В исследованиях на животных было доказано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Поэтому при необходимости терапии клопидогрелом рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт или диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий. Препарат Зилт® принимается в дозе 75 мг (1 табл.) 1 раз в сутки.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q). Лечение препаратом Зилт® должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы (300 мг), а затем продолжено приемом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–325 мг/сут). Поскольку применение более высоких доз ацетилсалициловой кислоты связано с большим риском кровотечений, рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3-му мес лечения. Оптимальная продолжительность лечения при этом показании официально не определена. Результаты клинических исследований подтверждают целесообразность приема клопидогрела до 12 мес после развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Препарат Зилт® следует принять в дозе 75 мг (1 табл.) 1 раз в сутки, начиная с нагрузочной дозы, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании или без тромболитиков. Для пациентов старше 75 лет лечение препаратом Зилт® должно осуществляться без использования нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение по крайней мере 4 нед. Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой длительностью более 4 нед у таких пациентов не изучалась.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия). Препарат Зилт® назначают в дозе 75 мг 1 раз в сутки. В комбинации с клопидогрелом следует начать терапию и затем продолжить прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг/сут.

Пропуск приема очередной дозы

Если прошло менее 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата Зилт®, а затем следующую дозу принять в обычное время.

Если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует принять следующую дозу в обычное время; при этом не следует удваивать дозу.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Применение препа-

рата Зилт® в более высоких дозах (нагрузочная доза 600 мг, затем 150 мг 1 раз в сутки) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 приводит к усилению антиагрегантного действия клопидогрела (см. «Фармакокинетика»). Однако в клинических исследованиях по изучению клинических исходов не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела у пациентов со сниженным метаболизмом вследствие генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения не выявили. Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Нарушение функции почек. После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина 5–15 мл/мин) степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже на 25%, чем у здоровых добровольцев. Однако степень удлинения времени кровотечения была сходной с таковой у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Переносимость препарата у всех пациентов была хорошей.

Нарушение функции печени. После применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней у пациентов с тяжелым нарушением функции печени степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и средний показатель удлинения времени кровотечения были сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев.

Этнические особенности. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или сниженным метаболизмом, отличается у представителей различных расовых/этнических групп (см. *Фармакогенетика*). Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение влияния генотипирования изофермента CYP2C19 на клинические исходы для пациентов монголоидной расы.

Гендерные эффекты. При сравнении фармакодинамических свойств клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. При сравнении клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и женщин.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Безопасность клопидогрела была исследована у пациентов, получавших терапию клопидогрелом в течение 1 года или более. Безопасность применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут была сопоставимой с таковой при применении ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сут независимо от возраста, пола и расовой принадлежности. Ниже перечислены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях. Кроме того, указаны спонтанные сообщения о нежелательных реакциях. В клинических исследованиях и постмаркетинговом наблюдении клопидогрела наиболее часто сообщалось о развитии кровотечений, главным образом в течение 1-го мес терапии.

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто — ≥1/10; часто — от ≥1/100 до

<1/10; нечасто — от ≥1/1000 до <1/100; редко — от ≥1/10000 до <1/1000; очень редко — <1/10000; частота неизвестна — не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко — нейтропения, включая случаи тяжелой нейтропении; очень редко — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. «Особые указания»), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы: очень редко — сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции; частота неизвестна — перекрестно-реактивная гиперчувствительность к тиенопиридинам (например тиклопидин, прасугрел).

Нарушения психики: очень редко — спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: нечасто — внутричерепное кровоизлияние (было сообщено о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, головокружение и парестезия; очень редко — нарушение вкусового восприятия.

Со стороны органа зрения: нечасто — кровоизлияние в глазное яблоко (в конъюнктиву, в ткани и сетчатку глаза).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко — вертиго.

Со стороны сосудов: часто — гематома; очень редко — серьезное кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — носовое кровотечение; очень редко — кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Со стороны ЖКТ: часто — желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто — язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, вздутие живота; редко — забрюшинное кровоизлияние; очень редко — желудочно-кишечное и забрюшинное кровоизлияние с летальным исходом, панкреатит, колит (в т.ч. язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит, острая печеночная недостаточность, отклонение от нормы показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — подкожные кровоподтеки; нечасто — кожная сыпь, кожный зуд, пурпура (подкожные кровоизлияния); очень редко — буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай; частота неизвестна — лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (*DRESS*-синдром).

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редко — кровоизлияния в мышцы и суставы (гемартроз), артралгия, артрит, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — гематурия; очень редко — гломерулонефрит, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — кровотечение из места пунктирования сосудов; очень редко — лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — удлинение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества тромбоцитов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Антикоагулянты для приема внутрь:* одновременный прием клопидогрела и антикоагулянтов для приема внутрь может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется.

Применение клопидогрела в дозе 75 мг/сут не изменяет фармакокинетику варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно получающих варфарин. Однако одновременное применение с варфарином увеличивает риск развития кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: одновременное применение клопидогрела и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa требует осторожности у пациентов с повышенным риском кровотечений (при травмах, хирургических вмешательствах или других патологических состояниях) (см. «Особые указания»).

Ацетилсалициловая кислота: ацетилсалициловая кислота не влияет на вызванное клопидогрелом ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированное АДФ, но клопидогрел потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты на коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный прием 500 мг ацетилсалициловой кислоты 2 раза в сутки в течение одного дня существенно не удлиняет время кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой, возможно, и приводит к повышению риска кровотечений. Учитывая это, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме этих препаратов, хотя в клинических исследованиях пациенты принимали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в течение одного года.

Гепарин: по данным клинического исследования, у здоровых лиц при приеме клопидогрела не требовалось изменение дозы гепарина, а также не изменялось антикоагулянтное действие гепарина. Одновременное применение гепарина не оказывало влияние на подавление агрегации тромбоцитов клопидогрелом. Возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и гепарином, приводящее к увеличению риска развития кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитики: безопасность одновременного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитиков и гепарина оценивалась у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений оказалась сопоставима с их частотой при одновременном применении тромболитиков, гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

НПВС: по данным клинического исследования с участием здоровых добровольцев, одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые желудочно-кишечные кровотечения. Тем не менее, ввиду отсутствия исследований по взаимодействию с другими НПВС в настоящее время, неизвестно, повышается ли риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении вместе с другими НПВС. Поэтому одновременную терапию НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и клопидогрелом следует проводить с осторожностью (см. «Особые указания»).

Ингибиторы изофермента CYP2C19: клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично под действием изо-

фермента CYP2C19. Поэтому препараты, ингибирующие этот изофермент, могут вызвать снижение концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно.

Следует избегать одновременного применения с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19. К ингибиторам изофермента CYP2C19 относятся: омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы: применение омепразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки одновременно с клопидогрелом или с 12-часовым перерывом между приемом двух препаратов уменьшило значение системной экспозиции (AUC) активного метаболита клопидогрела на 45% (после приема нагрузочной дозы клопидогрела) и на 40% (после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Уменьшение AUC активного метаболита клопидогрела связано со снижением степени ингибирования агрегации тромбоцитов (39% – после приема нагрузочной дозы клопидогрела и 21% – после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Предполагается аналогичное взаимодействие клопидогрела с эзомепразолом.

В наблюдательных и клинических исследованиях зарегистрированы противоречивые данные о клинических проявлениях со стороны ССС относительно данного фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия. Следует избегать одновременного применения с омепразолом или эзомепразолом.

К ингибиторам протонной помпы с минимальным ингибирующим действием на изофермент CYP2C19 относятся: пантопразол и лансопразол.

При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз в сутки наблюдалось снижение концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови на 20% (после приема нагрузочной дозы клопидогрела) и на 14% (после приема поддерживающей дозы клопидогрела).

Это сопровождалось уменьшением степени ингибирования агрегации тромбоцитов в среднем на 15 и 11% соответственно. Поэтому одновременное применение клопидогрела с пантопразолом возможно.

Другие лекарственные препараты

При изучении фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия клопидогрела и других лекарственных препаратов выявлено следующее:

- при одновременном применении клопидогрела с атенололом и/или нифедипином клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не выявлено;
- фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении с фенобарбиталом, циметидином или эстрогенами;
- фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась;
- антацидные средства не влияют на степень всасывания клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид могут безопасно применяться одновременно с клопидогрелом. Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а так же НПВС, которые метаболизируются под действием изофермента CYP2C9;
- диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, БКК, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, препараты, используемые при гормонозаместительной терапии: в клинических ис-

следованиях не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* передозировка клопидогрела может привести к удлинению времени кровотечения и развитию геморрагических осложнений. При наличии кровотечений необходима адекватная терапия.

Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Если необходима быстрая коррекция удлиненного времени кровотечения, рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. Антидот клопидогрела не установлен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время лечения клопидогрелом, особенно в первые недели и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургических вмешательств, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами, чтобы исключить признаки кровотечения (в т.ч. скрытого). Учитывая риск развития кровотечений и гематологических нежелательных явлений (см. «Побочные действия»), при появлении клинических симптомов возможного кровотечения во время лечения, необходимо немедленно выполнить клинический анализ крови с определением АЧТВ, показателей функции тромбоцитов, подсчетом количества тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения, поэтому его необходимо применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском развития кровотечений, связанным с травмой, хирургическим вмешательством и другими патологическими состояниями или заболеваниями, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных или внутриглазных), и пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, гепарин и ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Одновременное применение клопидогрела с варфарином может увеличить риск развития кровотечения (см. «Взаимодействие»). Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела.

Если пациенту проводится плановое хирургическое вмешательство, а антитромбоцитарный эффект нежелателен, то клопидогрел следует отменить за 5–7 дней до операции.

Пациента следует информировать о том, что при приеме клопидогрела (в виде монотерапии или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени. Пациенты должны сообщить лечащему врачу о каждом случае необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения. Необходимо также информировать врача о приеме клопидогрела, если пациенту предстоит оперативное вмешательство (включая стоматологическое) или перед началом приема нового лекарственного препарата.

Очень редко на фоне применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, ассоциированной с неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — потенциально угрожающее жизни состояние, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

В период лечения необходимо контролировать функцию печени. При тяжелом нарушении функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Прием клопидогрела не рекомендуется пациентам с острым ишемическим инсультом давностью менее 7 дней (отсутствуют данные по применению в таком состоянии).

Перекрестно-реактивная гиперчувствительность. Пациенты должны быть обследованы на выявление гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (например тиклопидин, прасугрел), т.к. известно о перекрестно-реактивной гиперчувствительности между тиенопиридинами (см. «Побочное действие»). Пациенты с гиперчувствительностью к другим тиенопиридинам в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу во время терапии.

Специальная информация по вспомогательным веществам: препарат Зилт® не следует принимать пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. содержит лактозу. Препарат Зилт® содержит касторовое масло гидрогенизированное, которое может вызвать у пациентов расстройство желудка и диарею.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат Зилт® не оказывает существенное влияние на способность управлять автотранспортом или занятия другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.* В контурной ячейковой упаковке (блистер) из комбинированного материала *OPA/AL/PVC* (полиамид/фольга алюминиевая/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной, 7 или 10 шт. По 2, 4, 8 или 12 контурных упаковок (блистеров) по 7 табл. в пачке из картона. По 3 или 9 контурных упаковок (блистеров) по 10 табл. в пачке из картона.

КОММЕНТАРИЙ. В ряде исследований были получены следующие данные:

Препарат Зилт® доказал свою клиническую эквивалентность оригинальному клопидогрелу в сравнительном исследовании. В исследовании было включено 160 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST. Период наблюдения — 5 мес. По результатам исследования, не было обнаружено статистически значимых различий между препаратом Зилт® и оригинальным клопидогрелом как по терапевтической эффективности (влиянию на твердые конечные точки — рецидивы стенокардии; смерть; Q-инфаркт миокарда; реваскуляризацию посредством ЧКВ или АКШ), так и по действию на функцию тромбоцитов.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании «ЗЕВС» оценивали эффективность и безопасность препарата Зилт® в сравнении с АСК у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после АКШ. В исследование было включено 94 пациента со стабильной ИБС и исходно повышенной индуцированной агрегацией тромбоцитов. Установлено, что на 12–14-е сут и спустя 3 мес терапии препаратом Зилт® у 100% пациентов с ИБС после АКШ достигается достоверное снижение интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Также не было отмечено нежелательных сосудистых событий (острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, кардиоваскулярная смерть).

Осложнений в виде больших или малых кровотечений, гастроинтестинальных поражений, аллергических реакций на терапии препаратом Зилт® не выявлено. Таким образом, терапия препаратом Зилт® у пациентов с ИБС после АКШ оказывает благоприятный прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий.

Изучение эффективности препарата Зилт® у 34 пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в зависимости от генетических вариантов цитохрома P 4503A и тромбоцитарных рецепторов для АДФ, фибриногена и коллагена. Исследование показало, что в течение 30 дней наблюдения препарат Зилт® эффективно снижает агрегацию тромбоцитов у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, при этом только носительство Leu33Pro GPIIIa уменьшает его эффективность.

Изучение эффективности и безопасности препарата Зилт® в дозе однократного насыщения 600 мг у 100 мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) при выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА). Оценивалось влияние терапии на тромбоцитарный гемостаз и оценка коронарных осложнений и нежелательных явлений в срок до 12 мес после вмешательства. Исследование показало, что препарат Зилт® значительно снижает уровень индуцированной агрегации тромбоцитов. Случаев возникновения нежелательных явлений, в т.ч. малых и выраженных не зарегистрировано. Признаков лабораторной резистентности к препарату Зилт® не выявлено. Доказано, что комбинированная антиагрегантная терапия, включающая препарат Зилт® (с применением дозы насыщения 600 мг за 2 ч до ЧТКА и последующей терапии 75 мг/сут) и АСК (75–100 мг/сут), является эффективной для профилактики острых/подострых тромбозов стентов.

Литература

1. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А., Ефимова Е.В. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST// Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов.- 2009.- №4.

2. Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А., Филоненко И.В., Гринштейн И.Ю., Савченко А.А. Клопидогрел у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Предварительные результаты открытого, рандомизированного, сравнительного исследования ЗЕВС// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2008.- 7(6).

3. Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А., Филоненко И.В., Гринштейн И.Ю., Савченко А.А. Зилт в сравнении с АСК у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Основные результаты исследования ЗЕВС: эффективность препаратов, механизм резистентности к АСК, ближайшие и отдаленные результаты// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2009.- 8(8).

4. Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А., Столярова А.Н., Вавилова Т.В., Болдуева С.А. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST// Кардиоваскулярная терапия и профилактика».- № 1.- 2009.

5. Осиев А.Г., Мироненко С.П., Коледа Н.В., Соловьев О.Н. Влияние применения антиагрегантной терапии для профилактики тромбоза стентов при выполнении чрескожной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2010.- №6.- с. 37–39.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ибупрофен + Парацетамол (Ibuprofen + Paracetamol*)*

Синонимы

Некст®: табл. п.п.о. *(Отисифарм ПАО)*. 361

Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота (Inosine + Nicotinamide + Riboflavin + Succinic acid*)*

Синонимы

ЦИТОФЛАВИН®: р-р для в/в введ., табл. п.о. раствор./кишечн. *(ПОЛИСАН)* 628

Ипидакрин (Ipidacrine*)*

Синонимы

Нейромидин®: р-р для в/м и п/к введ., табл. *(Олайнфарм)* 358

КАВИНТОН® ФОРТЕ (CAVINTON® FORTE)

Винпоцетин* *158*

Gedeon Richter (Венгрия)

табл. 10 мг, бл. 15, пач. картон. 6

Кавинтон® форте

СОСТАВ

Таблетки ..... **1 табл.**

активное вещество:

винпоцетин ..... 10 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 2 мг; кремния диоксид коллоидный — 2,5 мг; тальк — 5 мг; лактозы моногидрат — 83 мг; крахмал кукурузный — 97,5 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки* круглые, плоские, белого или почти белого цвета с фаской, с надписью «10 mg» на одной стороне и риской на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Улучшающее мозговое кровообращение, сосудорасширяющее, нейропротективное, антиагрегационное, антигипоксическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Улучшает метаболизм головного мозга, увеличивая потребление глюкозы и кислорода тканью головного мозга. Повышает устойчивость нейронов к гипоксии, усиливая транспорт глюкозы к головному мозгу через ГЭБ, переводит процесс распада глюкозы на энергетически более экономный, аэробный путь; селективно блокирует кальцийзависимую ФДЭ; повышает уровни АМФ и цГМФ головного мозга. Повышает концентрацию АТФ и соотношение АТФ/АМФ, усиливает обмен норадреналина и серотонина в тканях головного мозга; стимулирует восходящую ветвь норадренергической системы, оказывает антиоксидантное действие. Снижает агрегацию тромбоцитов и повышенную вязкость крови; увеличивает деформирующую способность эритроцитов и блокирует утилизацию эритроцитами аденозина; способствует повышению отдачи кислорода эритроцитами. Усиливает нейропротективное действие аденозина. Увеличивает церебральный кровоток; снижает резистентность сосудов головного мозга без существенного изменения показателей системного кровообращения (АД, минутный объем, ЧСС, общая периферическая резистентность). Не только не создает эффект обкрадывания, но и усиливает

кровоснабжение, прежде всего в ишемизированных участках мозга с низкой перфузией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Быстро всасывается, T_{max} — 1 ч после приема внутрь. Всасывание происходит главным образом в проксимальных отделах ЖКТ. При прохождении через стенку кишечника не подвергается метаболизму. T_{max} в тканях — 2–4 ч после приема внутрь. Связь с белками в организме человека — 66%, биодоступность при приеме внутрь — 7%. Клиренс 66,7 л/ч превышает плазменный объем печени (50 л/ч), что свидетельствует о внепеченочном метаболизме. При повторных приемах внутрь доз 5 и 10 мг кинетика носит линейный характер. $T_{1/2}$ у человека (4,83±1,29) ч. Выводится с мочой и каловыми массами в соотношении 3:2.

ПОКАЗАНИЯ

- *неврология* — уменьшение выраженности неврологических и психических симптомов при различных формах недостаточности кровообращения головного мозга (в т.ч. состояния после ишемического инсульта, восстановительная стадия геморрагического инсульта, последствия перенесенного инсульта, транзиторная ишемическая атака, сосудистая деменция, вертебробазилярная недостаточность, атеросклероз сосудов головного мозга, посттравматическая и гипертоническая энцефалопатия);
- *офтальмология* — хронические сосудистые заболевания сосудистой оболочки и сетчатки глаза;
- лечение снижения слуха перцептивного типа, болезни Меньера, идиопатического шума в ушах.

Во избежание осложнений применять строго по назначению врача.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая фаза геморрагического инсульта;
- тяжелая форма ишемической болезни сердца;
- тяжелые аритмии и известная гиперчувствительность к винпоцетину;
- беременность;
- период лактации;
- дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Винпоцетин проникает через плацентарный барьер. При этом его концентрация в плаценте и крови плода ниже, чем в крови беременной. При больших дозах возможно плацентарное кровотечение и спонтанные аборты, вероятно в результате усиления плацентарного кровоснабжения.

В течение часа в грудное молоко проникает 0,25% принятой дозы препарата. При применении препарата необходимо прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды. Обычно суточная доза составляет 15–30 мг (по 5–10 мг 3 раза в день). Начальная суточная доза — 15 мг. Максимальная суточная доза — 30 мг. Терапевтический эффект развивается приблизительно через неделю с начала приема препарата. Для достижения полного терапевтического эффекта требуется 3 мес. При заболеваниях почек и печени препарат назначают в обычной дозе, отсутствие кумуляции позволяет проводить длительные курсы лечения. Курс лечения и дозировка определяется лечащим врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные явления на фоне применения препарата выявлялись редко.

Со стороны ССС: изменение ЭКГ (депрессия ST, удлинение интервала QT); тахикардия, экстрасистолия, однако наличие причинной связи не доказано, т.к. в естественной популяции эти симптомы наблюдаются с такой же частотой; лабильность АД, ощущение приливов.

Со стороны ЦНС: нарушения сна (бессонница, повышенная сонливость), головокружение, головная боль, общая слабость (эти симптомы могут быть проявлениями основного заболевания), повышенное потоотделение.
Со стороны системы пищеварения: сухость во рту, тошнота, изжога.
Прочие: аллергические реакции кожи.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не наблюдается при одновременном применении с пиндололом, клопамидом, глибенкламидом, дигоксином, аценокумаролом, гидрохлоротиазидом и имипрамином.
Одновременное применение препарата Кавинтон® Форте и метилдопы иногда вызывало некоторое усиление гипотензивного эффекта, поэтому при таком лечении требуется регулярный контроль АД. Несмотря на отсутствие данных, подтверждающих возможность взаимодействия, рекомендуется проявлять осторожность при одновременном назначении с препаратами центрального, противоаритмического и антикоагулянтного действия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время данные о передозировке винпоцетина ограничены.
Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Наличие синдрома пролонгированного интервала QT и прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT, требует периодического контроля ЭКГ. В случае непереносимости лактозы следует учитывать, что 1 табл. содержит 83 мг лактозы моногидрата.
Влияние препарата на способность управлять автомобилем: данных о влиянии препарата Кавинтон® Форте на способность к управлению автомобилем и рабочими механизмами нет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 10 мг.* В блистере из ПВХ и фольги алюминиевой по 15 шт. 2 или 6 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КАТАДОЛОН® (KATADOLON®)

Флупиртин*. *609*

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
флупиртина малеат. . . . . 100 мг
вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат — 212 мг; коповидон — 4 мг; магния стеарат — 3,5 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,5 мг
оболочка капсулы: желатин — 52,9704 мг; вода очищенная — 8,82 мг; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,945 мг; титана диоксид — 0,2079 мг; натрия лаурилсульфат — 0,0567 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы:* непрозрачные твердые желатиновые (тело и крышечка — красно-коричневого цвета), размер №2.
Содержимое капсул: порошок от белого до светло-желтого или серовато-желтого, или светло-зеленого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее центральное, миорелаксирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Флупиртин является представителем селективных активаторов нейрональных калиевых каналов (*Selective Neuronal Potassium Channel Opener — SNEPCO*) и относится к неопиоидным анальгетикам центрального действия.
Флупиртин активирует связанные с G-белком нейрональные K^+-каналы внутреннего выпрямления. Выход ионов K^+ вызывает стабилизацию потенциала покоя и снижение возбуди-

мости мембран нейронов. В результате наступает непрямое ингибирование рецепторов *NMDA* (N-метил-D-аспартат), поскольку блокада рецепторов *NMDA* ионами Mg^{2+} сохраняется до тех пор, пока не наступит деполяризация клеточной мембраны (непрямое антагонистическое действие на *NMDA*-рецепторы).

При терапевтически значимых концентрациях флупиртин не связывается с альфа$_1$-, альфа$_2$-, 5-HT$_1$- (5-гидрокситриптофан), 5-HT$_2$-серотониновыми, дофаминовыми, бензодиазепиновыми, опиоидными, центральными м- и н-холинорецепторами.

Такое центральное действие флупиртина приводит к реализации трех основных эффектов.

Анальгетический эффект

По причине селективного открытия потенциалзависимых K^+-каналов нейронов с сопутствующим выходом ионов K^+ потенциал покоя нейрона стабилизируется. Нейрон становится менее возбудимым.

Непрямой антагонизм флупиртина в отношении *NMDA*-рецепторов защищает нейроны от входа ионов Ca^{2+}. Таким образом, смягчается сенсибилизирующий эффект повышения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}.

Следовательно, при возбуждении нейрона происходит ингибирование передачи восходящих ноцицептивных импульсов.

Миорелаксирующий эффект

Фармакологические эффекты, описанные для анальгетического эффекта, функционально подкрепляются усилением поглощения ионов Ca^{2+} митохондриями, которое имеет место при терапевтически значимых концентрациях. Миорелаксирующее действие возникает в результате сопутствующего ингибирования передачи импульсов к моторным нейронам и соответствующих эффектов вставочных нейронов. Таким образом, этот эффект проявляется в основном в отношении локальных мышечных спазмов, а не в отношении всей мускулатуры в целом.

капс. 100 мг,
бл. 10, пач. картон. 1, 3, 5
Катадолон®

Эффект процессов хронификации

Процессыхронификации следует рассматривать как процессы нейрональной проводимости, обусловленные пластичностью функций нейронов. Посредством индукции внутриклеточных процессов эластичность функций нейронов создает условия для реализации механизмов типа взвинчивания, при которых происходит усиление ответа на каждый последующий импульс. За запуск таких изменений во многом ответственны *NMDA*-рецепторы (экспрессия генов). Непрямая блокада этих рецепторов под действием флупиртина приводит к подавлению этих эффектов. Таким образом, создаются неблагоприятные условия для клинически значимой хронизации боли, а в случае присутствовавшей ранее хронической боли — для стирания болевой памяти посредством стабилизации мембранного потенциала, что приводит к снижению болевой чувствительности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь флупиртин быстро и практически полностью (90%) всасывается в ЖКТ. До 75% принятой дозы метаболизируется в печени с образованием метаболитов М1 и М2. Активный метаболит М1 (2-амино-3-ацетамино-6-(4-фтор)-бензиламинопиридин) образуется в результате гидролиза уретановой структуры (1-я фаза реакции) и последующего ацетилирования (2-я фаза реакции) и обеспечивает в среднем 25% обезболивающей активности флупиртина. Другой метаболит — М2 — не является биологически активным, образуется в результате реакции окисления (1-я фаза) п-фторбензила с последующей конъюгацией (2-я фаза) п-фторбензойной кислоты с глицином.

Исследования по поводу того, какой изофермент преимущественно участвует в окислительном пути деструкции, не проводились. Следует ожидать, что флупиртин будет обладать лишь незначительной способностью к взаимодействию.

$T_{1/2}$ флупиртина из плазмы крови составляет около 7 ч (10 ч для основного вещества и метаболита М1), что является достаточным для обеспечения анальгетического эффекта.

Концентрация флупиртина в плазме крови пропорциональна дозе. У лиц пожилого возраста (старше 65 лет) по сравнению с молодыми пациентами наблюдается увеличение $T_{1/2}$ флупиртина (до 14 ч при однократном приеме и до 18,6 ч при приеме в течение 12 дней) и C_{max} флупиртина в плазме крови соответственно в 2–2,5 раза выше.

Большей частью выводится почками (69%): 27% — в неизмененном виде, 28% — в виде метаболита М1 (ацетил-метаболит), 12% — в виде метаболита М2 (п-фторгиппуровая кислота); 1/3 введенной дозы выводится в виде метаболитов невыясненной структуры. Небольшая часть дозы выводится из организма с желчью и калом.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение острой боли легкой и средней степени тяжести у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата;
- риск развития печеночной энцефалопатии и холестаз, т.к. может развиться энцефалопатия или усугубиться течение уже имеющейся энцефалопатии или атаксии;
- миастения *gravis* в связи с миорелаксирущим действием флупиртина;
- сопутствующие заболевания печени или алкоголизм;
- одновременное применение флупиртина с другими лекарственными препаратами, которые могут оказывать гепатотоксическое действие;
- недавно излеченный или имеющийся звон в ушах, в связи с высоким риском повышения активности печеночных ферментов;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность; гипоальбуминемия; пожилой возраст (пациенты старше 65 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Недостаточно данных о применении флупиртина при беременности. В экспериментальных исследованиях на животных флупиртин показал репродуктивную токсичность, но не тератогенность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Катадолон® нельзя применять при беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Согласно проведенным исследованиям, флупиртин в незначительном количестве проникает в грудное мо-

локо. В связи с этим Катадолон® нельзя применять в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда в приеме препарата есть крайняя необходимость. При необходимости применения препарата Катадолон® в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости (предпочтительно воды). По возможности препарат принимают, находясь в вертикальном положении.

В исключительных случаях капсулу препарата Катадолон® можно вскрыть и принять внутрь/ввести через зонд лишь содержимое капсулы. При приеме внутрь содержимого капсулы рекомендуется нейтрализовать его горький вкус приемом пищи, например банана.

Применяют по 100 мг (1 капс.) 3–4 раза в день, по возможности с равными интервалами между приемами. При выраженных болях — по 200 мг (2 капс.) 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 600 мг (6 капс.).

Дозу подбирают в зависимости от интенсивности боли и индивидуальной переносимости препарата. Следует применять минимально эффективную дозу в течение максимально короткого промежутка времени. Продолжительность лечения не должна превышать 2 нед.

Пожилые пациенты старше 65 лет: в начале лечения применяют по 100 мг (1 капс.) 2 раза в день утром и вечером.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или гипоальбуминемией: следует контролировать концентрацию креатинина в плазме крови. Максимальная суточная доза не должна превышать 300 мг (3 капс.). При необходимости применения препарата в более высокой дозе пациенты должны находиться под наблюдением врача.

Пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью: следует контролировать концентрацию креатинина в плазме крови, коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные реакции классифицированы по частоте следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто — повышение активности печеночных трансаминаз; частота неизвестна — гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны иммунной системы: нечасто — повышенная чувствительность к препарату, аллергические реакции (в отдельных случаях сопровождающиеся повышенной температурой тела, кожной сыпью, крапивницей, кожным зудом).

Со стороны обмена веществ: часто — отсутствие аппетита.

Со стороны нервной системы: часто — нарушение сна, депрессия, беспокойство/нервозность, головокружение, тремор, головная боль; нечасто — спутанное сознание.

Со стороны органа зрения: нечасто — нарушение зрения.

Со стороны ЖКТ: часто — диспепсия, тошнота, рвота, боль в области желудка, запор, боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, диарея.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — потливость.

Прочие: очень часто — усталость/слабость (у 15% больных), особенно в начале лечения.

Побочные действия в основном зависят от дозы препарата (за исклю-

чением аллергических реакций). Во многих случаях они исчезают сами по себе по мере проведения или после окончания лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает действие алкоголя, седативных средств и миорелаксантов. В связи с тем, что флупиртин связывается с белками, следует учитывать возможность взаимодействия его с другими одновременно принимаемыми ЛС (например ацетилсалициловая кислота, бензилпенициллин, дигоксин, глибенкламид, пропранолол, клонидин, варфарин и диазепам), которые могут вытесняться флупиртином из связи с белками, что может приводить к усилению их активности. Особенно этот эффект может быть выражен при одновременном приеме варфарина или диазепама с флупиртином.

При одновременном назначении флупиртина и производных кумарина рекомендуется регулярно контролировать протромбиновый индекс, чтобы своевременно скорректировать дозу кумарина. Данных о взаимодействии с другими антикоагулянтами или антиагрегантами (в т.ч. ацетилсалициловая кислота) нет. При одновременном применении флупиртина с препаратами, которые метаболизируются в печени, требуется регулярный контроль уровня печеночных ферментов. Следует избегать комбинированного применения флупиртина и ЛС, содержащих парацетамол и карбамазепин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Имеются сообщения о единичных случаях передозировки с суицидальными намерениями. При этом прием дозы 5 г флупиртина вызывал следующие симптомы: тошнота, тахикардия, состояние прострации, плаксивость, спутанность сознания, оглушенность сознания, сухость слизистой оболочки полости рта.

После рвоты или применения форсированного диуреза, приема активированного угля и введения электролитов самочувствие восстанавливалось в течение 6–12 ч. Об опасных для жизни состояниях не сообщалось.

В случае передозировки или признаках интоксикации следует иметь ввиду возможность возникновения нарушений со стороны ЦНС, а также проявления гепатотоксичности по типу усиления метаболических нарушений в печени.

Лечение: симптоматическое. Специфический антидот препарата неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Катадолон® следует применять в том случае, если лечение другими обезболивающими препаратами (например НПВС или легкие опиоидные препараты) противопоказано.

У пациентов со сниженной функцией почек следует контролировать концентрацию креатинина в плазме крови.

У пациентов старше 65 лет или с выраженными признаками почечной недостаточности или гипоальбуминемии требуется коррекция дозы.

Во время лечения препаратом Катадолон® 1 раз в неделю следует контролировать состояние функции печени, т.к. при терапии флупиртином возможно повышение активности печеночных трансаминаз, развитие гепатита и печеночной недостаточности. Если результаты исследования печени отклоняются от нормы или проявляются клинические симптомы, которые указывают на поражение печени, то следует прекратить применение препарата Катадолон®. Пациентов следует предупредить о том, что во время лечения препаратом Катадолон® необходимо обращать внимание на любые симптомы поражения печени (например отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боль в желудке, усталость, темная моча, желтуха, зуд). При прояв-

лении таких симптомов следует прекратить прием препарата Катадолон® и в срочном порядке обратиться к врачу.

При лечении флупиртином возможны ложноположительные реакции теста с диагностическими полосками на билирубин, уробилиноген и белок в моче. Аналогичная реакция возможна при количественном определении концентрации билирубина в плазме крови.

При применении препарата в высоких дозах в отдельных случаях может отмечаться окрашивание мочи в зеленый цвет, что не является клиническим признаком какой-либо патологии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении препарата Катадолон® следует воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами, в связи с тем, что у пациентов может развиться сонливость и головокружение, что может повлиять на концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций. Особо важно это помнить при одновременном употреблении алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 100 мг.* В блистере из ПВХ/алюминиевой фольги, 10 шт. 1, 3 или 5 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

NPS-RU-00013-DOK-PHARM-23072016

КАТАДОЛОН® ФОРТЕ (KATADOLON® FORTE)

Флупиртин*..... .... 609*

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия ....1 табл.

активное вещество:

флупиртина малеат.... ...400 мг

табл. пролонг. 400 мг, бл. 7, 14, пач. картон. 1

Катадолон® форте

вспомогательные вещества: метилметакрилата и этилакрилата сополимер (2:1) – 22,5 мг; тальк – 22,5 мг; кальция гидрофосфата дигидрат – 38 мг; МКЦ – 59,74 мг; кроскармеллоза натрия – 34,95 мг; гипромеллоза – 8 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) – 6,25 мг; кремния диоксид коллоидный безводный – 2,06 мг; магния стеарат – 6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* продолговатые двояковыпуклые, ровные с одной стороны и с риской на другой стороне, светло-желтого или желтого цвета со светлыми и темными вкраплениями.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее центральное, миорелаксирующее, нейропротективное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Флупиртин является представителем лекарственных препаратов – селективных активаторов нейрональных калиевых каналов (*Selective Neuronal Potassium Channel Opener – SNEPCO*) – и отно-

К

сится к ненаркотическим анальгетикам центрального действия, не вызывающим зависимости и привыкания.

Флупиртин активирует связанные с G-белком нейрональные K^+ каналы внутреннего выпрямления. Выход ионов K^+ вызывает стабилизацию потенциала покоя и снижение возбудимости мембран нейронов. В результате наступает непрямое ингибирование рецепторов *NMDA* (N-метил-D-аспартат), поскольку блокада рецепторов *NMDA* ионами Mg^{2+} сохраняется до тех пор, пока не наступит деполяризация клеточной мембраны (непрямое антагонистическое действие на *NMDA*-рецепторы).

При терапевтически значимых концентрациях флупиртин не связывается с альфа$_1$-, альфа$_2$-адренорецепторами, 5-HT$_1$ (5-гидрокситриптофан)-, 5-HT$_2$-серотониновыми, дофаминовыми, бензодиазепиновыми, опиоидными, центральными м- и н-холинорецепторами. Такое центральное действие флупиртина приводит к реализации трех основных эффектов.

Анальгетический эффект

По причине селективного открытия потенциалзависимых K^+-каналов нейронов с сопутствующим выходом ионов K^+ потенциал покоя нейрона стабилизируется. Нейрон становится менее возбудимым. Непрямой антагонизм флупиртина в отношении *NMDA*-рецепторов защищает нейроны от входа ионов Ca^{2+}. Таким образом, смягчается сенсибилизирующий эффект повышения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}. Следовательно, при возбуждении нейрона происходит ингибирование передачи восходящих ноцицептивных импульсов.

Миорелаксирующий эффект

Фармацевтические эффекты, описанные для анальгетического эффекта, функционально подкрепляются усилением поглощения ионов Ca^{2+} митохондриями, которое имеет место при терапевтически значимых концентрациях. Миорелаксирующее действие возникает в результате сопутствующего ингибирования передачи импульсов к моторным нейронам и соответствующих эффектов вставочных нейронов. Таким образом, этот эффект проявляется в основном, в отношении локальных мышечных спазмов, а не всей мускулатуры в целом.

Эффект процессов хронификации

Процессы хронификации следует рассматривать как процессы нейрональной проводимости, обусловленные пластичностью функций нейронов. Посредством индукции внутриклеточных процессов эластичность функций нейронов создает условия для реализации механизмов типа взвинчивания, при которых происходит усиление ответа на каждый последующий импульс. За запуск таких изменений во многом ответственны *NMDA*-рецепторы (экспрессия генов). Непрямая блокада этих рецепторов под действием флупиртина приводит к подавлению этих эффектов. Таким образом, создаются неблагоприятные условия для клинически значимой хронизации боли, а в случае присутствовавшей ранее хронической боли для стирания болевой памяти посредством стабилизации мембранного потенциала, что приводит к снижению болевой чувствительности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь приблизительно 90% флупиртина всасывается из ЖКТ, а после ректального введения всасывается около 70% от введенной дозы. Около 3/4 от принятой дозы флупиртина метаболизируется в печени. При метаболизме в результате гидролиза уретановой структуры (реакция фазы I) и ацетилирования полученного амина (реакция фазы II) образуется метаболит M1 (2-амино-3-ацетамино-6-(4-фтор)-бензи-

ламинопиридин). Анальгетический эффект этого метаболита составляет примерно четверть от анальгетического эффекта флупиртина, поэтому также вовлечен в терапевтический эффект флупиртина.

Другой метаболит образуется при окислительном расщеплении (реакция фазы I) остаточного фторбензила с последующим соединением (реакция фазы II) полученной фторбензойной кислоты с глицином. Этот метаболит (М2) не обладает биологической активностью.

К настоящему времени не были проведены исследования, направленные на поиск изофермента, который отвечает за окислительный (менее значимый) путь метаболизма.

Предполагается, что флупиртин обладает незначительным потенциалом лекарственного взаимодействия. Большая часть принятой дозы флупиртина (69%) выводится почками. Эта часть характеризуется следующим: 27% — в неизмененном виде, 28% — метаболит М1 (ацетиловый метаболит); 12% — метаболит М2 (пара-фторгиппуровая кислота); оставшаяся треть состоит из нескольких малочисленных метаболитов, строение которых пока не изучено. Небольшая часть дозы флупиртина выводится с мочой и калом. $T_{1/2}$ составляет около 15 ч; при приеме пищи $T_{1/2}$ сокращается. Главный метаболит выводится несколько медленнее ($T_{1/2}$ около 20 и 16 ч соответственно). После приема флупиртина в дозах от 50 до 300 мг его концентрации в плазме крови имеют дозозависимые характеристики. У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) после многократного приема препарата Катадолон® форте по 1 табл. пролонгированного действия в день в течение 7 дней на фоне повышенных значений распределения наблюдалось повышение AUC_{0-24}: 22,9 мкг/мл·ч по сравнению с 16,8 мкг/мл·ч для контрольной группы, состоящей из более молодых пациентов; кроме того, у пациентов старшего возраста наблюдалось удлинение $T_{1/2}$ (23,72 ч по сравнению с 15,94 ч). Кроме того, у пациентов с нарушением функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин), по сравнению с пациентами контрольной группы, наблюдалось повышение AUC_{0-24}: 23,11 мкг/мл·ч по сравнению с 16,8 мкг/мл·ч, а также удлинение $T_{1/2}$ (20,01 ч по сравнению с 15,94 ч).

Фармакокинетика препарата Катадолон® форте обусловлена особенностями его лекарственной формы: быстро высвобождающаяся фракция флупиртина (100 мг) и медленно высвобождающаяся фракция флупиртина (300 мг). При однократном применении препарата C_{max} флупиртина 0,8 мкг/мл (0,4–1,5 мкг/мл) достигалась через 2,4 ч, а при многократном введении (по 400 мг ежедневно в течение 7 дней) — через 1,9 ч, причем C_{max} составляла 1 мкг/мл (0,6–2,4 мкг/мл). Под воздействием пищи происходит небольшое повышение всасывания ($AUC_{0-\infty}$ 14,1 мкг/мл·ч по сравнению с 10,7 мкг/мл·ч), а также повышение C_{max} (1 мкг/мл по сравнению с 0,8 мкг/мл), причем T_{max} увеличивалось (3,2 по сравнению с 2,4 ч).

ПОКАЗАНИЯ. Лечение острой боли легкой и средней степени тяжести у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата;
- риск развития печеночной энцефалопатии и холестаз, т.к. может развиться энцефалопатия или усугубиться течение уже имеющейся энцефалопатии или атаксии;
- миастения *gravis* в связи с миорелаксирующим действием флупиртина;
- сопутствующие заболевания печени или алкоголизм;

- одновременное применение флупиртина с другими лекарственными препаратами, которые могут оказывать гепатотоксическое действие;
- недавно излеченный или имеющийся звон в ушах, в связи с высоким риском повышения активности печеночных ферментов;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность; гипоальбуминемия; пожилой возраст (пациенты старше 65 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Недостаточно данных о применении флупиртина при беременности. В экспериментальных исследованиях на животных флупиртин показал репродуктивную токсичность, но не тератогенность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Катадолон® форте нельзя применять при беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Согласно проведенным исследованиям, флупиртин в незначительном количестве проникает в грудное молоко. В связи с этим Катадолон® форте нельзя применять в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда в приеме препарата есть крайняя необходимость. При необходимости применения препарата Катадолон® форте в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, не разжевывая таблетку и запивая достаточным количеством жидкости (предпочтительно воды).

По 400 мг (1 табл.) 1 раз в день для уменьшения боли в течение максимально короткого промежутка времени. Эта доза является суммарной суточной дозой. Если такая доза не может оказать достаточный обезболивающий эффект, можно принять капсулы Катадолон® с большей суточной дозой.

Дозу подбирают в зависимости от интенсивности боли и индивидуальной переносимости препарата. Следует применять минимально эффективную дозу в течение максимально короткого промежутка времени. Продолжительность лечения не должна превышать 2 нед.

Пожилые пациенты старше 65 лет: начальная доза — 200 мг (1/2 табл.) 1 раз в день. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 400 мг (1 табл.) 1 раз в день. Максимальная суточная доза — 400 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью: следует контролировать концентрацию креатинина в плазме крови. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. При тяжелой почечной недостаточности начальная доза — 200 мг (1/2 табл.) 1 раз в день. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 400 мг (1 табл.) 1 раз в день. При необходимости применения препарата в более высокой дозе такие пациенты должны находиться под наблюдением врача.

Пациенты с гипоальбуминемией: нет данных по эффективности и безопасности применения препарата Катадолон® форте, таблетки пролонгированного действия, 400 мг, у пациентов с гипоальбуминемией. У пациентов с гипоальбуминемией следует применять препарат Катадолон®, капсулы, 100 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные реакции классифицированы по частоте следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто — повышение активности печеночных трансаминаз; частота неизвестна — гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны иммунной системы: нечасто — повышенная чувствительность к препарату, аллергические реакции (в отдельных случаях сопровождающиеся повышенной температурой тела, кожной сыпью, крапивницей, кожным зудом).

Со стороны обмена веществ: часто — отсутствие аппетита.

Со стороны нервной системы: часто — нарушение сна, депрессия, беспокойство/нервозность, головокружение, тремор, головная боль; нечасто — спутанное сознание.

Со стороны органа зрения: нечасто — нарушение зрения.

Со стороны ЖКТ: часто — диспепсия, тошнота, рвота, боль в области желудка, запор, боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, диарея.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — потливость.

Прочие: очень часто — усталость/слабость (у 15% больных), особенно в начале лечения.

Побочные действия в основном зависят от дозы препарата (за исключением аллергических реакций). Во многих случаях они исчезают сами по себе по мере проведения или после окончания лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает действие алкоголя, седативных средств и миорелаксантов.

В связи с тем, что флупиртин имеет высокую степень связи с белками, он может изменять степень связывания с белками других одновременно применяемых препаратов. В результате исследования *in vitro* взаимодействия флупиртина с варфарином, диазепамом, ацетилсалициловой кислотой, бензилпенициллином, дигоксином, глибенкламидом, пропранололом, клонидином, было выявлено, что только верапамил и диазепам вытесняются флупиртином из связи с белками плазмы, что может приводить к усилению их активности.

При одновременном применении флупиртина и непрямых антикоагулянтов — производных кумарина (варфарин) рекомендуется регулярный контроль ПВ для того, чтобы своевременно скорректировать дозу непрямых антикоагулянтов. Данных о взаимодействии с другими антикоагулянтными и антиагрегантными средствами нет (в т.ч. ацетилсалициловая кислота).

При одновременном применении флупиртина с препаратами, которые метаболизируются в печени, требуется регулярный контроль активности печеночных ферментов. Следует избегать комбинированного применения флупиртина и ЛС, содержащих парацетамол и карбамазепин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Имеются сообщения о единичных случаях передозировки с суицидальными намерениями. При этом прием дозы 5 г флупиртина вызывал следующие симптомы: тошнота, тахикардия, состояние прострации, плаксивость, спутанность сознания, оглушенность сознания, сухость слизистой оболочки полости рта.

После индукции рвоты или применения форсированногодиуреза, приема активированного угля и введения электролитов самочувствие восстанавливалось в течение 6–12 ч. Об опасных для жизни состояниях не сообщалось.

В случае передозировки или признаках интоксикации следует иметь ввиду возможность возникновения нарушений со стороны ЦНС, а также проявления гепатотоксичности по типу усиления метаболических нарушений в печени.

Лечение: симптоматическое. Специфический антидот препарата неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Катадолон® форте следует применять в том случае, если лечение другими обезболивающими препаратами (например НПВС или легкие опиоидные препараты) противопоказано.

У пациентов со сниженной функцией почек следует контролировать концентрацию креатинина в плазме крови.

У пациентов старше 65 лет или с выраженными признаками почечной недостаточности требуется коррекция дозы.

Во время лечения препаратом Катадолон® форте 1 раз в неделю следует контролировать состояние функции печени, т.к. при терапии флупиртином возможно повышение активности печеночных трансаминаз, развитие гепатита и печеночной недостаточности. Если результаты исследования печени отклоняются от нормы или проявляются клинические симптомы, которые указывают на поражение печени, то следует прекратить применение препарата Катадолон® форте. Пациентов следует предупредить о том, что во время лечения препаратом Катадолон® форте необходимо обращать внимание на любые симптомы поражения печени (например отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боль в желудке, усталость, темная моча, желтуха, зуд). При проявлении таких симптомов следует прекратить прием препарата Катадолон® форте и в срочном порядке обратиться к врачу.

При лечении флупиртином возможны ложноположительные реакции теста с диагностическими полосками на билирубин, уробилиноген и белок в моче. Аналогичная реакция возможна при количественном определении концентрации билирубина в плазме крови.

При применении препарата в высоких дозах в отдельных случаях может отмечаться окрашивание мочи в зеленый цвет, что не является клиническим признаком какой-либо патологии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении препарата Катадолон® форте следует воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами, в связи с тем, что у пациентов может развиться сонливость и головокружение, что может повлиять на концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций. Особо важно это помнить при одновременном употреблении алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки пролонгированного действия, 400 мг.* В блистере из ПВХ/алюминиевой фольги, 7 шт. 1 блистер в картонной пачке.

В блистере из ПВХ/алюминиевой фольги, 10 шт. 2 блистера в картонной пачке.

В блистере из ПВХ/алюминиевой фольги, 14 шт. 1, 3 или 6 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

NPS-RU-00013-DOK-PHARM-23072016

Клопидогрел (Clopidogrel*)*

Синонимы

Зилт®: табл. п.п.о. *(KRKA)*. 223
ЭГИТРОМБ®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 660

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 мускулатуры, улучшается проведение нервных импульсов.

Кокарбоксилаза — кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамина (витамин B_1). 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 B_{12}) 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 B_{12} приводит к нарушению пролиферации быстроделящихся 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.

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Трифосаденин.* 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 абсорбируется 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. C_{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 растворителю;
- сердечно-сосудистые заболевания: острый инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тяжелые формы брадиаритмий, AV 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 заболевания 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 за-

болевания. 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 одновременного применения цианокобаламина с хлорамфениколом. Аминогликозиды, салицилаты, противоэпилептические ЛС, колхицин, препараты калия снижают абсорбцию цианокобаламина.

При совместном применении препаратов, содержащих трифосаденин, с дипиридамолом усиливается действие дипиридамола, в частности вазодилатирующее. Дипиридамол усиливает эффект трифосаденина.

Проявляется некоторый антагонизм при совместном применении препарата с производными пурина (кофеин, теофиллин).

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, AV 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;
- цианокобаламин (после парентерального введения высокой дозы) — экзематозные 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 длительном 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.

КОМБИЛИПЕН (COMBILIPEN)

Фармстандарт ОАО (Россия)

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

р-р для в/м введ., амп. темн. стекл. 2 мл [с нож. амп.], уп. контурн. яч. 5, 10, пач. картон. 1
Комбилипен®

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 B_1) — участвует в проведении нервного импульса.

Пиридоксина гидрохлорид (витамин B_6) — 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 B_{12}) — 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 B_1 полностью распадается в растворах, содержащих сульфиты, несовместим с окисляющими и редуцирующими веществами: хлоридом ртути, йодидом, карбонатом, ацетатом, таниновой кислотой, железо-аммонийцитратом, а также фенобарбиталом натрия, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой и метабисульфитом.

Леводопа снижает эффект терапевтических доз витамина B_6.

Витамин B_{12} 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.

КОМБИЛИПЕН ТАБС

Фармстандарт ОАО (Россия)

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; сахароза — 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 B_1) — участвует в проведении нервного импульса.

Пиридоксина гидрохлорид (витамин B_6) — участвует в обмене белков, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения,

табл. п.п.о.,
уп. контурн. яч. 15, пач. картон. 2, 4
Комбилипен® табс

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 B_{12}) — 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, 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;
- детский возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Комбилипен® табс содержит 100 мг витамина B_6, 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 B_6.

Витамин B_{12} 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.

КОНВАЛИС (CONVALIS)

Габапентин* **163**

Фармстандарт ОАО (Россия)

капс. 300 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 5
Конвалис®

СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
габапентин . . . . . 0,3 г
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 0,066 г; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 0,03 г; тальк — 0,003 г; магния стеарат — 0,001 г
капсула твердая желатиновая: титана диоксид — 2%; краситель железа оксид желтый — 0,6286%; желатин — до 100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы:* №0, желтого цвета.
Содержимое капсул — аморфный или кристаллический порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоэпилептическое, анальгезирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Габапентин по строению сходен с нейротрансмиттером ГАМК, однако механизм его действия отличается от такового некоторых других препаратов, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами, включая вальпроевую кислоту, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы; ингибиторы захвата ГАМК, агонисты ГАМК и пролекарственные формы ГАМК: он не обладает ГАМКергическими свойствами и не влияет на захват и метаболизм ГАМК. Предварительные исследования свидетельствуют о том, что габапентин связывается с α_2-δ-субъединицей потенциалозависимых кальциевых каналов и подавляет поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли. Другими механизмами, участвующими в действии габапентина при нейропатической боли, являются: уменьшение глутаматозависимой гибели нейронов, увеличение синтеза ГАМК, подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы. Габапентин в клинически значимых концентрациях не связывается с другими рецепторами, включая рецепторы $ГАМК_A$, $ГАМК_B$, бензодиазепиновые, глутамата, глицина или N-метил-d-аспартата. В отличие от фенитоина и карбамазепина габапентин не взаимодействует с натриевыми каналами *in vitro*. Габапентин частично ослаблял эффекты агониста глутаматных рецепторов N-метил-d-аспартата в некоторых тестах *in vitro*, но только в концентрации более 100 мкмоль/л, которая не достигается *in vivo*. Габапентин несколько уменьшает выброс моноаминовых нейротрансмиттеров *in vitro*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность габапентина не пропорциональна дозе — при увеличении дозы она снижается. После приема внутрь T_{max} габапентина в плазме — 2–3 ч. Абсолютная биодоступность габапентина в капсулах составляет около 60%. Пища, в т.ч. с большим содержанием жиров, не оказывает влияние на фармакокинетику. $T_{1/2}$ из плазмы не зависит от дозы и составляет в среднем 5–7 ч. Фармакокинетика не меняется при повторном применении; C_{ss} в плазме можно предсказать на основании результатов однократного приема препарата. Габапентин практически не связывается с белками плазмы (менее 3%) и имеет V_d 57,7 л. Выводится исключительно почками в неизмененном виде, метаболизму не подвергается. Препарат не индуцирует окислительные ферменты печени со смешанной функцией, участвующие в метаболизме ЛС. Клиренс габапентина из плазмы снижается у пожилых людей и больных с нарушенной функцией почек. Константа скорости выведения, клиренс из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина. Габапентин удаляется из плазмы при гемодиализе. Больным с нарушенной функцией почек и пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется коррекция дозы (см. «Способ применения и дозы»).

ПОКАЗАНИЯ

- эпилепсия (у взрослых и детей старше 12 лет — в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии для лечения парциальных эпилептических приступов, в т.ч. протекающих с вторичной генерализацией);
- лечение нейропатической боли у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ЛС и/или его компонентам;
- острый панкреатит;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст (до 12 лет).

С осторожностью: почечная недостаточность (см. «Способ применения и дозы»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствуют достаточные данные о применении габапентина у беременных женщин. Не следует применять препарат во время беременности, если потенциальная польза для матери не превосходит возможный риск для плода.

Препарат проникает в грудное молоко, влияние на детей при грудном вскармливании неизвестно, поэтому во время кормления грудью применять препарат следует только в тех случаях, если потенциальная польза для матери от приема препарата явно превышает потенциальный риск для младенца.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая необходимым количеством жидкости.

Монотерапия и использование препарата Конвалис® в качестве вспомогательного средства для лечения парциальных эпилептических приступов у детей старше 12 лет и взрослых. Лечение начинают с дозы 300 мг 1 раз в сутки и постепенно увеличивают до 900 мг/сут (первый день — 300 мг 1 раз в сутки, второй — по 300 мг 2 раза в сутки, третий — по 300 мг 3 раза в сутки). В последующем доза может быть увеличена. Обычно доза препарата Конвалис® составляет 900–1200 мг/сут. Максимальная доза — 3600 мг/сут, разделенная на три равных приема через 8 ч. Максимальный интервал между приемом доз препарата не должен превышать 12 ч во избежание возобновления судорог.

Нейропатическая боль у взрослых. Лечение начинают с дозы 300 мг в пер-

вый день, 600 мг (по 300 мг 2 раза) — на второй день, 900 мг (по 300 мг 3 раза) — на третий день. При наличии интенсивной боли Конвалис® может быть назначен с первого дня по 300 мг 3 раза в сутки. В зависимости от эффекта, доза может быть постепенно увеличена, но не более 3600 мг/сут.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушенной функцией почек суточная доза препарата составляет: при Cl креатинина 50–79 мл/мин — 600–1800 мг/сут, 30–49 мл/мин — 300–900 мг/сут, 15–29 мл/мин — 300–600 мг/сут, менее 15 мл/мин — 300 мг через день или ежедневно. У больных, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата Конвалис® составляет 300 мг. Дополнительная постгемодиализная доза составляет 300 мг после каждого 4-часового сеанса гемодиализа. В дни, когда диализ не проводится, Конвалис® не применяют.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Лечение нейропатической боли*

Со стороны ЖКТ: запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе.

Со стороны нервной системы: нарушение походки, амнезия, атаксия, спутанность сознания, головокружение, гипестезия, сонливость, нарушение мышления, тремор.

Со стороны дыхательной системы: одышка, фарингит.

Со стороны кожных покровов: кожная сыпь.

Со стороны органов чувств: амблиопия.

Прочие: астенический синдром, гриппоподобный синдром, головная боль, инфекционные заболевания, боль различной локализации, периферические отеки, повышение массы тела.

Лечение парциальных судорог

Со стороны ССС: симптомы вазодилатации, повышение или понижение АД.

Со стороны ЖКТ: метеоризм, анорексия, гингивит, боль в животе, запор, заболевание зубов, диарея, диспепсия, увеличение аппетита, сухость во рту или глотке, тошнота, рвота.

Со стороны системы крови, лимфатической системы: пурпура (чаще всего в виде кровоподтеков, возникающих при физической травме), лейкопения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, боль в спине, повышенная ломкость костей, миалгия.

Со стороны нервной системы: головокружение, гиперкинезы; усиление, ослабление или отсутствие сухожильных рефлексов, парестезия, беспокойство, враждебность, амнезия, атаксия, спутанность сознания, нарушение координации движений, депрессия, дизартрия, эмоциональная лабильность, бессонница, нистагм, сонливость, нарушение мышления, тремор, фибрилляция мышц.

Со стороны дыхательной системы: пневмония, кашель, фарингит, ринит.

Со стороны кожных покровов: акне, зуд кожи, кожная сыпь.

Со стороны мочеполовой системы: инфекция мочевых путей, импотенция.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, амблиопия, диплопия.

Прочие: астенический синдром, отек лица, утомление, лихорадка, головная боль, вирусная инфекция, периферические отеки, повышение массы тела.

При сравнении переносимости препарата в дозах 300 и 3600 мг/сут, отмечена дозозависимость таких явлений, как головокружение, атаксия, сонливость, парестезия и нистагм.

Пострегистрационный опыт применения

Возможные случаи внезапной необъяснимой смерти не связаны с лечением габапентином.

В процессе лечения габапентином могут наблюдаться следующие нежелательные явления: различные аллергические реакции, острая почечная недостаточность, нарушение функции печени, поджелудочной железы, уве-

личение в объеме молочных желез, гинекомастия, галлюцинации, двигательные расстройства (миоклонус, дискинезия, дистония), сердцебиение, тромбоцитопения, шум в ушах, расстройства мочеиспускания.

После резкой отмены терапии габапентином наиболее часто отмечались следующие побочные эффекты: беспокойство, бессонница, тошнота, боли различной локализации и потливость.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При совместном приеме габапентина и морфина, когда морфин принимался за 2 ч до приема габапентина, наблюдалось увеличение среднего значения AUC габапентина на 44% по сравнению с монотерапией габапентином, что ассоциировалось с повышением болевого порога (холодовый прессорный тест). Клиническое значение этого изменения не установлено, фармакокинетические характеристики морфина при этом не менялись.

Побочные эффекты морфина при совместном приеме с габапентином не отличались от таковых при приеме морфина с плацебо.

Взаимодействие между габапентином и фенобарбиталом, фенитоином, вальпроевой кислотой, карбамазепином не обнаружено. Фармакокинетика габапентина в равновесном состоянии одинакова у здоровых людей и пациентов, получающих другие противосудорожные средства.

Одновременное применение габапентина с пероральными контрацептивами, содержащими норэтистерон и/или этинилэстрадиол, не сопровождалось изменениями фармакокинетики обоих компонентов.

Антацидные препараты, содержащие алюминий или магний, снижают биодоступность габапентина примерно на 20%. В связи с этим препарат следует принимать не ранее чем через 2 ч после приема антацидов.

Циметидин незначительно снижает почечную экскрецию габапентина.

Алкоголь и средства, действующие на ЦНС, могут усиливать побочные эффекты габапентина со стороны ЦНС.

При совместном назначении напроксена с габапентином увеличивается абсорбция последнего, при этом габапентин не влияет на фармакокинетические параметры напроксена.

Совместное назначение габапентина с гидрокодоном приводит к уменьшению фармакокинетических параметров (C_{max} и AUC) гидрокодона и увеличению (AUC) габапентина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При однократном приеме 49 г габапентина наблюдались: головокружение, диплопия, нарушение речи, сонливость, дизартрия, диарея, которые полностью исчезали при проведении симптоматической терапии. Больным с тяжелой почечной недостаточностью может быть показан гемодиализ.

Летальная доза габапентина при приеме внутрь установлена у мышей и крыс, получавших препарат в дозах 8000 мг/кг. Признаки острой токсичности у животных включали в себя атаксию, затрудненное дыхание, птоз, гипоактивность или возбуждение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При анализе мочи на общий белок с применением тест-системы *Ames N-Multistix SG*® возможен ложноположительный результат. Необходимо подтвердить полученный результат с помощью другого метода анализа.

У больных сахарным диабетом иногда возникает необходимость в изменении дозы гипогликемических препаратов.

При появлении признаков острого панкреатита лечение препаратом необходимо прекратить.

Отменять препарат или заменять его альтернативным средством следует постепенно, как минимум в течение недели. Резкое прекращение терапии противосудорожными средствами у больных с парциальными судорогами может спровоцировать развитие судорог (см. «Способ применения и дозы»).

Возможен повышенный риск возникновения суицидов и суицидальных мыслей. С целью раннего выявления нарушений поведения, которые могут быть предвестниками суицидальных мыслей и поступков, рекомендуется контролировать психическое состояние больных.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения необходимо воздерживаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 300 мг.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, 10 шт. 3 или 5 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОПЛАВИКС® (COPLAVIX)

Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел* *74*

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

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активные вещества:

клопидогрела гидросульфат в форме II .... 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75 мг)

ацетилсалициловая кислота..... ... 100 мг

вспомогательные вещества

ядро: маннитол — 68,925 мг; макрогол 6000 — 34 мг; МКЦ — 144,764 мг; гипролоза низкозамещенная — 19,567 мг; касторовое масло гидрогенизированное — 3,3 мг; стеариновая кислота — 1,161 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,631 мг; крахмал кукурузный — 11,111 мг

оболочка пленочная: Opadry® розовый (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (Е171), триацетин, краситель железа оксид красный (Е172) — 20 мг; воск карнаубский — следы

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой:* овальные двояковыпуклые светло-розового цвета, с гравировкой «С75» на одной стороне и «А100» на другой стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиагрегационное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Клопидогрел* представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, за счет того, что блокирует активацию тромбоцитов высвобождаемым АДФ. В связи с необратимостью связи клопидогрела с АДФ-рецепторами тромбоцитов тромбоциты остаются невосприимчивыми к

стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7–10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

В связи с тем, что образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно достаточное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3–7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

Ацетилсалициловая кислота (АСК) обладает отличающимся от эффекта клопидогрела и дополняющим его механизмом антиагрегантного действия. АСК подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования ЦОГ-1, вследствие этого уменьшения образования тромбоксана A_2, являющегося индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Этот эффект сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцитов.

АСК не изменяет ингибирующий эффект клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, в то время как клопидогрел усиливает воздействие ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

табл. п.п.о. 100 мг + 75 мг, бл. 10, пач. картон. 10 или бл. 14, пач. картон. 2

Коплавикс®

Оба активных вещества в монотерапии и при одновременном применении способны предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

Клиническое исследование *ACTIVE-A* показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приемом только одной АСК) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне сосудов ЦНС или смерти от сосудистых причин, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.

Преимущество приема клопидогрела в сочетании с АСК по сравнению с приемом АСК в сочетании с плацебо выявлялось рано и сохранялось на протяжении всего периода исследования (до 5 лет). Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, было в основном обусловлено бóльшим уменьшением частоты инсультов.

Риск развития инсульта любой степени тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне сосудов ЦНС или смерти от сосудистых причин. Кроме этого, применение клопидогрела в сочетании с АСК уменьшало общее количество дней госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Клопидогрел. При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается в кишечнике.

Средние C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2,2–2,5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после его однократного приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела почками, его абсорбция составляет примерно 50%.

АСК. После всасывания АСК подвергается гидролизу с образованием салициловой кислоты, C_{max} которой в плазме крови достигаются через 1 ч после приема АСК. Благодаря быстрому гидролизу, через 1,5–3 ч после приема внутрь препарата Коплавикс® АСК в плазме крови практически не определяется.

Распределение

Клопидогрел. In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (на 98 и 94% соответственно), и данная связь *in vitro* является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

АСК

АСК слабо связывается с белками плазмы крови и имеет небольшой V_d (10 л). Ее метаболит — салициловая кислота — хорошо связывается с белками плазмы крови, но ее связь с белками плазмы крови зависит от ее концентрации в плазме крови (нелинейная связь). При низких концентрациях (<100 мкг/мл) около 90% салициловой кислоты связывается с альбумином плазмы крови. Салициловая кислота хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, включая ЦНС, грудное молоко и ткани плода.

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизируется по двум метаболическим путям. Первый путь — метаболизм осуществляется с помощью ферментов (эстераз), что приводит к гидролизу с образованием неактивного метаболита — производного карбоксильной кислоты (составляет 85% от циркулирующих в системном кровотоке метаболитов); второй путь — метаболизм с помощью нескольких изоферментов системы цитохрома Р450. При этом вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом.

Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела — тиольного производного клопидогрела. *In vitro* этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов CYP2C19,

CYP1A2, CYP3A4 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов.

После приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг C_{max} активного метаболита в 2 раза превышает таковую после приема в течение 4 дней поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг, при этом его C_{max} составляет приблизительно 30–60 мин после приема клопидогрела.

АСК при приеме в сочетании с клопидогрелом быстро подвергается гидролизу в плазме крови до салициловой кислоты с $T_{1/2}$, составляющим 0,3–0,4 ч для доз АСК 75–100 мг. Салициловая кислота главным образом подвергается конъюгации в печени с образованием салицилуровой кислоты, фенольного глюкуронида и ацильного глюкуронида, а также большого количества второстепенных метаболитов.

Выведение

Клопидогрел. В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}С-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% — через кишечник. После однократного приема внутрь дозы 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного и курсового приема клопидогрела $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

АСК. При приеме препарата Коплавикс® салициловая кислота имеет $T_{1/2}$ из плазмы крови, приблизительно составляющий 2 ч. Метаболизм салицилата является насыщаемым, и общий клиренс снижается при более высоких сывороточных концентрациях вследствие ограниченной способности печени к образованию салицилуровой кислоты и фенольного глюкуронида. После приема токсических доз АСК (10–20 г) плазменный $T_{1/2}$ может увеличиваться до 20 ч. При высоких дозах АСК элиминация салициловой кислоты соответствует кинетике нулевого порядка (т.е. скорость элиминации зависит от концентрации в плазме крови) с $T_{1/2}$, составляющим 6 ч или больше. Почечная экскреция неизмененного активного вещества зависит от pH мочи. При повышении pH более 6,5 почечный клиренс свободного салицилата увеличивается с <5 до >80%. После приема терапевтических доз в моче обнаруживается приблизительно 10% принятой дозы в виде салициловой кислоты, 75% принятой дозы в виде салицилуровой кислоты, 10% принятой дозы — в виде фенольных глюкуронидов и 5% принятой дозы — в виде ацильных глюкуронидов.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит — 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела при исследовании агрегации тромбоцитов *ex vivo* (*in vitro* исследование агрегации тромбоцитов в крови, взятой у пациента, принимавшего клопидогрел внутрь, т.е. после метаболизма клопидогрела в организме) варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19.

Аллель гена изофермента CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной рас (99%). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не

ограничиваются аллелями генов изоферментов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент с низкой активностью изофермента CYP2C19 будет иметь два указанных выше аллеля гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости в общих популяциях людей с фенотипом с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют: у европеоидов — 2%, негроидов — 4% и китайцев — 14%. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты.

По данным перекрестного исследования (40 здоровых добровольцев) и мета-анализа шести исследований (335 здоровых добровольцев, принимавших клопидогрел), в которые входили здоровые добровольцы с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) (индуцированной АДФ) у здоровых добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У здоровых добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась по сравнению со здоровыми добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 принимали клопидогрел по схеме: 600 мг — нагрузочная доза/150 мг — поддерживающая доза (600/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме клопидогрела по схеме: 300/75 мг. Кроме этого, ИАТ было подобно таковому в группах пациентов, получающих клопидогрел с более высокой интенсивностью метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, принимавших клопидогрел по схеме: 300/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен. Это связано с тем, что проведенные до настоящего времени клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

Пациенты пожилого возраста. У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекция дозы для лиц пожилого возраста.

Дети и подростки. Данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек. После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (Cl креатинина — от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (25%) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, принимавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

Пациенты с нарушением функции печени. После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг пациентами с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев.

Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Этническая принадлежность. Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отлична у представителей различных этнических групп. Имеются ограниченные литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы для оценки клинического значения влияния генотипов изофермента CYP2C19 на клинические исходы. На основании фармакокинетики и особенностей метаболизма обоих активных веществ препарата Коплавикс®, между ними не ожидаются клинически значимые фармакокинетические взаимодействия.

ПОКАЗАНИЯ. Этот комбинированный препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и АСК (см. «Способ применения и дозы»).

Предотвращение атеротромботических осложнений:

- взрослые пациенты с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;

- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса.

Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательная аритмия):

- взрослые пациенты с фибрилляцией предсердий (мерцательная аритмия), которые имеют как минимум 1 фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин) — из-за содержания в составе препарата АСК);
- острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других НПВП; синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП (из-за содержания в составе препарата АСК);
- мастоцитоз, при котором применение АСК может вызвать тяжелые реакции гиперчувствительности, включая развитие шока, с гиперемией кожных покровов, снижением АД, тахикардией и рвотой (из-за содержания в составе препарата АСК);
- редкие наследственные нарушения переносимости галактозы с дефицитом лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- беременность;
- период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью: умеренная печеночная недостаточность (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), при которой возможна предрасположенность к кровотечениям (ограниченный клиниче-

ский опыт применения); почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (Cl креатинина 60–30 мл/мин) (ограниченный клинический опыт применения); травмы, хирургические вмешательства, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства (см. «Особые указания»); заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно внутриглазных или желудочно-кишечных (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, симптомы нарушений со стороны верхних отделов ЖКТ); недавно перенесенное преходящее нарушение мозгового кровообращения или ишемический инсульт (см. «Особые указания»); одновременное применение НПВП, в т.ч., селективных ингибиторов ЦОГ-2 (см. «Взаимодействие»); одновременное применение варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и тромболитических препаратов (см. «Взаимодействие» и «Особые указания»); бронхиальная астма и аллергия в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на АСК); подагра, гиперурикемия (АСК, в т.ч. и в низких дозах, повышает концентрацию мочевой кислоты в крови); пациенты с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2D9 (см. «Фармакокинетика», подраздел *Фармакогенетика*, «Способ применения и дозы», «Особые указания»); пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за риска развития гемолиза) (см. «Побочные действия», «Особые указания»); одновременное применение метотрексата в дозе более 20 мг/нед (см. «Взаимодействие»); наличие указаний в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел) (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций, см. «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК, он противопоказан в III триместре беременности. Исследования на животных не выявили у клопидогрела ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.

Однако достаточных по объему и контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. У АСК было установлено наличие тератогенного действия, хотя в клинических исследованиях было установлено, что дозы АСК до 100 мг/сут, ограниченно применяемые в акушерстве и требующие специализированного мониторинга, показали себя безопасными.

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить, т.к. установлено, что АСК выделяется в грудное молоко, а исследования на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты также экскретируются в молоко лактирующих крыс. Выделяется или нет клопидогрел в женское грудное молоко, неизвестно.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, 1 раз в сутки, вне зависимости от приема пищи.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Острый коронарный синдром (ОКС). Лечение начинают как можно раньше после появления симптомов. Прием

препарата Коплавикс® начинают после приема однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно клопидогрел — в дозе 300 мг и АСК — в дозах 75–325 мг/сут, а при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST — в сочетании с тромболитиками или без них. Поскольку применение более высоких доз АСК связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг. При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3-му мес лечения. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 мес. У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST лечение следует продолжать не менее 4 нед.

Фибрилляция предсердий. Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки, после начала лечения клопидогрелом в дозе 75 мг и АСК в дозе 100 мг в виде отдельных препаратов.

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз клопидогрела (600 мг — нагрузочная доза, затем — 150 мг 1 раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела (см. «Фармакокинетика»). Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Дети. Безопасность и эффективность у детей до настоящего времени не установлена.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Терапевтический опыт применения препарата ограничен применением у пациентов с умеренно выраженными заболеваниями печени, которые могут иметь склонность к развитию геморрагического диатеза. Поэтому при применении препарата Коплавикс® у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Пациенты с почечной недостаточностью. Имеется ограниченный терапевтический опыт применения препарата у пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью. Поэтому при применении препарата Коплавикс® у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Безопасность клопидогрела в клинических исследованиях была изучена более чем у 44000 пациентов, в т.ч. более чем у 12000 пациентов, принимавших его в течение года или более, и у 30000 пациентов, принимавших одновременно клопидогрел и АСК; в клиническом исследовании *CURE* безопасность клопидогрела в сочетании с АСК была оценена у более 6200 пациентов, принимавших их в течение 1 года и более.

Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты (НЭ), наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях:

CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и *ACTIVE A* и при постмаркетинговом применении комбинации клопидогрел + АСК, клопидогрела в монотерапии и АСК в монотерапии.

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто >10%; часто >1 и <10%; нечасто >0,1 и <1%; редко >0,01 и <0,1%; очень редко <0,01%; частота неизвестна — определить частоту возникновения НЭ по имеющимся данным не представляется возможным.

Условные обозначения. [1]НЭ, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и АСК. [2]НЭ, которые наблюдались при применении клопидогрела. [3]НЭ, которые наблюдались при применении АСК.

Геморрагические нежелательные явления (пурпура/кровоподтеки; носовые кровотечения; гематурия; кровоизлияния в ткани кожи, кости и мышцы; гематомы; кровоизлияния в полость суставов (гемартрозы), конъюнктиву, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза; кровотечения из дыхательных путей, кровохарканье; кровотечения из операционной раны; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты); кровотечения из ЖКТ, забрюшинные кровоизлияния и др.) Кровотечения и кровоизлияния были наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата, главным образом они возникали в течение 1-го мес лечения: часто — большие кровотечения[1] (угрожающие жизни кровотечения, требующие переливания 4 и более единиц крови; другие большие кровотечения, требующие переливания 2–3 единиц крови; не угрожающие жизни большие кровотечения (по данным исследования *COMMIT* частота развития больших нецеребральных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний была «нечасто»)[1]; малые кровотечения (по данным исследования *ACTIVE-A* частота развития малых кровотечений была «очень часто»)[1], кровотечения в месте пункции сосудов[1,2]; кровоподтеки[2]; гематомы[2]. Частота больших кровотечений при применении комбинации клопидогрел + АСК зависела от дозы АСК (<100 мг — 2,6%; 100–200 мг — 3,5%, >200 мг — 4,9%), так же, как и их частота при применении одной АСК (<100 мг — 2%, 100–200 мг — 2,3%, >200 мг — 4%). У пациентов, прекративших лечение более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащение случаев больших кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4,4% — при приеме клопидогрела + АСК против 5,3% — при приеме одной АСК). У пациентов, оставшихся на антиагрегантной терапии в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих кровотечений после вмешательства составляла 9,6% (клопидогрел + АСК) и 6,3% (одна АСК); нечасто — кровотечения с летальным исходом[1]; угрожающие жизни кровотечения (кровотечения со снижением гемоглобина крови более чем на 5 г/дл (по данным клинического исследования CLARITY, частота их развития была «часто»)[1]; кровотечения, требующие хирургического вмешательства[1]; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты) (по данным клинического исследования *CLARITY* частота их развития была «часто»)[1]; кровотечения, требующие введения инотропных препаратов)[1]; тяжелые кровотечения (наиболее часто наблюдались пурпура, носовые кровотечения; реже встречались гематурия и внутриглазные кровоизлияния, главным образом конъюнктивальные[2]); редко — внутриглазные кро-

воизлияния со значительным ухудшением зрения[1], забрюшинные кровоизлияния[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — серьезные случаи кровотечений[2], главным образом кровоизлияний в ткани кожи[2], кости, мышцы и полость суставов (гемартроз)[2], в глазные ткани (конъюнктивальные, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза)[2], кровотечения из дыхательных путей[2], кровохаркань[2], носовые кровотечения[2], гематурия[2], кровотечения из операционной раны[2]; внутричерепные кровоизлияния[3], включая случаи со смертельным исходом[3], особенно у пациентов пожилого возраста; другие случаи кровотечений со смертельным исходом (в частности кровотечения из ЖКТ и забрюшинные кровоизлияния)[2].

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $<80 \cdot 10^9$/л, но $>30 \cdot 10^9$/л[1]; лейкопения[1]; уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1]; редко — нейтропения[1], включая тяжелую нейтропению ($<0{,}45^1 \cdot 10^9$/л)[1]. Хотя риск миелотоксического действия при применении клопидогрела является достаточно низким, его возможность следует учитывать, когда у пациента, принимающего клопидогрел, развивается лихорадка и другие инфекционные проявления; очень редко — апластическая анемия[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $<30 \cdot 10^9$/л[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — тромбоцитопения[3], гемолитическая анемия у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы[3], агранулоцитоз[2,3]; апластическая анемия[2,3]/панцитопения[2,3], бицитопения[3], нарушения костномозгового кроветворения[3], нейтропения[3], лейкопения[3], гранулоцитопения[3], анемия[1], приобретенная гемофилия А[2], тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)[2].

Со стороны центральной и периферической нервной системы: нечасто — головная боль[1], головокружение[1] и парестезии[1]; редко — вертиго[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — изменения вкусовых ощущений[2].

Со стороны пищеварительной системы: часто — желудочно-кишечные кровотечения[1], диспепсия[1], абдоминальные боли[1], диарея[1]; нечасто — тошнота[1], гастрит[1], метеоризм[1], запор[1], рвота[1], язва желудка[1] и язва двенадцатиперстной кишки[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — колит[2,3] (включая язвенный или лимфоцитарный колит)[2], панкреатит[2], стоматит[2], эзофагит[3], улькерация/перфорация пищевода[3], эрозивный гастрит[3], эрозивный дуоденит[3], язва или язвенная перфорация желудка и/или двенадцатиперстной кишки[3], симптомы поражения верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия[3] (см. «Особые указания»), язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)[3] и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)[3], перфорация кишечника[3] (эти реакции могут сопровождаться или не сопровождаться кровотечением и могут возникать при применении любой дозы АСК, а также у пациентов, как имеющих предостерегающие симптомы и анамнез серьезных желудочно-кишечных осложнений, так и их не имеющих); острый панкреатит, являющийся проявлением реакции гиперчувствительности на ацетилсалициловую кислоту[3].

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна (постмар-

кетинговый опыт применения) — гепатит (неинфекционной природы)[2], острая печеночная недостаточность[2], повышение активности «печеночных» ферментов[3], поражение печени, главным образом гепатоцеллюлярное[3], хронический гепатит[3].

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожная сыпь[1], зуд[1]; частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — макулезно-папулезная, эритематозная или эксфолиативная кожная сыпь[2], крапивница[2], зуд[2], ангионевротический отек[2], буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)[2], острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)[2], экзема[2] плоский лишай[2], фиксированная кожная сыпь (единичные или множественные изменения кожи, обычно в виде эритематозных бляшек округлой или овальной формы, появляющихся в одном и том же месте при очередном приеме препарата)[3].

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения): анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрестные реакции гиперчувствительности с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел)[2] (см. «Особые указания»), анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3].

Нарушения психики: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — спутанность сознания[2], галлюцинации[2].

Со стороны сосудов: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — васкулит[2,3], включая пурпуру Шенлейн-Геноха[3], снижение АД[2].

Со стороны сердца: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром), обусловленный реакцией гиперчувствительности на АСК[3].

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — бронхоспазм[2], интерстициальный пневмонит[2], эозинофильная пневмония[2], некардиогенный отек легких при хроническом приеме препарата, связанный с реакцией гиперчувствительности[3].

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — артралгия[2], артрит[2], миалгия[2].

Со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — гломерулопатия, включая гломерулонефрит[2], острое нарушение функции почек (особенно у пациентов с существовавшей ранее почечной недостаточностью, декомпенсацией ХСН, нефритическим синдромом или у пациентов, одновременно принимающих диуретики)[3], почечная недостаточность[3].

Общие расстройства: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — лихорадка[2].

Со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — гинекомастия[2].

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени[2], увеличение концентрации креатинина в крови[2].

Со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — гипогликемия[3], подагра[3].

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна (постмаркетинговый опыт применения) — потеря слуха[3], шум в ушах[3].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Тромболитики*
Безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или нефибринспецифических тромболитических средств и гепарина была проанализирована у пациентов с острым инфарктом миокарда.
Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических препаратов и гепарина с АСК. В связи с недостаточностью клинических данных по совместному применению препарата Коплавикс® и тромболитических препаратов при их совместном применении следует соблюдать осторожность (см. «Особые указания»).
Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa
Между ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa и препаратом Коплавикс® возможно фармакодинамическое взаимодействие, что требует осторожности при их совместном применении у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах, или других патологических состояниях) (см. «Особые указания»).
Гепарин
По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменение дозы гепарина, и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующее действие клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между препаратом Коплавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, в связи с чем совместное применение этих препаратов требует осторожности (см. «Особые указания»).
Непрямые антикоагулянты
Одновременный прием клопидогрела и пероральных антикоагулянтов может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения МНО у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.
НПВП
В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение НПВС, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с препаратом Коплавикс® не рекомендуется (см. «Особые указания»).
Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что ибупрофен (при однократном приеме в дозе 400 мг в период времени между 8 ч до и 30 мин после непосредственного приема АСК в дозе 81 мг в лекарственной форме немедленного высвобождения) может ингибировать эффект низких доз АСК на агрегацию тромбоцитов. Однако при нерегулярном приеме ибупрофена никаких клинически значимых эффектов его на антиагрегантное действие АСК не ожидается.
СИОЗС
Так как СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.
Другая комбинированная терапия с клопидогрелом
Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP2C9. Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19, ожидается, что применение ЛС, ко-

торые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C9. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол. Одновременное применение с клопидогрелом ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например омепразол, эзомепразол), не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонной помпы одновременно с приемом препарата Коплавикс®, то следует применять ингибитор протонной помпы с незначительным влиянием на активность изофермента CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими, одновременно применяемыми ЛС, с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали:

- что при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими этими ЛС, принимаемыми одновременно, клинически значимое фармакодинамическое взаимодействие не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенное влияние на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- антацидные ЛС не уменьшали абсорбции клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно безопасно применять одновременно с клопидогрелом (исследование *CAPRIE*), несмотря на то что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9, что может приводить к повышению концентраций в плазме крови некоторых ЛС, например фенитоина, толбутамида и некоторых НПВС, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9.

Другая комбинированная терапия с АСК

Сообщалось о взаимодействии АСК со следующими лекарственными препаратами:

- урикозурические препараты (препараты, способствующие выведению мочевой кислоты, — бензбромарон, пробенецид, сульфинпиразон) — АСК может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения;
- метотрексат, принимаемый в дозах более 20 мг/нед, следует применять с осторожностью при его сочетании с препаратом Коплавикс® (в связи с наличием в составе препарата АСК), т.к. АСК может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что в свою очередь может увеличить его миелотоксическое действие (см. *С осторожностью*);
- метамизол — при одновременном применении с АСК может уменьшать эффект АСК на агрегацию тромбоцитов. Поэтому эту комбинацию следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих низкие доза АСК для кардиопротективного действия;
-ацетазоламид — рекомендуется соблюдать осторожность при одновре-

менном применении салицилатов и ацетазоламида, из-за повышения риска развития метаболического ацидоза;
- ингибиторы АПФ, ацетазоламид, противосудорожные препараты (фенитоин и вальпроевая кислота), β-адреноблокаторы, диуретики, гипогликемические препараты (для приема внутрь и инсулин) — возможны взаимодействия этих препаратов с АСК, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах;
- этанол — при одновременном применении с АСК увеличивается риск развития кровотечения при хроническом употреблении больших количеств алкоголя (этанола) (см. «Особые указания»).

Другие взаимодействия с клопидогрелом и АСК

- ингибиторы АПФ, диуретики, β-адреноблокаторы, БКК, гиполипидемические препараты, вазодилататоры, гипогликемические препараты (в т.ч. инсулин), противоэпилептические препараты, средства гормонозаместительной терапии и блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa — в клинических исследованиях по применению клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах (<325 мг), проведенных с участием более чем 30000 пациентов, не были выявлены клинически значимые нежелательные взаимодействия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Клопидогрел*

Симптомы: передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

АСК

Симптомы: умеренная степень передозировки — головокружение, звон в ушах, головные боли, спутанность сознания и симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и боли в области желудка). Передозировка салицилатов, особенно у маленьких детей, может приводить к развитию тяжелой гипогликемии и потенциально фатальному отравлению.

При выявлении симптомов тяжелой интоксикации возникают тяжелые нарушения кислотно-основного состояния. Первоначально возникающая гипервентиляция приводит к развитию дыхательного алкалоза. Затем развивается дыхательный ацидоз как следствие ингибирующего влияния дыхательного алкалоза на дыхательный центр. Также вследствие присутствия салицилатов в крови развивается метаболический ацидоз. Кроме этого, появляются следующие симптомы: гипертермия и обильное потоотделение, приводящие к дегидратации, двигательное беспокойство, судороги, галлюцинации и развитие гипогликемии. Угнетение нервной системы может привести к развитию комы, коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза АСК составляет 25–30 г. Плазменная концентрация салицилата свыше 300 мг/л (1,67 ммоль/л) подтверждает наличие интоксикации.

Лечение: при острой и хронической передозировке АСК может развиться некардиогенный отек легких (см. «Побочные действия»). При выявлении симптомов тяжелой передозировки требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться индуцировать рвоту, в случае неудачи показано промывание желудка. После этого следует принять внутрь (если пациент может глотать) или ввести в желудок через зонд активированный уголь (адсорбент) и солевое слабительное. С целью форсированного още-

лачивания мочи для ускорения выведения салицилатов показано в/в капельное введение 250 ммоль натрия бикарбоната в течение 3 ч под контролем pH мочи и кислотно-основного состояния. Предпочтительным лечением тяжелой передозировки является гемодиализ или перитонеальный диализ. При необходимости применяется симптоматическое лечение других проявлений интоксикации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Кровотечения и нарушения со стороны крови*

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов (см. «Побочные действия») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить АЧТВ, количество тромбоцитов в периферической крови, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

В связи с наличием в составе препарата Коплавикс® двух антиагрегантных средств, его следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих НПВП (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитики.

Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. и скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства. Одновременное применение препарата Коплавикс® с непрямыми антикоагулянтами не рекомендуется, т.к. это может увеличить интенсивность кровотечения (см.«Взаимодействие»).

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство и при этом нет необходимости в антитромботическом эффекте, то за 5–7 дней до хирургического вмешательства клопидогрел следует отменить. Коплавикс® увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно кровотечений из ЖКТ и внутриглазных кровоизлияний).

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при приеме препарата Коплавикс® для остановки кровотечения им может потребоваться больше времени, чем обычно, и что в случае возникновения у них любых необычных (по локализации или продолжительности) кровотечений им следует сообщить об этом своему лечащему врачу.

Перед любым предстоящим хирургическим вмешательством и перед тем как приступить к приему любого нового лекарственного препарата пациенты должны информировать врача (в т.ч. стоматолога) о лечении препаратом Коплавикс®.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным ишемическим преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих повышенный риск развития ишемического осложнения, комбинация АСК и клопидогрела увеличивает возможность развития больших кровотечений. Поэтому применение препарата Коплавикс® у таких пациентов должно проводиться с осторожностью и только в случае клинической пользы от его применения.

ТТП
Очень редко, после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития ТТП, которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.
Приобретенная гемофилия
Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны наблюдаться и лечиться специалистами по этому заболеванию и прекратить прием клопидогрела.
Перекрестная аллергия и/или гематологические реакции между тиенопиридинами
У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел), т.к. сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами (см. «Побочные действия»). Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.
Функциональная активность изофермента CYP2C19
У пациентов с низкой метаболической активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Поэтому такие пациенты с ОКС или пациенты, подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и принимающие клопидогрел, могут иметь бóльшую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, эти тесты могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении более высоких доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 (см. «Фармакокинетика», *Фармакогенетика*, *С осторожностью*, «Способ применения и дозы»), однако эффективность и безопасность применения повышенных доз клопидогрела у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 до настоящего времени не установлены.
Влияние на ЖКТ
Препарат Коплавикс® следует применять с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе или пациентов с даже незначительными симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению.

При лечении препаратом Коплавикс® в любой момент могут возникнуть симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия, изжога, тошнота, рвота и желудочно-кишечное кровотечение. Несмотря на то что при лечении препаратом Коплавикс® незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ, такие как диспепсические расстройства, встречаются часто, лечащий врач всегда в этих случаях должен исключать изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, даже при отсутствии в анамнезе патологии со стороны ЖКТ.

Пациенты должны быть информированы о симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ.

Прочее

Возможно наличие взаимосвязи между АСК и возникновением опасного для жизни синдрома Рея (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности) обычно наблюдавшегося в продромальном периоде инфекций у детей.

В связи с наличием в составе препарата АСК препарат Коплавикс® следует назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы под тщательным медицинским наблюдением (из-за риска развития гемолиза) (см. *С осторожностью*, «Побочные действия»).

Препарат содержит касторовое масло гидрогенизированное, что может вызвать желудочное расстройство или диарею. В связи с наличием в составе препарата АСК во время приема препарата Коплавикс® пациенты должны быть предупреждены об увеличении риска развития кровотечения при хроническом употреблении больших количеств алкоголя (этанола).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Обычно Коплавикс® не оказывает существенное влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако в случае возникновения у пациента неблагоприятных побочных реакций со стороны нервной системы и психики (см. «Побочные действия») возможно снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, что может препятствовать занятию такими видами деятельности. В таких случаях вопрос о возможности занятия потенциально опасными видами деятельности должен решать лечащий врач.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 75 мг*. По 7 табл. в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевом блистере. По 1, 2 или 4 бл. помещают в картонную пачку.

По 10 табл. в ПА/Ал/ПВХ//алюминиевом блистере. По 10 бл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОРВАЛОЛ ФОРТЕ (CORVALOL FORTE)

Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал+ Этилбромизовалерианат..... 344*

ПАО «Фармак» (Украина)

СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.

активные вещества:

этилбромизовалерианат (этиловый эфир α-бромизовалериановой кислоты) ..... 12,42 мг

фенобарбитал ..... 11,34 мг

мяты перечной листьев масло ..... 0,88 мг

табл., бл. 10, пач. картон. 1, 3

Корвалол Форте

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 285,25 мг; магния стеарат — 4 мг; бетадекс (бета-циклодекстрин) — 85,71 мг; ацесульфам калия — 0,4 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые двояковыпуклые белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Успокаивающее, снотворное, спазмолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Корвалол Форте — успокаивающий и спазмолитический препарат, действие которого определяется входящими в его состав компонентами.

Этиловый эфир α-бромизовалериановой кислоты оказывает рефлекторное успокаивающее и спазмолитическое действие, обусловленное раздражением преимущественно рецепторов ротовой полости и носоглотки, снижением рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы и усилением явлений торможения в нейронах коры и подкорковых структур головного мозга, а также снижением активности сосудодвигательного центра и прямым спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру сосудов.

Фенобарбитал подавляет активирующее влияние ретикулярной формации среднего и продолговатого мозга на кору больших полушарий, тем самым уменьшая потоки возбуждающих влияний на кору головного мозга и подкорковые структуры. Уменьшение активирующих влияний оказывает, в зависимости от дозы, успокаивающий, транквилизирующий или снотворный эффект.

Корвалол Форте уменьшает возбуждающие влияния на сосудодвигательный центр, сосудосуживающее действие на коронарные и периферические сосуды, снижая общее АД, снимая и предупреждая спазмы сосудов, особенно сердечных.

Масло мяты содержит большое количество эфирных масел, в т.ч. около 50% ментола и 4–9% эфиров ментола. Они способны раздражать холодовые рецепторы ротовой полости и рефлекторно расширять преимущественно сосуды сердца и мозга, снимая спазмы гладкой мускулатуры, вызывать успокаивающее и легкое желчегонное действие. Масло мяты перечной оказывает антисептическое и спазмолитическое действие, обладает способностью устранять явления метеоризма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме сублингвально всасывание начинается уже в подъязычной области, биодоступность активных веществ высокая (около 60–80%). Эффект проявляется быстро (через 5–10 мин). При приеме внутрь действие развивается спустя 15–45 мин и длится на протяжении 3–6 ч. У лиц, которые раньше принимали препараты барбитуровой кислоты, длительность действия сокращается за счет ускоренного метаболизма фенобарбитала в печени, где барбитураты вызывают индукцию ферментов. У людей пожилого возраста и пациентов с циррозом печени

метаболизм препарата Корвалол Форте снижен, поэтому у них $T_{1/2}$ удлиняется, что требует уменьшения дозы и удлинения интервалов между приемами препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- неврозы с повышенной раздражительностью;
- бессонница;
- в комплексной терапии гипертонической болезни и вегетососудистой дистонии;
- нерезко выраженные спазмы коронарных сосудов, тахикардия;
- спазмы кишечника, обусловленные нейровегетативными расстройствами (как спазмолитический препарат).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата, брому;
- выраженные нарушения функции печени и/или почек;
- печеночная порфирия;
- тяжелая сердечная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не применять во время беременности и в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Сублингвально* (под язык) или *внутрь*. Взрослым по 1 табл. 2–3 раза в сутки. При необходимости (выраженная тахикардия и спазм коронарных сосудов) разовая доза может быть увеличена до 3 табл. Длительность применения препарата определяет врач в зависимости от клинического эффекта и переносимости препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Корвалол Форте, как правило, хорошо переносится. В отдельных случаях могут наблюдаться побочные эффекты.

Со стороны пищеварительной системы: дискомфорт в области желудка и кишечника, тошнота.

Со стороны нервной системы: сонливость, легкое головокружение, снижение концентрации внимания.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции.

Со стороны ССС: замедление сердечного ритма.

Эти явления устраняются уменьшением дозы.

При длительном применении возможно появление зависимости от препарата и явлений бромизма. Симптомы: угнетение ЦНС, депрессия, апатия, ринит, конъюнктивит, акне, геморрагический диатез, нарушение координации, спутанность сознания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препараты центрального угнетающего типа действия усиливают действие препарата Корвалол Форте.

Фенобарбитал в составе препарата может индуцировать ферменты печени, и это делает нежелательным его одновременное применение с препаратами, которые метаболизируются в печени (производные кумарина, гризеофульвин, ГКС, пероральные противозачаточные средства), поскольку их эффективность будет снижаться в результате более высокого уровня метаболизма.

Корвалол Форте усиливает действие местноанестезирующих, обезболивающих и снотворных средств, это связано с содержанием производного барбитуровой кислоты.

При одновременном применении с вальпроевой кислотой усиливается ее эффект.

При одновременном применении с метотрексатом усиливается токсичность последнего.

Алкоголь усиливает эффект препарата, также повышает его токсичность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Возможна при частом или длительном применении препарата, что связано с кумуляцией его составляющих. Длительное и постоянное применение может вызвать зависимость, абстинентный синдром, психомоторное возбуждение. Резкое прекращение приема препарата может вызвать синдром отмены.

Симптомы: угнетение ЦНС, спутанность сознания, головокружение, атаксия, сонливость, вплоть до глубокого сна. В тяжелых случаях отравления — нарушение дыхания, тахикардия, аритмии, снижение АД, коллапс, кома.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует избегать одновременного употребления спиртных напитков.

Не рекомендуется длительное применение препарата в связи с возможным формированием зависимости.

Следует осторожно назначать препарат при артериальной гипотензии.

Дети. Опыта применения для лечения детей нет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат не следует принимать лицам, работающим с механизмами, водителям автотранспорта и т.п.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки.* В блистере из пленки ПВХ светозащитной и фольги алюминиевой печатной лакированной, 10 шт. 1, 3 или 5 бл. в пачке из картона.

КОММЕНТАРИЙ. Препарат — в процессе регистрации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КОРТЕКСИН® (CORTEXIN)

Полипептиды коры головного мозга скота *415*

ГЕРОФАРМ (Россия)

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения ..... 1 фл.

активное вещество:

кортексин (комплекс водорастворимых полипептидных фракций) .. .... 10 мг

глицин (стабилизатор) .... 12 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Кортексин — комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10000 Да.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ноотропное, нейропротекторное, антиоксидантное, тканеспецифическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кортексин® содержит комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, проникающих через ГЭБ непосредственно к нервным клеткам. Препарат оказывает ноотропное, нейропротекторное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие.

Ноотропное — улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, устойчивость при различных стрессовых воздействиях.

Нейропротекторное — защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшает токсические эффекты психотропных веществ.

Антиоксидантное — ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах, повышает выживаемость нейронов в условиях оксидативного стресса и гипоксии.

Тканеспецифическое — активирует метаболизм нейронов ЦНС и периферической нервной системы, репаративные процессы, способствует улучшению функций коры головного мозга и общего тонуса нервной системы.

Механизм действия Кортексина® обусловлен активацией пептидов нейронов и нейротрофических факторов мозга; оптимизацией баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, се-

ротонина; ГАМКергическим воздействием; снижением уровня пароксизмальной судорожной активности мозга, способностью улучшать его биоэлектрическую активность; предотвращением образования свободных радикалов (продуктов перекисного окисления липидов).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Состав Кортексина®, действующее вещество которого является комплексом полипептидных фракций, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов.

ПОКАЗАНИЯ. В комплексной терапии:

- нарушение мозгового кровообращения;
- ЧМТ и ее последствия;
- энцефалопатии различного генеза;
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления);
- острый и хронический энцефалит и энцефаломиелит;
- эпилепсия;
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства);
- сниженная способность к обучению;
- задержка психомоторного и речевого развития у детей;
- различные формы детского церебрального паралича.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности (из-за отсутствия данных клинических исследований). При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание (из-за отсутствия данных клинических исследований).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат вводят внутримышечно.

Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1–2 мл 0,5% раствора прокаина (новокаина), воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида, направляя иглу к стенке флакона во избежание пенообразования, и вводят однократно ежедневно: взрослым в дозе 10 мг в течение 10 дней; детям при массе тела до 20 кг — в дозе 0,5 мг/кг, с массой тела более 20 кг — в дозе 10 мг в течение 10 дней.

При необходимости проводят повторный курс через 3–6 мес.

При полушарном ишемическом инсульте в остром и раннем восстановительном периодах взрослым в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днем) в течение 10 дней, с повторным курсом через 10 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Сведений о побочных эффектах не поступало.

Возможна индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Лекарственное взаимодействие препарата не описано.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения, 10 мг.* Во флаконах вместимостью 5 мл; в пачке картонной 10 флаконов.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КОРТЕКСИН® ДЛЯ ДЕТЕЙ (CORTEXIN)

Полипептиды коры головного мозга скота *415*

ГЕРОФАРМ (Россия)

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения . . . . . 1 фл.

активное вещество:
кортексин (комплекс водорастворимых полипептидных фракций) . . . . . 5 мг
глицин (стабилизатор) . . . . . 6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Кортексин — комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10000 Да.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ноотропное, нейропротекторное, антиоксидантное, тканеспецифическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кортексин® содержит комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, проникающих через ГЭБ непосредственно к нервным клеткам. Препарат оказывает ноотропное, нейропротекторное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие.

Ноотропное — улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, устойчивость при различных стрессовых воздействиях.

Нейропротекторное — защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшает токсические эффекты психотропных веществ.

Антиоксидантное — ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах, повышает выживаемость нейронов в условиях оксидативного стресса и гипоксии.

Тканеспецифическое — активирует метаболизм нейронов ЦНС и периферической нервной системы, репаративные процессы, способствует улучшению функций коры головного мозга и общего тонуса нервной системы.

Механизм действия Кортексина® обусловлен активацией пептидов нейронов и нейротрофических факторов мозга; оптимизацией баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина; ГАМКергическим воздействием; снижением уровня пароксизмальной судорожной активности мозга, способностью улучшать его биоэлектрическую активность; предотвращением образования свободных радикалов (продуктов перекисного окисления липидов).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Состав Кортексина®, действующее вещество которого является комплексом полипептидных фракций, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов.

ПОКАЗАНИЯ. В комплексной терапии:
- нарушение мозгового кровообращения;
- ЧМТ и ее последствия;
- энцефалопатии различного генеза;
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления);
- острый и хронический энцефалит и энцефаломиелит;
- эпилепсия;
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства);
- сниженная способность к обучению;
- задержка психомоторного и речевого развития у детей;
- различные формы детского церебрального паралича.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности (из-за отсутствия данных клинических исследований). При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание (из-за отсут-

ствия данных клинических исследований).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат вводят внутримышечно. Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1–2 мл 0,5% раствора прокаина (новокаина), воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида, направляя иглу к стенке флакона во избежание пенообразования, и вводят однократно ежедневно: детям при массе тела до 20 кг — в дозе 0,5 мг/кг, с массой тела более 20 кг — в дозе 10 мг в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 3–6 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможна индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Лекарственное взаимодействие препарата не описано.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения, 5 мг.* Во флаконах вместимостью 3 мл; в пачке картонной 10 флаконов.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КСАРЕЛТО® (XARELTO®)

Ривароксабан* *469*

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:
ривароксабан микронизированный .... 15 мг
20 мг

вспомогательные вещества: МКЦ — 37,5/35 мг; кроскармеллоза натрия — 3/3 мг; гипромеллоза 5сР — 3/3 мг; лактозы моногидрат — 25,4/22,9 мг; магния стеарат — 0,6/0,6 мг; натрия лаурил сульфат — 0,5/0,5 мг

оболочка пленочная: краситель железа оксид красный — 0,15/0,35 мг; гипромеллоза 15сР — 1,5/1,5 мг; макрогол 3350 — 0,5/0,5 мг; титана диоксид — 0,35/0,15 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг:* круглые, двояковыпуклые, розово-коричневого цвета; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне — треугольник с обозначением дозировки (15), на другой — фирменный байеровский крест.

Вид таблетки на изломе: однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой розово-коричневого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг: круглые, двояковыпуклые, красно-коричневого цвета; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне — треугольник с обозначением дозировки (20), на другой — фирменный байеровский крест.

Вид таблетки на изломе: однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой красно-коричневого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ингибирующее фактор Ха, антикоагулянтное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия.* Ривароксабан — высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

Фармакодинамические эффекты. У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на ПВ, значения кото-

табл. п.п.о. 15 мг, бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 10, пач. картон. 10
Ксарелто®

табл. п.п.о. 20 мг, бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 10, пач. картон. 10
Ксарелто®

К

рого хорошо коррелируют с концентрациями препарата в плазме (r=0,98), если для анализа используется набор *Neoplastin®*. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. ПВ следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-процентили для ПВ *(Neoplastin®)* через 1–4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 с при приеме 20 мг 1 раз в день и от 10 до 50 с при почечной недостаточности средней степени тяжести (Cl креатинина 49–30 мл/мин) и приеме 15 мг 1 раз в день.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-процентили для ПВ *(Neoplastin®)* через 2–4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 с при приеме 15 мг 2 раза в день и от 15 до 30 с при приеме 20 мг 1 раз в день.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат, получаемый с помощью *HepTest®*; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Также если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного антифактора-Ха-теста.

В период лечения Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинения интервала QT под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и биодоступность.* Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема в дозе 10 мг высокая (80–100%). Ривароксабан быстро вса-

сывается; C_{max} достигается через 2–4 ч после приема таблетки.

При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечены изменения AUC и C_{max}. Ривароксабан в дозе 10 мг может назначаться для приема во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40%.

В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. При приеме препарата Ксарелто®, 20 мг, во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

Всасывание ривароксабана зависит от места его высвобождения в ЖКТ. Снижение на 29 и 56% величин AUC и C_{max} соответственно, в сравнении с целой таблеткой, наблюдалось, когда гранулят ривароксабана высвобождался в дистальном отделе тонкой кишки или восходящей ободочной кишке. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и соответственно — экспозиции препарата.

В исследовании оценивалась биодоступность (AUC и C_{max}) 20 мг ривароксабана, принятого внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также введенного через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания, в сравнении с приемом целой таблетки. Результаты продемонстрировали предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, при этом биодоступность при указанном выше приеме соответствовала таковой при приеме более низких доз ривароксабана.

Распределение. В организме человека бóльшая часть ривароксабана (92–95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. V_d — умеренный. V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм и выведение. При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно полученным *in vitro* данным, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и BCRP (белка устойчивости рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, метаболиты в большой концентрации или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов и от 11 до 13 ч — у пожилых пациентов.

Пол/пожилой возраст (старше 65 лет). У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме

выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены.

Масса тела. Слишком малая или большая масса тела (менее 50 и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%).

Детский возраст. Данные по этой возрастной категории отсутствуют.

Межэтнические различия. Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Печеночная недостаточность. Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у больных, распределенных по классам в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, особо важным критическим моментом нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Так как этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обусловливающей клинически значимый риск кровотечений. У больных с циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значительно сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание печени. Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев. ПВ также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения ПВ оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и ПВ.

Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

Нарушение функции почек. У больных с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови, обратно пропорциональное снижению по-

чечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина.

У пациентов с почечной недостаточностью при Cl креатинина 80–50, 49–30 и 29–15 мл/мин наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (AUC) соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с Cl креатинина 80–50, 49–30 и 29–15 мл/мин общее подавление активности фактора Xa увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ – вследствие изменения активности фактора Xa также возрастало в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о применении Ксарелто® у пациентов с Cl креатинина 29–15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов. Данные о применении Ксарелто® у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика их рецидивов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин), производными гепарина (фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см.«Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обусловливает клинически значимый риск кровотечений;
- пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <15 мл/мин) — клинические данные о применении ривароксабана отсутствуют, поэтому ривароксабан не рекомендуется у данной категории пациентов;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопас-

ность у пациентов данной возрастной группы не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- лечение пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- лечение пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови (см. «Взаимодействие»);
- лечение пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 29–15 мл/мин) — следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения;
- пациенты, получающие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например НПВС, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- пациенты, получающие системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например кетоконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например ритонавир). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. «Взаимодействие»);
- пациенты с почечной недостаточностью (Cl креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у беременных не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например осложнения в виде кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности.

Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Данные о применении Ксарелто® для лечения женщин в период грудного

вскармливания отсутствуют. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан может применяться только после отмены грудного вскармливания (см. «Противопоказания»).

Фертильность. Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс. Исследования влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводились.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например яблочным пюре, непосредственно перед приемом. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Измельченная таблетка Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом Ксарелто®. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день.

Для пациентов с нарушением функции почек (Cl креатинина 49–30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день.

Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Продолжительность лечения: терапия Ксарелто® должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск возможных осложнений (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ и «Особые указания»).

Действия при пропуске приема дозы. Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендованная начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза в день в течение первых 3 нед с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Максимальная суточная доза составляет 30 мг в течение первых 3 нед лечения и 20 мг при дальнейшем лечении. Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательного взвешивания пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ). Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 мес) должна основываться на оценке, касающейся обратимых факторов риска (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации). Решение о продлении курса лечения на более длительное время принимается при оценке постоянных факторов риска или в случае развития идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

Действия при пропуске приема дозы. Важно придерживаться установлен-

ного режима дозирования. Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг 2 раза в день, пациент должен немедленно принять Ксарелто® для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, 2 табл. 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 20 мг 1 раз в день, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Отдельные группы пациентов

Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической принадлежности не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени. Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обусловливает клинически значимый риск кровотечений (см. «Противопоказания»). Больным с другими заболеваниями печени изменение дозировки не требуются (см. «Фармакокинетика»).

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные для пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью), указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек. При назначении Ксарелто® пациентам с почечной недостаточностью (Cl креатинина <80–50 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения с почечной недостаточностью (Cl креатинина 49–30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день.

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 49–30 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 29–15 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов Ксарелто® 15 мг следует применять с осторожностью. Использование Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин (см. «Противопоказания», «Фармакокинетика»).

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®. При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО ≤3.

При ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО ≤2,5.

При переходе пациентов с АВК на Ксарелто®, после приема Ксарелто® значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ксарелто® и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. «Взаимодействие»).

Переход с Ксарелто® на АВК. Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарелто® на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что Ксарелто® может способствовать повышению

МНО. Пациентам, перешедшим с Ксарелто® на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет ≥2. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Таким образом, во время одновременного применения Ксарелто® и АВК МНО должно определяться не ранее чем через 24 ч после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Ксарелто®. После прекращения применения Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 ч после приема последней дозы (см. «Взаимодействие»).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®. Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто® следует начинать за 0–2 ч до времени следующего планового парентерального введения препарата (например низкомолекулярный гепарин) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например в/в введение нефракционированного гепарина).

Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты. Следует отменить Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу Ксарелто®.

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии. Лечение препаратом Ксарелто® может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чрезпищеводной эхокардиографии у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтную терапию, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение Ксарелто® должно начинаться по меньшей мере за 4 ч до кардиоверсии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Безопасность Ксарелто® оценивали в четырех исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на нижних конечностях (тотальное протезирование коленного или тазобедренного сустава), и 3997 пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, получавших лечение Ксарелто® 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в трех исследованиях III фазы лечения ВТЭ, включавших 4566 пациентов, получавших либо по 15 мг Ксарелто® 2 раза в день в течение 3 нед, после чего следовала доза 20 мг 1 раз в день, либо по 20 мг 1 раз в день до 21 мес.

Кроме того, из двух исследований III фазы, включавших 7750 пациентов, были получены данные по безопасности применения препарата у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получавших по крайней мере одну дозу Ксарелто® на протяжении периода до 41 мес, а также 10225 пациентов с острым коронарным синдромом, получавших по крайней мере одну дозу 2,5 мг (2 раза в день) или 5 мг (2 раза в день) Ксарелто® в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином, длительность лечения до 31 мес.

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ). Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от

локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. «Передозировка»).

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. При применении Ксарелто® регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных для Ксарелто®, приведены ниже. В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести следующим образом: часто — от ≥1 до <10% (от ≥1/100 до <1/10); нечасто — от ≥0,1 до <1% (от ≥1/1000 до <1/100); редко — от ≥0,01 до <0,1% (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко — <0,01% (<1/10000).

Все нежелательные реакции, возникшие в период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: часто — анемия (включая соответствующие лабораторные параметры); нечасто — тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов)[1].

Со стороны сердца: нечасто — тахикардия.

Со стороны органа зрения: часто — кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны пищеварительной системы: часто — кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор[1], диарея, рвота[1]; нечасто — сухость во рту.

Системные нарушения и реакции в месте введения препарата: часто — лихорадка[1], периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению); нечасто — недомогание (включая беспокойство); редко — местный отек[1].

Со стороны печени: нечасто — нарушение функции печени; редко — желтуха.

Со стороны иммунной системы: нечасто — аллергические реакции, аллергический дерматит.

Травмы, отравления и процедурные осложнения: часто — кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе; нечасто — выделения из раны[1]; редко — сосудистая псевдоаневризма[3].

Результаты исследований: часто — повышение активности трансаминаз; нечасто — повышение концентрации билирубина, повышение активности ЩФ[1], ЛДГ[1], липазы[1], амилазы[1], ГГТ[1]; редко — повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боли в конечностях[1]; нечасто — гемартроз; редко — кровоизлияние в мышцы.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль; нечасто — внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, кратковременный обморок.

Со стороны почек и мочевыделительных путей: часто — кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[2]), почечная

К

недостаточность (включая повышение уровней креатинина, мочевины)[1].

Со стороны дыхательных путей: часто — носовое кровотечение, кровохарканье.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния; нечасто — крапивница.

Со стороны сосудов: часто — гипотензия, гематома.

[1]Регистрировались после больших ортопедических операций.

[2]Регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

[3]Регистрировались как нечастые при профилактике внезапной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС (после проведения чрескожных вмешательств).

При проведении пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с приемом Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, аллергический отек. В рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы такие нежелательные явления были расценены как нечастые (от ≥1/1000 до <1/100).

Со стороны печени: холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение). В рамках РКИ III фазы такие нежелательные явления были расценены как редкие (от ≥1/10000 до <1/1000).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: тромбоцитопения. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные явления были расценены как нечастые (от ≥1/1000 до <1/100).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: частота неизвестна — синдром повышенного субфасциального давления (компартмент-синдром) вследствие кровоизлияния в мышцы.

Со стороны почек и мочевыделительных путей: частота неизвестна — почечная недостаточность/острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, приводящего к гипоперфузии почек.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакокинетическое взаимодействие*

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также путем почечной экскреции неизменного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/BCRP.

Ривароксабан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома.

Одновременное применение Ксарелто® и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-gp может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и таким образом значительно увеличить системное воздействие.

Совместное применение Ксарелто® и азолового противогрибкового средства кетоконазола (в дозе 400 мг 1 раз в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось значимым усилением фармакодинамического действия препарата.

Совместное назначение Ксарелто® и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (в дозе 600 мг 2 раза в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,6 раза, что сопровождалось

значимым усилением фармакодинамического действия препарата. В связи с этим Ксарелто® не рекомендуется к применению пациентом, получающим системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Кларитромицин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки), сильно подавляющий изофермент CYP3A4 и умеренно подавляющий P-gp, вызывал увеличение значений AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Эритромицин (в дозе 500 мг 3 раза в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, вызывал увеличение значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

У пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина <80–50 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующую терапию. У пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 49–30 мл/мин) эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующую терапию (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Флуконазол (в дозе 400 мг 1 раз в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Совместное применение Ксарелто® и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и P-gp, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме. Уменьшение концентрации ривароксабана в плазме признано клинически незначимым. Сильные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

Фармакодинамическое взаимодействие

После одновременного применения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и Ксарелто® (однократная доза 10 мг) наблюдалось суммирование их эффектов в отношении активности анти-Ха-фактора, не сопровождавшееся дополнительным суммационным эффектом в отношении проб на свертываемость крови (ПВ, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. «Противопоказания», С ОСТОРОЖНОСТЬЮ и «Особые указания»).

Не обнаружено фармакокинетическое взаимодействие между Ксарел-

то® (в дозе 15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза — 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы — 75 мг), но в подгруппе пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

После совместного назначения Ксарелто® (в дозе 15 мг) и напроксена в дозе 500 мг клинически значимое увеличение времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Ксарелто® с НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения.

Переход пациентов с варфарина (МНО от 2 до 3) на Ксарелто® (20 мг) или с Ксарелто® (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3) увеличивал ПВ/МНО *(Neoplastin®)* в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина были аддитивными.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов Ксарелто® во время переходного периода в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-Ха, PiCT и *HepTest®*. Начиная с 4-го дня после прекращения применения варфарина все результаты анализов (в т.ч. ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и действия на ЭПТ — эндогенный потенциал тромбина) отражают только влияние Ксарелто® (см. «Способ применения и дозы»).

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода может быть использовано измерение величины МНО при $C_{промежут.}$ ривароксабана (спустя 24 ч после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальное влияние на этот показатель в данный период.

Между варфарином и Ксарелто® не были зарегистрированы никакие фармакокинетические взаимодействия.

Лекарственное взаимодействие Ксарелто® с АВК фениндионом не изучалось. Рекомендуется по мере возможности избегать перевода пациентов с терапии Ксарелто® на терапию АВК фениндионом и наоборот.

Имеется ограниченный опыт перевода пациентов с терапии АВК аценокумаролом на Ксарелто®.

Если возникает необходимость перевести пациента с терапии Ксарелто® на терапию АВК фениндионом или аценокумаролом, следует соблюдать особую осторожность, ежедневный контроль фармакодинамического действия препаратов (МНО, ПВ) должен проводиться непосредственно перед приемом следующей дозы Ксарелто®.

Если возникает необходимость перевести пациента с терапии АВК фениндионом или аценокумаролом на терапию Ксарелто®, следует соблюдать особую осторожность, контроль фармакодинамического действия препаратов при этом не требуется.

Несовместимость. Неизвестна.

Взаимодействия не выявлено

Никаких фармакокинетических взаимодействий между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-gp) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-gp) не выявлено.

Совместное применение с ингибитором протонной помпы омепразолом, антагонистом H_2-рецепторов ранитидином, антацидом алюминия/магния гидроксидом, напроксеном, клопидогрелом или эноксапарином не влияет на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Не наблюдалось никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении Ксарелто® и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг.

Влияние на лабораторные параметры. Препарат Ксарелто® оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, *HepTest*®) в связи со своим механизмом действия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом. $T_{1/2}$ ривароксабана составляет приблизительно 5–13 ч. Лечение должно быть индивидуальным, в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратимого действия, такие как факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс), антиингибиторный коагулянтный комплекс или эптаког альфа (активированный). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто®, весьма ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияние на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует таковой для аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих Ксарелто®.

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например ритонавир). Эти препараты являются сильными

ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. «Взаимодействие»). Ксарелто® следует с осторожностью применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина 49–30 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме (см. «Взаимодействие»).

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечений, так и тромбозов. В связи с ограниченным количеством клинических данных, препарат Ксарелто® должен применяться с осторожностью у пациентов с Cl креатинина 29–15 мл/мин. Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение препарата Ксарелто® не рекомендуется у таких пациентов (см. «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика», «Фармакодинамика»).

За пациентами с тяжелым нарушением функции почек или повышенным риском кровотечения, а также пациентами, получающими сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами или ингибиторами ВИЧ-протеаз, необходимо проводить тщательное наблюдение на предмет наличия признаков кровотечения после начала лечения.

Ксарелто®, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в т.ч.:

- с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией; пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- с сосудистой ретинопатией;
- недавно перенесших внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние;
- с патологией сосудов головного или спинного мозга;
- недавно перенесших операцию на головном, спинном мозге или глазах;
- с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВС, ингибиторы агрегации тромбоцитов или другие антитромботические препараты.

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение. При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения. Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение Ксарелто® 20 мг (15 мг — у пациентов с Cl креатинина 49–30 мл/мин) обеспечивает

достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Ксарелто® не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность Ксарелто® при таких клинических ситуациях не установлена.

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарелто® следует прекратить по крайней мере за 24 ч до вмешательства и на основании заключения врача.

Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

Прием Ксарелто® следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза.

При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному параличу.

Риск этих событий в дальнейшем повышается при применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз.

Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск.

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.

Врач должен сопоставить потенциальную пользу и относительный риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и эпидуральной/спинальной анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый.

Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 ч после назначения последней дозы Ксарелто®. Ксарелто® следует назначать не ранее чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера. В случае травматичной пункции назначение Ксарелто® следует отложить на 24 ч.

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований. За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

Влияние на способность управлять автотранспортом/работать с движущимися механизмами. При применении Ксарелто® отмечались случаи обмороков и головокружения (см.«Побочные действия»). Пациентам, у ко-

торых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять автотранспортом и работать с движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг или 20 мг.*

Таблетки, 15 мг. В блистере из алюминия/полипропилена или алюминия/ПВХ-ПВДХ 14 или 10 табл. 1, 2 или 3 бл. по 14 табл. или 10 бл. по 10 табл. помещены в картонную пачку.

Таблетки, 20 мг. В блистере из алюминия/полипропилена или алюминия/ПВХ-ПВДХ 14 или 10 табл. 1 или 2 бл. по 14 табл. или 10 бл. по 10 табл. помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЛЕВЕТИНОЛ® (LEVETINOL)

Леветирацетам*. *308*

ГЕРОФАРМ (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.
активное вещество:
леветирацетам. . . . . 250 мг
вспомогательные вещества: кросповидон — 8,25 мг; повидон — 7 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 3,5 мг; магния стеарат — 1,25 мг
оболочка пленочная: Opadry® II Blue 85F20440 (спирт поливиниловый частично гидролизованный — 40%, титана диоксид (E171) — 22,29%, макрогол 4000 — 20,2%, тальк — 14,8%, краситель индигокармин (E132) — 2,71%) — 8,1 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . 1 табл.
активное вещество:
леветирацетам. . . . . 500 мг
вспомогательные вещества: кросповидон — 16,5 мг; повидон — 14 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 7 мг; магния стеарат — 2,5 мг
оболочка пленочная: Opadry® II Yellow 85F32371 (спирт поливиниловый частично гидролизованный — 40%, титана диоксид (E171) — 23,92%, макрогол 4000 — 20,2%, тальк — 14,8%, краситель индигокармин (E132) — 0,11%, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,97%) — 16,2 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . 1 табл.
активное вещество:
леветирацетам. . . . . 750 мг
вспомогательные вещества: кросповидон — 24,75 мг; повидон — 21 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 10,5 мг; магния стеарат — 3,75 мг
оболочка пленочная: Opadry® II Orange 85F23648 (спирт поливиниловый частично гидролизованный — 40%, титана диоксид (E171) — 24,22%, макрогол 4000 — 20,2%, тальк — 14,8%, краситель индигокармин (E132) — 0,01%, краситель «Солнечный закат» желтый (E110) — 0,64%, краситель оксид железа красный (E172) — 0,13%) — 24,3 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . 1 табл.
активное вещество:
леветирацетам. . . . . 1000 мг
вспомогательные вещества: кросповидон — 33 мг; повидон — 28 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 14 мг; магния стеарат — 5 мг
оболочка пленочная: Opadry® II White 85F18422 (спирт поливиниловый частично гидролизованный — 40%, титана диоксид (E171) — 25%, макрогол 4000 — 20,2%, тальк — 14,8%) — 32 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 250 мг:* овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, маркированные с одной стороны гравировкой «L», с другой — «250».
Таблетки 500 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, маркированные с одной стороны гравировкой «L», с другой — «500».
Таблетки 750 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, маркированные с одной стороны гравировкой «L», с другой — «750».
Таблетки 1000 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, маркированные с одной стороны гравировкой «L», с другой — «1000».
На изломе: ядро таблеток белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоэпилептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Действующее вещество препарата, леветирацетам, является производным пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид), по химической структуре отличается от других противосудорожных средств.
Механизм действия. До конца не выяснен, но он отличается от механизма действия других противосудорожных средств. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что леветирацетам не влияет на основные свойства клетки и нормальную нервную передачу.
В исследованиях *in vitro* показано, что частично снижая кальциевые токи N-типа и уменьшая высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо нейронов, леветирацетам изменяет концентрацию ионов кальция внутри нейронов. В дополнение к этому он частично устраняет уменьшение токов по ГАМК- и глициновым каналам, вызванных цинком и β-карболинами. Более того, в исследованиях *in vitro* показано, что леветирацетам связывается с особыми участками головного мозга крыс. Этими участками является белок 2А синаптических пузырьков, который, как предполагается, вовлечен в процесс слияния пузырьков и экзоцитоз нейротрансмиттеров. Леветирацетам и его аналоги, связывающиеся с белком 2А синаптических пузырьков, проявляют противосудорожную активность на аудиогенной модели эпилепсии у мышей, причем чем сильнее связь, тем выше активность. Эти данные подразумевают, что связывание леветирацетама с белком 2А синаптических пузырьков реализует его противосудорожное действие.
Фармакодинамические эффекты. Леветирацетам оказывает противосудорожное действие на многих моделях парциальных и первично генерализованных судорог у животных без сопутствующего просудорожного эффекта. Основной метаболит леветирацетама неактивен.

Леветирацетам проявляет противосудорожную активность при парциальной и генерализованной эпилепсии у человека (эпилептиформный всплеск/фотопароксизмальный ответ), что подтверждает его широкий спектр фармакологического действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Леветирацетам хорошо проникает через гистогематические барьеры. Фармакокинетический профиль носит линейный характер с низкой внутри- и межиндивидуальной вариацией. После длительного применения изменения клиренса не происходит. Свидетельства о наличии половых, расовых или суточных фармакокинетических отличий отсутствуют.

Фармакокинетические свойства леветирацетама у пациентов с эпилепсией и здоровых добровольцев сопоставимы.

Вследствие полной и линейной абсорбции плазменная концентрация

поддается прогнозированию по величине дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг. Поэтому контролировать плазменную концентрацию леветирацетама не требуется.

У взрослых и детей показана высокая корреляция между концентрацией леветирацетама в плазме и слюне (отношение слюна/плазма находится в пределах 1 для таблеток для приема внутрь).

Взрослые и подростки

Абсорбция. После приема внутрь леветирацетам быстро всасывается. Абсолютная биодоступность после приема внутрь близка к 100%. T_{max} в плазме — 1,3 ч. Равновесное состояние достигается через 2 дня при приеме препарата 2 раза в сутки.

C_{max} обычно составляет 31 и 43 мкг/мл соответственно после однократного приема 1000 мг и приема 1000 мг препарата 2 раза в сутки. Величина абсорбции не зависит от дозы и от приема пищи.

Распределение. Данные о распределении у человека отсутствуют. Леветирацетам и его основной метаболит слабо связываются с белками плазмы (<10 %). V_d леветирацетама составляет около 0,5–0,7 л/кг, что приблизительно соответствует объему воды в организме.

Биотрансформация. Леветирацетам слабо метаболизируется в организме человека. Основным метаболическим путем (24% дозы) является ферментативный гидролиз ацетамидной группы. Изоферменты цитохрома Р450 печени не участвуют в образовании основного метаболита (*ucb L057*). Гидролиз ацетамидной группы происходит во многих тканях, включая клетки крови. Метаболит *ucb L057* фармакологически неактивен.

Также обнаружены два второстепенных метаболита. Первый образуется за счет гидроксилирования пирролидонового кольца (1,6% дозы), второй — путем раскрытия пирролидонового кольца (0,9% дозы). Прочие неидентифицированные метаболиты составляют лишь 0,6% дозы. Оптическая изомеризация леветирацетама и его основного метаболита *in vivo* не выявлена.

Леветирацетам и его основной метаболит не ингибируют основные изоферменты цитохрома Р450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазу (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазу *in vitro*. Леветирацетам также не влияет на глюкуронирование вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам оказывал слабое влияние или не влиял на активность изоферментов CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1.

Леветирацетам слабо индуцировал активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A4. Данные *in vitro* и данные о лекарственном взаимодействии с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином *in vivo* показывают, что значимой индукции ферментов *in vivo* не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами маловероятно.

Выведение. $T_{1/2}$ у взрослых составляет (7±1) ч и не зависит от дозы, пути введения или длительности применения. Средний общий клиренс составляет 0,96 мл/мин/кг. Основным путем элиминации является выведение с мочой (около 95% дозы, из них 93% выводится в течение 48 ч). Выведение с фекалиями составляет лишь 0,3% дозы. Общая величина экскреции леветирацетама и его основного метаболита составляет соответственно 66 и 24% от принятой дозы в течение первых 48 ч. Почечный клиренс леветирацетама и *ucb L057* составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг соответственно, что свидетельствует об экскреции леветирацетама посредством клубочковой

фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а основного метаболита — наряду с клубочковой фильтрацией — путем активной канальцевой секреции. Элиминация леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. $T_{1/2}$ у пожилых увеличивается на 40% (до 10–11 ч), что обусловлено снижением функции почек у данной группы населения.

Почечная недостаточность. Кажущийся клиренс леветирацетама и его основного метаболита зависит от клиренса креатинина. В связи с этим у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуется корректировать поддерживающую дозу препарата в зависимости от клиренса креатинина. У взрослых пациентов с терминальной почечной недостаточностью $T_{1/2}$ составляет 25 ч в промежутках между сеансами гемодиализа и 3,1 ч — в течение самой процедуры.

В течение обычного 4-часового сеанса гемодиализа удаляется около 51% леветирацетама.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности клиренс леветирацетама меняется незначительно. У большинства пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью клиренс леветирацетама снижается более чем на 50%, что обусловлено сопутствующей почечной недостаточностью.

Дети младше 12 лет: дети в возрасте 4–12 лет. После однократного приема препарата в дозе 20 мг/кг $T_{1/2}$ у детей 6–12 лет составляет 6 ч. Скорректированный по массе тела кажущийся клиренс на 30% превышает таковой у взрослых с эпилепсией. После длительного приема препарата в дозе 20–60 мг/кг/сут абсорбция леветирацетама у детей 4–12 лет быстрая. C_{max} достигается в течение 0,5–1 ч. C_{max} и AUC носят линейный характер и пропорциональны дозе. Терминальный $T_{1/2}$ составляет 5 ч. Кажущийся клиренс — 1,1 мл/мин/кг.

ПОКАЗАНИЯ. В качестве монотерапии:

- парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией.

В качестве вспомогательной терапии для лечения следующих состояний:

- парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией с 6 лет;
- миоклонические судороги у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет;
- первично генерализованные тонико-клонические судороги у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к леветирацетаму или производным пирролидона, другим компонентам препарата;
- детский возраст до 6 лет (лечение парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией); до 12 лет (лечение миоклонических судорог у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией и первично генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией); до 16 лет (лечение парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные о применении леветирацетама во время беременности недостаточны. В исследованиях на животных показано наличие репродук-

тивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен. Леветирацетам рекомендуется применять во время беременности, а также у фертильных женщин, не применяющих надежные методы контрацепции, только при наличии веских оснований.

Как и в отношении других противосудорожных средств, физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама. Во время беременности отмечается снижение плазменной концентрации леветирацетама. Такое снижение наиболее выражено в течение III триместра (до 60% от базовой концентрации, наблюдавшейся до беременности). За беременными, принимающими леветирацетам, следует установить надлежащее наблюдение. Отмена противосудорожной терапии может привести к обострению заболевания, что может негативным образом сказаться на состоянии матери и плода.

Леветирацетам проникает в грудное молоко. Грудное вскармливание во время приема препарата не рекомендуется. Однако если терапию леветирацетамом следует продолжить во время грудного вскармливания, следует соотнести ожидаемую пользу и возможный риск лечения и важность грудного вскармливания.

В исследования на животных влияния на фертильность не обнаружено. Клинические данные отсутствуют, потенциальный риск для человека не известен.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи. Суточная доза делится на два равных приема.

Монотерапия у взрослых и подростков с 16 лет. Рекомендуемая начальная доза составляет 250 мг 2 раза в сутки; дозу необходимо повысить через 2 нед до начальной терапевтической 500 мг 2 раза в сутки. Дозу допускается повышать с шагом 250 мг 2 раза в сутки каждые 2 нед, в зависимости от клинического ответа. Максимальная доза — 1500 мг 1 раз в сутки.

Вспомогательная терапия у взрослых и подростков (с 12 лет) с массой тела 50 кг и более

Начальная терапевтическая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки. Такую дозу допускается применять с 1-го дня лечения.

В зависимости от клинического ответа и переносимости суточную дозу допускается повышать до 1500 мг 2 раза в сутки. Дозу допускается повышать или снижать на 500 мг 2 раза в сутки каждые 2–4 нед.

Особые группы пациентов

Пожилые (65 лет и старше). У пожилых пациентов с нарушенной функцией почек рекомендуется корректировать дозу (см. ниже *«Почечная недостаточность»*).

Почечная недостаточность. В зависимости от степени нарушения функции почек суточную дозу подбирают индивидуально. Чтобы воспользоваться таблицей коррекции дозы необходимо рассчитать Cl креатинина пациента в мл/мин. Его можно определить, используя величину сывороточной концентрации креатинина (мг/дл) по следующей формуле (для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более):

Cl креатинина, мл/мин = (140-возраст, годы) × масса тела, кг)/72 × концентрация креатинина в плазме, мг/дл.

Для женщин получившуюся величину следует умножить на 0,85.

Затем вводится поправка на площадь поверхности тела (ППТ) следующим образом:

Cl креатинина, мл/мин·1,73 $м^2$ = (Cl креатинина, мл/мин/ ППТ пациента, $м^2$) × 1,73.

Таблица 1

Коррекция дозы у взрослых и подростков с нарушением функции почек, масса тела которых >50 кг

Группа	Cl креатинина, мл/мин/1,73 м^2	Доза и частота приема
Норма	>80	500–1500 мг 2 раза в сутки
Легкая степень нарушения функции почек	50–79	500–1000 мг 2 раза в сутки
Средняя степень нарушения функции почек	30–49	250–750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая степень нарушения функции почек	<30	250–500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия почечной недостаточности – пациенты, находящиеся на гемодиализе[1]	–	500–1000 мг 1 раз в сутки[2]

[1] В первый день рекомендуется прием нагрузочной дозы 750 мг.

[2] По завершении гемодиализа рекомендуется прием дополнительной дозы – 250 или 500 мг.

В связи с тем, что клиренс леветирацетама зависит от функции почек, детям с почечной недостаточностью его дозу подбирают в зависимости от клиренса креатинина. Настоящие рекомендации основаны на исследованиях у взрослых пациентов. Клиренс креатинина в мл/мин/1,73 м^2 у детей и подростков можно оценить по плазменной концентрации креатинина (в мг/дл) по следующей формуле (формула Шварца):

Cl креатинина (мл/мин/1,73 м^2) = (рост, см × ks)/ концентрация креатинина в плазме, мг/дл,

где ks=0,45 для детей до 1 года; 0,55 – для детей 1–13 лет и подростков-девочек; 0,7 – для подростков-мальчиков.

Таблица 2

Коррекция дозы у детей и подростков с нарушением функции почек, масса тела которых <50 кг

Группа	Cl креатинина, мл/мин/1,73 м^2	Доза и частота приема (с 6 лет)
Норма	>80	10–30 мг/кг 2 раза в сутки
Легкая степень нарушения функции почек	50–79	10–20 мг/кг 2 раза в сутки
Средняя степень нарушения функции почек	30–49	5–15 мг/кг 2 раза в сутки
Тяжелая степень нарушения функции почек	<30	5–10 мг/кг 2 раза в сутки
Терминальная стадия почечной недостаточности – пациенты, находящиеся на гемодиализе	–	10–20 мг/кг 1 раз в сутки[1,2]

[1] В первый день рекомендуется прием нагрузочной дозы 15 мг/кг.

[2] По завершении гемодиализа рекомендуется прием дополнительной дозы 5–10 мг/кг.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью величина клиренса креатинина может вводить в заблуждение о степени почечной недостаточности.

Поэтому при Cl креатинина <60 мл/мин/1,73 м^2 следует снизить поддерживающую дозу препарата на 50%.

Дети

Препарат назначают в дозировке в зависимости от возраста, массы тела и необходимой дозы. Имеющиеся дозировки таблеток не предназначены для начального подбора дозы у детей с массой тела менее 25 кг, пациентам, не способным проглатывать таблет-

ки, а также при необходимости приема дозы <250 мг.

Монотерапия

Эффективность и безопасность леветирацетама у детей и подростков младше 16 лет в качестве монотерапии не установлена. Данные отсутствуют.

Вспомогательная терапия у детей старше 6 лет (парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией); старше 12 лет (миоклонические судороги у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией и первично генерализованные тонико-клонические судороги у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией) и с массой тела менее 50 кг

Начальная доза составляет 10 мг/кг 2 раза в сутки.

В зависимости от клинического ответа и переносимости, дозу допускается повышать до 30 мг/кг 2 раза в сутки. Дозу допускается повышать или снижать с шагом 10 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 нед. Необходимо применять наименьшую эффективную дозу. Режим дозирования у детей с массой тела 50 кг и более не отличается от дозирования у взрослых.

Таблица 3

Рекомендуемые дозы у детей с 6 лет

Масса тела, кг	Начальная доза – 10 мг/кг 2 раза в сутки	Максимальная доза – 30 мг/кг 2 раза в сутки
От 25	250 мг 2 раза в сутки	750 мг 2 раза в сутки
От 50[1]	500 мг 2 раза в сутки	1500 мг 2 раза в сутки

[1] Режим дозирования у детей с массой тела 50 кг и более не отличается от дозирования у взрослых.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Резюме по профилю безопасности*

Профиль нежелательных явлений, представленный ниже, составлен по результатам анализа плацебо-контролируемых клинических исследований леветирацетама по всем показаниям (общее количество пациентов — 3416). Эти данные дополнены сведениями о применении леветирацетама в рамках открытых продленных клинических исследований, а также пострегистрационными данными. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями являлись назофарингит, сонливость, головная боль, слабость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом не отличается в зависимости от возраста (у взрослых и детей), а также не зависит от одобренных показаний к применению (различных вариантов эпилепсии).

Данные о нежелательных реакциях

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях и в рамках пострегистрационного мониторинга (у взрослых, подростков и детей старше 1-го мес), представлены в таблице 4 по системно-органным классам и частоте. Градация частоты: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <1/100); редко (≥1/10000 и <1/1000) и очень редко (<1/10000).

Описание отдельных нежелательных реакций

При одновременном применении топирамата и леветирацетама риск развития анорексии возрастает.

В некоторых случаях алопеции она подвергалась обратному развитию после отмены леветирацетама.

Дети

В рамках плацебо-контролируемых и открытых продленных исследований проходило лечение 645 пациентов в возрасте 4–16 лет, 233 из которых получали леветирацетам в рамках плацебо-контролируемых исследований. Для обоих возрастных диапазонов дополнительно имеются данные по пострегистрационному опыту применения леветирацетама.

Таблица 4

Системно-органный класс	Категория частоты			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Назофарингит	–	–	Инфекции
Со стороны крови и лимфатической системы	–		Тромбоцитопения, лейкопения[1]	Панцитопения[1,2], нейтропения
Нарушения метаболизма и питания	–	Анорексия	Снижение[1] или повышение массы тела	–
Психические нарушения	–	Депрессия, враждебность или агрессия[1], нарушение сна, нервозность, раздражительность	Суицидальные попытки[1], суицидальные мысли[1], психотические расстройства, нарушение поведения[1], галлюцинации, озлобление, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, изменения настроения, ажитация	Состоявшийся суицид[1], расстройство личности, нарушение мышления
Со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации движений или атаксия, парестезия, расстройство внимания	Хореоатетоз[1], дискинезия, гиперкинезия
Со стороны органа зрения	–	–	Диплопия, нарушение зрения	–
Со стороны органа слуха и равновесия	–	Вертиго	–	–
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	–	Кашель	–	–
Со стороны ЖКТ	–	Боли в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота	–	Панкреатит[1]
Со стороны печени и желчевыводящих путей	–	–	Нарушение функциональных проб печени	Печеночная недостаточность, гепатит[1]
Со стороны кожи и подкожных тканей	–	Сыпь	Алопеция[1], экзема, зуд	Токсический эпидермальный некролиз[1], синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема[1]
Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани	–	–	Мышечная слабость, миалгия	–
Общие расстройства и расстройства в месте введения	–	Астения или утомляемость	–	–
Травмы, отравления и осложнения процедур	–	–	Травма	–

[1] Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде.
[2] В некоторых случаях установлено угнетение костномозгового кроветворения.

В плацебо-контролируемых исследованиях профиль безопасности леветирацетама у детей был сопоставим с таковым у взрослых, за исключением поведенческих и психиатрических нежелательных реакций, которые у детей возникали чаще, чем у взрослых. У детей в возрасте 4–16 лет рвота (очень часто — 11,2%), ажитация (часто — 3,4%), изменения настроения (часто — 2,1%), эмоциональная лабильность (часто — 1,7%), агрессия (часто — 8,2%), нарушение поведения (часто — 5,6%) и летаргия (часто — 3,9%) отмечались чаще, чем в других возрастных диапазонах.

Когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей 4–16 лет с парциальными судорогами оценивались в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях профиля безопасности с использованием дизайна не меньшей безопасности. Было показано, что леветирацетам не отличается (не менее безопасен) от плацебо по изменениям от исходных значений по шкале «Внимание и память Лейтер-R» *(Leiter-R Attention and Memory)*, шкале «Комплексное наблюдение за памятью» *(Memory Screen Composite)* у пациентов, подвергнутых анализу по протоколу. Результаты исследования поведенческих и эмоциональных функций, подтверждающих, что на фоне применения леветирацетама возникает агрессивное поведение, получены с помощью стандартизированного метода с использованием валидированного инструмента — «Опросник поведения детей Ахенбаха» *(Achenbach Child Behavior Checklist)*.

Однако у пациентов, принимавших леветирацетам долгосрочно, в рамках открытых исследований, нарушений поведенческих и эмоциональных функций не возникало, в частности уровень агрессивного поведения не отличался от исходного.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противосудорожные средства*

Согласно предрегистрационным клиническим исследованиям, леветирацетам не влияет на сывороточные концентрации других противосудорожных средств; фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина и примидона — а эти противосудорожные средства не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Аналогично взрослым, у детей в дозах до 60 мг/кг/сут леветирацетам не взаимодействует с другими ЛС. Ретроспективная оценка фармакокинетических взаимодействий у детей и подростков с эпилепсией (4–17 лет) подтверждает, что леветирацетам в качестве вспомогательной терапии не влияет на сывороточные C_{ss} одновременно применяемых карбамазепина и вальпроевой кислоты. Однако имеются данные, что клиренс леветирацетама у детей, принимающих противосудорожные средства — индукторы микросомальных ферментов печени, — повышается на 20%. Коррекция дозы не требуется.

Пробенецид. Пробенецид (по 500 мг 4 раза в сутки) является блокатором канальцевой секреции в почках, показано, что он ингибирует почечный клиренс основного метаболита, но не леветирацетама. Тем не менее, концентрация основного метаболита остается низкой. Ожидается, что другие ЛС, экскретирующиеся посредством активной канальцевой секреции, могут снижать почечный клиренс основного метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид не изучалось; влияние леветирацетама на другие лекарственные препараты, экскретирующиеся путем активной канальцевой секреции, включая НПВС, сульфонамид и метотрексат, неизвестно.

Пероральные контрацептивы и прочие фармакокинетические взаимодействия. Леветирацетам в дозе 1000 мг/сут не оказывал влияние на фар-

макокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел); гормональный статус (содержание ЛГ и прогестерона) не изменялся. Леветирацетам в дозе 2000 мг/сут не оказывал влияние на фармакокинетику дигоксина и варфарина, ПВ не изменялось. Одновременное применение дигоксина, пероральных контрацептивов и варфарина не оказывало влияние на фармакокинетику леветирацетама.

Антациды. Данные о влиянии антацидов на абсорбцию леветирацетама отсутствуют.

Пища и алкоголь. Пища не влияет на степень абсорбции леветирацетама, но несколько снижает ее скорость. Данные о взаимодействии леветирацетама с этанолом отсутствуют.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* сонливость, ажитация, агрессия, угнетение сознания, угнетение дыхания и кома.

Лечение: после острой передозировки — промывание желудка или индукция рвоты. Антидот леветирацетама не найден. Лечение — симптоматическое, может включать применение гемодиализа. Диализирующая активность в отношении леветирацетама равна 60%, в отношении основного метаболита — 74%.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Отмена терапии*

Отмену препарата рекомендуется проводить постепенно. Например, у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг: снижение дозы должно осуществляться с шагом 500 мг 2 раза в сутки не чаще чем каждые 2–4 нед; у детей с 6 лет с массой тела менее 50 кг: снижение дозы должно осуществляться с шагом не более 10 мг/кг 2 раза в сутки не чаще чем каждые 2 нед.

Почечная недостаточность

Применение леветирацетама у пациентов с почечной недостаточностью может потребовать коррекции дозы. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется оценивать функцию почек до начала подбора дозы (см. «Способ применения и дозы»).

Суицид

У пациентов, принимавших противосудорожные средства (включая леветирацетам), отмечались суицид, попытки суицида, суицидальные мысли и поведение.

Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных ЛС показал небольшое повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм его реализации неизвестен.

В связи с вышеизложенным, необходимо осуществлять наблюдение за пациентами с симптомами депрессии или суицидальными мыслями и/или поведением и назначать им соответствующую терапию. Пациентов (и лиц, ухаживающих за ними) следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью при возникновении у них симптомов депрессии и/или суицидальных мыслей и поведения.

Дети

Таблетки имеют возрастные ограничения по применению в детском возрасте (см. «Показания»). По имеющимся данным леветирацетам не влияет на рост и половое созревание. Однако долгосрочное влияние на обучение, интеллект, рост, эндокринную функцию, половое созревание и фертильность детей неизвестно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами. Исследования о влиянии на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Вследствие индивидуальных различий восприимчивости у некоторых пациентов могут возникать сонливость и другие нарушения со стороны ЦНС, особенно в начале терапии и после повышения дозы. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными сред-

ствами и занятии другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При возникновении указанных симптомов пациентам следует отказаться от таких видов деятельности, пока они не убедятся, что указанные симптомы не оказывают на них значимое влияние.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров в пачке картонной.

По 30 или по 60 табл. в банке полимерной для ЛС, каждую банку помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Леветирацетам (Levetiracetam*)*

Синонимы

Леветинол®: табл. п.п.о. *(ГЕРОФАРМ)* 298

Леводопа + Бенсеразид (Levodopa + Benserazide*)*

Синонимы

Леводопа/Бенсеразид-Тева: табл. *(Teva)* 308

ЛЕВОДОПА/БЕНСЕРАЗИД-ТЕВА (LEVODOPA/BENSERAZIDE-TEVA)

Леводопа + Бенсеразид* *308*

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

СОСТАВ

Таблетки . . . . . 1 табл.

активные вещества:

леводопа . . . . . 100/200 мг

бенсеразид . . . . . 25/50 мг

соответствует бенсеразида гидрохлориду — 28,5/57 мг

вспомогательные вещества: маннитол — 89,15/178,3 мг; МКЦ — 4,95/9,9 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 18,7/37,4 мг; кальция гидрофосфат (безводный) — 7,97/15,94 мг; повидон — K25 11/22 мг; кросповидон (тип А) — 8,25/16,5 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,71/1,42 мг; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,27/0,54 мг; магния стеарат — 5,5/11 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Дозировка 100 мг+25 мг:* круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета с легкой мраморностью, с крестообразной риской на обеих сторонах.

Дозировка 200 мг+50 мг: круглые, плоские таблетки с фаской розового цвета, с легкой мраморностью. На обеих сторонах таблетки — крестообразная риска. На одной стороне — гравировка «B» и «L» в двух секциях крестообразной риски.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противопаркинсоническое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Леводопа/бенсеразид — комбинированный противопаркинсонический препарат, содержащий предшественник дофамина и ингибитор периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. При паркинсонизме нейромедиатор дофамин образуется в базальных ядрах в недостаточных количествах. Заместительная терапия проводится путем применения леводопы — непосредственного метаболического предшественника дофамина. Бóльшая часть леводопы превращается в дофамин в периферических тканях (кишечник, печень, почки, сердце, желудок), который не участвует в реализации противопаркинсонического

табл. 100 мг + 25 мг
или 200 мг + 50 мг,
фл. ПЭ 100, пач. картон. 1
Леводопа / Бенсеразид-Тева

эффекта, поскольку периферический дофамин плохо проникает через ГЭБ, а также ответственен за большинство ее нежелательных реакций. Блокирование экстрацеребрального декарбоксилирования леводопы является весьма желательным. Это достигается одновременным введением леводопы и бенсеразида — ингибитора периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, который снижает образование дофамина в периферических тканях, что косвенным образом приводит к повышению количества леводопы, поступающей в ЦНС, — с одной стороны и к уменьшению проявлений нежелательных реакций леводопы — с другой. Комбинация этих веществ в соотношении 4:1 обладает такой же эффективностью, как и леводопа в высоких дозах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Леводопа и бенсеразид всасываются главным образом в верхних отделах тонкой кишки. T_{max} при приеме внутрь составляет примерно 1 ч. AUC и C_{max} находятся в пропорциональной зависимости от принятой дозы. Всасывание зависит от скорости эвакуации содержимого желудка и значений внутрижелудочного pH. Наличие пищи в желудке замедляет всасывание. При применении леводопы после обычного приема пищи C_{max} леводопы в плазме на 30% меньше и достигается позже. Степень всасывания снижается на 15%. В большом количестве содержится в тонкой кишке, печени и почках, только около 1–3% проникает в головной мозг. $T_{1/2}$ — 3 ч.

Распределение. Леводопа проходит ГЭБ посредством насыщаемой транспортной системы. Она не связывается с белками плазмы. V_d — 57 л. AUC леводопы в спинномозговой жидкости составляет 12% от таковой в плазме.

В отличие от леводопы, бенсеразид не проникает через ГЭБ. Он накапливается главным образом в почках, легких, тонкой кишке и печени и проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм. Леводопа метаболизируется главным образом двумя основными (декарбоксилирование и о-метилирование) и двумя дополнительными путями (трансаминирование и окисление). Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот превращает леводопу в дофамин. Главными конечными продуктами этого пути обмена являются гомованилиновая и дигидроксифенилуксусная кислоты. Катехол-о-метил-трансфераза метилирует леводопу с образованием 3-о-метилдопы. $T_{1/2}$ этого основного метаболита 15 ч, и у пациентов, получивших терапевтические дозы препарата, происходит его накопление. Уменьшение периферического декарбоксилирования леводопы, если последняя применяется вместе с бенсеразидом, приводит к более высоким плазменным концентрациям леводопы и 3-о-метилдопы и более низким концентрациям катехоламинов (дофамин, норадреналин) и фенолкарбоксильных кислот (гомованилиновая кислота, дигидрофени-

луксусная кислота). В слизистой оболочке кишечника и печени бенсеразид гидроксилируется с образованием тригидроксибензилгидразина. Этот метаболит является мощным ингибитором декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Выведение. На фоне периферического ингибирования декарбоксилазы ароматических L-аминокислот $T_{1/2}$ леводопы 1,5 ч. Клиренс леводопы из плазмы — 430 мл/мин. Бенсеразид почти полностью элиминируется путем метаболизма. Метаболиты выводятся главным образом почками (64%) и в меньшей степени — кишечником (24%).

Кумуляция. Абсолютная кумуляция леводопы в комбинации с бенсеразидом составляет в среднем 98% (от 74 до 112%).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная недостаточность. Менее 10% неизмененной леводопы/бенсеразида выводятся почками, поэтому пациентам с легкой и средней степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

У пациентов пожилого возраста (65–78 лет) с болезнью Паркинсона. $T_{1/2}$ и AUC леводопы увеличиваются на 25%, что не является клинически значимым изменением.

ПОКАЗАНИЯ. Болезнь Паркинсона.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к леводопе, бенсеразиду или любому другому компоненту препарата;
- тяжелое нарушение функций органов эндокринной системы;
- глаукома;
- тяжелое нарушение функции печени;
- тяжелое нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции ССС;
- эндогенные и экзогенные психозы;
- одновременный прием с неселективными ингибиторами МАО, сочетание ингибиторов МАО типа А и МАО типа В (что эквивалентно неселективному ингибированию МАО);
- женщины детородного возраста, не применяющие надежные методы контрацепции;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 25 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Леводопа/Бенсеразид-Тева противопоказан при беременности и женщинам детородного возраста, не применяющим надежные методы контрацепции. При подозрении на возникновение беременности препарат следует немедленно отменить.

При необходимости приема препарата грудное вскармливание следует прекратить, поскольку нельзя исключить нарушения развития скелета у ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по возможности не менее чем за 30 мин до или через 1 ч после еды.

Лечение начинают с малой дозы, постепенно увеличивая дозу для каждого пациента индивидуально, до достижения терапевтического эффекта. Необходимо избегать высоких доз для одновременного приема препарата.

Приведенные ниже указания по режиму дозирования следует рассматривать как общие рекомендации.

Для пациентов, которые ранее не принимали леводопу, назначают начальную дозу по 50 мг леводопы/12,5 мг бенсеразида 2–4 раза в сутки (от 100–200 мг леводопы/ 25–50 мг бенсеразида в сутки). При хорошей переносимости дозу увеличивают на 50–100 мг леводопы/ 12,5–25 мг бенсеразида через каждые 3 дня до достижения терапевтического эффекта. Дальнейший (после первичного) подбор дозы осуществляют с частотой 1 раз в месяц. Обычно терапевтический эффект отмечается уже при приеме 200–400 мг леводопы/ 50–100 мг бенсеразида в сутки.

Максимальная суточная доза — 800 мг леводопы/ 200 мг бенсеразида.
Суточная доза должна быть разделена на 4 и более приемов. Частота приемов должна быть распределена так, чтобы обеспечить оптимальный терапевтический эффект.
При проявлении нежелательных реакций необходимо либо прекратить увеличение дозы, либо уменьшить суточную дозу.
Оптимальный терапевтический эффект достигается, как правило, при приеме 300–800 мг леводопы/ 100–200 мг бенсеразида.
Пациентам, которые ранее принимали леводопу, прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева необходимо начать через 12 ч после прекращения приема леводопы.
Доза препарата должна составить приблизительно 20% от предыдущей дозы леводопы, чтобы сохранить уже достигнутый терапевтический эффект. В случае необходимости доза увеличивается по схеме, описанной для пациентов, которые ранее не принимали леводопу.
У пациентов, которые ранее принимали леводопу в комбинации с ингибитором декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева необходимо начать через 12 ч после прекращения приема леводопы в комбинации с ингибитором декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Чтобы минимизировать снижение уже достигнутой терапевтической эффективности необходимо прекратить предыдущую терапию ночью и начать прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева на следующее утро. В случае необходимости доза увеличивается по схеме, описанной для пациентов, которые ранее не принимали леводопу.
Пациентам, которые ранее принимали другие противопаркинсонические препараты, прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева возможен. Как только становится очевидным терапевтический эффект препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева, необходимо пересмотреть схему лечения и уменьшить или отменить альтернативный препарат.
Режимы дозирования в особых случаях
Пациентам, которые испытывают сильные моторные флуктуации, рекомендуется прием суточной дозы более 4 раз в день без изменения самой суточной дозы.
В пожилом возрасте увеличение дозы должно происходить медленнее.
Опыт применения *у детей и подростков* ограничен.
При почечной и печеночной недостаточности легкой и средней тяжести коррекция дозы не требуется.
При появлении самопроизвольных движений типа хореи или атетоза на поздних стадиях лечения необходимо уменьшить дозу.
При длительном применении препарата появление эпизодов застывания, ослабление эффекта к концу периода действия дозы и феномен включения-выключения можно устранить или значительно уменьшить путем снижения дозы или применения препарата в меньшей дозе, но чаще. Впоследствии можно вновь увеличить дозу для усиления эффекта лечения.
При появлении нежелательных реакций со стороны ССС необходимо уменьшить дозу.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота развития нежелательных реакций классифицирована согласно следующим критериям: очень часто — не менее 10%; часто — не менее 1% и менее 10%; иногда — не менее 0,1% и менее 1%; редко — не менее 0,01% и менее 0,1%; очень редко — менее 0,01%, включая единичные сообщения.
Со стороны системы кроветворения: очень редко — гемолитическая анемия, транзиторная лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, судороги, спонтанные двигательные расстройства (типа хореи и атетоза), эпизоды застывания, ослабление эффекта к концу периода действия дозы, феномен включения-выключения, усиление проявлений синдрома беспокойных ног; очень редко — выраженная сонливость, эпизоды внезапной сонливости.

Нарушения психики: редко — ажитация, тревога, подавленное настроение, бессонница, бред, агрессия, депрессия, анорексия, умеренный восторг, патологическая склонность к азартным играм, гиперсексуальность, повышенное либидо; очень редко — галлюцинации, временная дезориентация.

Со стороны ССС: очень редко — аритмии, ортостатическая гипотензия (ослабевает после уменьшения дозы препарата), повышение АД; частота неизвестна — приливы.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко — тошнота, рвота, диарея, отдельные случаи потери или изменения вкусовых ощущений, сухость слизистой полости рта; частота неизвестна — желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко — зуд кожи, сыпь.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто — транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, повышение концентрации билирубина, повышение мочевины и креатинина в крови, изменение цвета мочи до красного, темнеющего при стоянии.

Прочие: частота неизвестна — фебрильная лихорадка, повышенная потливость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакокинетические взаимодействия*

При одновременном применении тригексифенидила (м-холиноблокатор) происходит уменьшение скорости, но не степени всасывания леводопы.

Железа сульфат снижает C_{max} и AUC леводопы на 30–50%; эти изменения в некоторых случаях являются клинически значимыми.

При одновременном применении с антацидами степень всасывания леводопы/бенсеразида снижается на 32%.

Метоклопрамид увеличивает скорость всасывания леводопы.

Фармакодинамические взаимодействия

Нейролептики, опиоиды и гипотензивные препараты, содержащие резерпин, подавляют действие леводопы/бенсеразида. В случае необходимости используют самые низкие дозы этих препаратов.

При одновременном применении пиридоксин может уменьшать противопаркинсоническое действие леводопы/бенсеразида.

Леводопу/бенсеразид нельзя применять с неселективными ингибиторами МАО. При необходимости применения леводопы/бенсеразида у пациентов, получающих необратимые неселективные ингибиторы МАО, с момента прекращения приема ингибитора МАО до начала приема должно пройти не менее 2 нед. Преждевременное (в течение 2 нед после отмены) применение леводопы/бенсеразида за неселективным ингибитором МАО (например транилципромин) может вызвать гипертонический криз.

Селективные ингибиторы МАО типа В (в т.ч. селегилин, разагилин) и селективные ингибиторы МАО типа А (моклобемид) можно применять на фоне лечения леводопой/бенсеразидом. В определенных случаях селегилин может увеличить эффект леводопы/бенсеразида, не вызывая опасного взаимодействия. При этом рекомендуется скорректировать дозу леводопы/бенсеразида в зависимости от индивидуальной по-

требности пациента в плане терапевтической эффективности и переносимости.

Сочетание селективных ингибиторов МАО типа В и селективных ингибиторов МАО типа А эквивалентно приему неселективного ингибитора МАО, поэтому подобную комбинацию не следует применять с леводопой/бенсеразидом.

При необходимости применения гипотензивных препаратов на фоне лечения леводопой/бенсеразидом необходимо учитывать возможность развития ортостатической гипотензии.

Леводопа/бенсеразид потенцирует действие симпатомиметиков (эпинефрин, норэпинефрин, изопротеренол, амфетамин), поэтому не следует использовать подобную комбинацию препаратов. Если одновременный прием все же обязателен, то следует тщательно контролировать состояние ССС и при необходимости уменьшить дозу симпатомиметиков.

Возможно применение леводопы/бенсеразида с другими противопаркинсоническими препаратами (антихолинергические препараты, амантадин, агонисты дофаминовых рецепторов), при этом могут усиливаться не только желательные, но и нежелательные эффекты. Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы леводопы/бенсеразида или другого препарата. При одновременном применении леводопы/бенсеразида с ингибитором катехол-О-метилтрансферазой может потребоваться уменьшение дозы леводопы/бенсеразида.

Поскольку у пациента, получающего леводопу/бенсеразид, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания АД и аритмии, то необходимо отменить прием препарата за 12–48 ч до оперативного вмешательства.

Богатая белками пища может снижать терапевтический эффект леводопы/бенсеразида.

Леводопа/бенсеразид может повлиять на результаты лабораторных исследований катехоламинов, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, ЩФ, билирубина. Могут определяться повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, ложноотрицательная реакция на глюкозу в моче при использовании метода глюкозооксидазы, ложноположительный результат пробы Кумбса.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Нежелательные реакции со стороны ЖКТ, возможные на начальной стадии лечения, в значительной степени устраняются, если принимать препарат Леводопа/Бенсеразид-Тева с небольшим количеством пищи или жидкости, а также более медленном увеличении дозы. Не рекомендуется применение препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева для лечения ятрогенного экстрапирамидного синдрома и хореи Гентингтона.

У пациентов, имеющих в анамнезе сведения о язвах ЖКТ, судорогах и остеомаляции, необходимо регулярно проводить контроль соответствующих показателей. В процессе лечения следует контролировать показатели функции печени, почек, формулу крови. У пациентов, имеющих в анамнезе ИБС, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, необходимо регулярно проводить контроль ЭКГ.

Пациенты, имеющие ортостатическую гипотензию в анамнезе, должны находиться под наблюдением врача, особенно в начале лечения.

У пациентов с сахарным диабетом следует часто контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу пероральных гипогликемических препаратов.

При применении препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева сообщалось о случаях внезапного наступления сна. Пациентов следует проинформировать о возможном внезапном засыпании.

При применении препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева повышается риск развития злокачественной меланомы, в связи с чем применение препарата у пациентов со злокачественной меланомой, в т.ч. в анамнезе, не рекомендуется. Применение препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева, особенно в высоких дозах, повышает риск развития компульсивных расстройств.

Перед общей анестезией прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева необходимо осуществлять как можно более длительный период. Исключением является галотановый наркоз. Поскольку у пациента, получавшего препарат, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания АД и аритмии, прием препарата должен быть отменен за 12–24 ч перед оперативным вмешательством. После операции лечение возобновляют, постепенно повышая дозу.

Препарат Леводопа/Бенсеразид-Тева нельзя отменять резко. Резкая отмена препарата может привести к синдрому отмены (повышение температуры тела, ригидность мышц, а также возможные психические изменения и повышение активности КФК в сыворотке крови) или акинетическим кризам, которые могут принять угрожающую жизни форму. При возникновении таких симптомов пациент должен находиться под наблюдением врача (при необходимости должен быть госпитализирован) и получать соответствующую терапию, которая может включать повторное применение препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева.

Депрессия может быть клиническим проявлением основного заболевания (паркинсонизм) и также может возникнуть на фоне лечения препаратом Леводопа/Бенсеразид-Тева. Такие пациенты должны быть под наблюдением врача для своевременного выявления психических нежелательных реакций.

У некоторых пациентов с болезнью Паркинсона отмечено появление поведенческих и когнитивных расстройств в результате неконтролируемого применения возрастающих доз препарата, несмотря на рекомендации врача и значительное повышение терапевтических доз.

Опыт применения Леводопа/Бенсеразид-Тева в возрасте до 25 лет ограничен.

Влияние на способность к управлению транспортом и работу с техникой. Пациентам, которые испытывают чрезмерную дневную сонливость или внезапные эпизоды сна необходимо отказаться от управления автомобилем или работы с техникой. При появлении этих симптомов во время лечения препаратом Леводопа/Бенсеразид-Тева следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены терапии.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки 100 мг+25 мг, 200 мг+50 мг.* По 20, 30, 50, 60 или 100 табл. во флаконе из ПЭВП с навинчивающейся крышкой из полипропилена, содержащей силикагель и снабженной системой контроля первого вскрытия. 1 фл. помещен в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

NPS-RU-00013-DOK-PHARM-23072016

ЛИРА (LIRA)

Цитиколин* *628*

ПАО «Фармак» (Украина)

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . . 1 мл

активное вещество:

цитиколина мононатриевая соль . . . . . 130,63 мг
261,25 мг

(в пересчете на цитиколин 125 и 250 мг соответственно)

вспомогательные вещества: кислота хлористоводородная концентрированная или натрия гид-

роксид — до pH 6,8±0,05; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нейрометаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия — способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. В острый период инсульта цитиколин уменьшает объем поражения ткани головного мозга улучшает холинергическую передачу. При ЧМТ уменьшает длительность посттравматической комы и выраженность неврологических симптомов, кроме этого, способствует уменьшению продолжительности восстановительного периода.

При хронической гипоксии головного мозга цитиколин эффективен в лечении когнитивных расстройств, таких как ухудшение памяти, безынициативность, затруднения, возникающие при выполнении повседневных действий и самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии.

Цитиколин эффективен в лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Цитиколин хорошо абсорбируется при в/в и в/м введении.

Метаболизм. Препарат метаболизируется в печени с образованием холина и цитидина. После введения концентрация холина в плазме крови существенно повышается.

р-р для в/в и в/м введ. 125 или 250 мг/мл, амп. с точк. или кольц. излома 4 мл, бл. 5, пач. картон. 1
Лира

Распределение. Цитиколин в значительной степени распределяется в структурах головного мозга, с быстрым внедрением фракций холина в структурные фосфолипиды и фракции цитидина — в цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Цитиколин проникает в головной мозг и активно встраивается в клеточные, цитоплазматические и митохондриальные мембраны, образуя часть фракции структурных фосфолипидов.

Выведение. Только 15% введенной дозы цитиколина выводится из организма человека: менее 3% — почками и через кишечник и около 12% — с выдыхаемым CO_2.

В экскреции цитиколина с мочой можно выделить 2 фазы: первая фаза, длящаяся около 36 ч, в ходе которой скорость выведения быстро снижается, и вторая фаза, в ходе которой скорость экскреции снижается намного медленнее. То же самое наблюдается в выдыхаемом CO_2 — скорость выведения быстро снижается приблизите-

льно через 15 ч, а затем снижается намного медленнее.

ПОКАЗАНИЯ

- острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии);
- восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов;
- черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный периоды;
- когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- выраженная ваготония (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы);
- не рекомендуется применять у детей до 18 лет (в связи с отсутствием достаточных клинических данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Достаточные данные по применению цитиколина у беременных женщин отсутствуют. Хотя в исследованиях на животных отрицательное влияние не выявлено, в период беременности лекарственный препарат назначают только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. При назначении препарата в период лактации женщинам следует прекратить грудное вскармливание, поскольку данные о выделении цитиколина с женским молоком отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в* или *в/м*. В/в препарат назначают в форме медленной инъекции (в течение 3–5 мин, в зависимости от назначенной дозы) или капельного вливания (40–60 капель/мин). В/в путь введения предпочтительнее, чем в/м. При в/м введении следует избегать введения препарата в одно и тоже место.

Острый период ишемического инсульта и ЧМТ: 1000 мг (10 мл) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 нед. Через 3–5 дней после начала лечения (если не нарушена функция глотания) возможен переход на пероральные формы препарата.

Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500–2000 мг/сут (5–10 мл 1–2 раза в день). Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания.

Пожилые пациенты. При назначении препарата пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

Раствор в ампуле предназначен для однократного применения. Он должен быть немедленно использован после вскрытия ампулы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота неблагоприятных побочных реакций.

Очень редко (<1/10000, включая индивидуальные случаи): аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, анафилактический шок), головная боль, головокружение, чувство жара, тремор, тошнота, рвота, диарея, галлюцинации, отеки, одышка, бессонница, возбуждение, снижение аппетита, онемение в парализованных конечностях, изменение активности печеночных ферментов. В некоторых случаях препарат может стимулировать парасимпатическую систему, а также вызывать кратковременное изменение АД.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или были замечены любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не следует применять одновременно с ЛС, содержащими меклофеноксат.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не описаны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать механизмами*. В период лечения следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (в т.ч. управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 125 мг/мл и 250 мг/мл*. В ампулах стеклянных (нейтральное стекло, тип I) с белым кольцом или точкой излома, 4 мл. На ампуле наклеена этикетка самоклеящаяся (из бумаги). 5 амп. в пачке из картона с гофрированной вкладкой. 5 амп. в блистере из пленки ПВХ. 1 бл. в пачке из картона.

КОММЕНТАРИЙ. Препараты — в процессе регистрации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Лозартан (Losartan*)*

Синонимы

Лориста®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 317

ЛОРИСТА® (LORISTA®)

Лозартан* *317*

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: целлактоза (смесь лактозы моногидрата и целлюлозы); крахмал прежелатинизированный; крахмал кукурузный; МКЦ; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат

оболочка пленочная: гипромеллоза; тальк; пропиленгликоль; краситель хинолиновый желтый (E104) — только для таблеток по 12,5 и 25 мг; титана диоксид (E171)

табл. п.п.о. 100 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 9
Лориста®

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 ДЕЙСТВИЕ. *Гипотензивное*.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Лозартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1) 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 AT_1-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 AT_2-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 гидроксилирования бутильной группы цепи, и менее значимый метаболит — N-2-тетразол глюкуронид.

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 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, расстройства 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: гиперкалиемия; нечасто — умеренное повышение 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, дигоксином, непрямыми 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 развиться брадикардия.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов со сниженным ОЦК (например, при терапии большими дозами диуретиков) может развиться симптоматическая артериальная 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 АГ[1];

- в ходе открытого мультицентрового клинического исследования LAURA[2] (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 ЭФФЕКТ[3] 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 Гемера[4] 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 эффективному и хорошо переносимому лечению гипертензии, но и снижению сердечно-сосудистого риска.

Литература

1. Недогода С.В., Ледяева А.А, Чумачок Е.В., Цома В.В., Саласюк А.С. Возможности 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 уриказурическая 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.

МАГНЕ В6® (MAGNE B6®)

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

СОСТАВ

Раствор для приема внутрь . . . . . 1 амп.
активные вещества:
магния лактата дигидрат . . . . . 186 мг
магния пидолат . . . . . 936 мг
(соответствует 100 мг суммарного содержания магния (Mg^{2+}))
пиридоксина гидрохлорид . . . . . 10 мг
вспомогательные вещества: натрия дисульфит — 15 мг; натрия сахаринат — 15 мг; ароматизатор

вишнево-карамельный — 0,3 мл;
вода очищенная — до 10 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор для приема внутрь:* прозрачная жидкость коричневого цвета с запахом карамели.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит магния.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Магний* является жизненно важным элементом, который находится во всех тканях организма и необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ. В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц. Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии (при повышенной физической и умственной нагрузке, стрессе, беременности, применении диуретиков).

Пиридоксин (витамин B_6) участвует во многих метаболических процессах, в регуляции метаболизма нервной системы. Витамин B_6 улучшает всасывание магния из ЖКТ и его проникновение в клетки.

Уровни магния в сыворотке:
- от 12 до 17 мг/л (0,5–0,7 ммоль/л) указывают на умеренный дефицит магния;
- ниже 12 мг/л (0,5 ммоль/л) указывают на тяжелый дефицит магния.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывание магния в ЖКТ составляет не более 50% от принимаемой внутрь дозы. 99% магния в организме находится внутри клеток. Примерно 2/3 внутриклеточного магния распределяется в костной ткани, а 1/3 находится в гладкой и поперечно-полосатой мышечной ткани. Выводится магний преимущественно с мочой. С мочой выводится по меньшей мере 1/3 от принимаемой дозы магния.

р-р для приема внутрь, амп. темн. стекл. 10 мл, пач. картон. 10
Магне B_6®

ПОКАЗАНИЯ. Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин);
- фенилкетонурия;
- детский возраст до 1 года;
- одновременный прием леводопы (см. «Взаимодействие»).

С осторожностью: умеренная недостаточность функции почек (опасность развития гипермагниемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В период беременности может применяться только при необходимости, по рекомендации врача.

Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.
Внутрь.
Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 3–4 амп./сут; для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10–30 мг/кг и равняется 1–4 амп.
Суточную дозу следует разделить на 2–3 приема, принимать во время еды.
Раствор в ампулах перед приемом разводят в 1/2 стакана воды.
Лечение следует прекратить сразу же после нормализации уровня магния в крови.
Внимание! Самонадламывающиеся ампулы с Магне B_6® не требуют использования пилочки. Чтобы открыть ампулу, необходимо взять ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломить его резким движением сначала с одного заостренного конца, а затем — с другого, предварительно направив открытый первым конец ампулы под углом в стакан с водой, таким образом, чтобы отламываемый вторым кончик ампулы не находился над стаканом. После отламывания второго кончика ампулы ее содержимое свободно выльется в стакан.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны иммунной системы:* очень редко (<0,01%) — аллергические реакции, включая кожные реакции.
Со стороны ЖКТ: неизвестная частота (по имеющимся данным оценить частоту возникновения не представляется возможным) — диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*
С леводопой: активность леводопы ингибируется пиридоксином (если прием этого препарата не сочетается с приемом ингибиторов периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот). Следует избегать приема любого количества пиридоксина, если леводопа не принимается в сочетании с ингибиторами периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.
Нерекомендуемые комбинации
Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшать всасывание магния в кишечнике.
Комбинации, которые следует принимать во внимание
При назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее 3 ч между приемом внутрь тетрациклина и Магне B_6®, т.к. препараты магния уменьшают всасывание тетрациклинов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием.
Симптомы (выраженность зависит от концентрации магния в крови): снижение АД, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, изменения на ЭКГ, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурия.
Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В случае сопутствующего дефицита кальция, дефицит магния должен быть устранен до начала дополнительного приема кальция.
При частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и психических нагрузках потребность в магнии возрастает, что может привести к развитию дефицита магния в организме.
Ампулы содержат сульфит, который может вызывать или усиливать реак-

ции аллергического типа (включая анафилактические), особенно у больных группы риска.

Препарат в лекарственной форме раствор для приема внутрь может быть рекомендован для детей младшего возраста.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для приема внутрь.*В ампулах темного стекла (гидролитический класс — III ЕФ), запаянных с двух сторон, с линией разлома и нанесением двух маркировочных колец на каждую из сторон, по 10 мл. По 10 амп. в упаковочном вкладыше из картона помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

RU.MGP.15.09.32

МАГНЕ В6® (MAGNE B6®)

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

СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

ядро:

активные вещества:

магния лактата дигидрат . . . . . 470 мг (соответствует 48 мг магния (Mg^{2+})

пиридоксина гидрохлорид. . . . . 5 мг

вспомогательные вещества: сахароза — 115,6 мг; каолин тяжелый — 40 мг; акации камедь — 20 мг; карбоксиполиметилен 934 — 10 мг; тальк (магния гидросиликат) — 42,7 мг; магния стеарат — 6,7 мг

оболочка: акации камедь — 3,615 мг; сахароза — 214,969 мг; титана диоксид — 1,416 мг; тальк (магния гидросиликат) — следы; воск карнаубский (порошок) — следы

табл. п.о., бл. 10, пач. картон. 5

Магне B_6®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые оболочкой:* овальные двояковыпуклые, белого цвета, с гладкой блестящей поверхностью.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит магния.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Магний* является жизненно важным элементом, который находится во всех тканях организма и необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ. В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц. Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии (при повышенной физической и умственной нагрузке, стрессе, беременности, применении диуретиков).

Пиридоксин (витамин B_6) участвует во многих метаболических процессах, в регуляции метаболизма нервной системы. Витамин B_6 улучшает всасывание магния из ЖКТ и его проникновение в клетки.

Уровни магния в сыворотке:
- от 12 до 17 мг/л (0,5–0,7 ммоль/л) указывают на умеренный дефицит магния;
- ниже 12 мг/л (0,5 ммоль/л) указывают на тяжелый дефицит магния.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывание магния в ЖКТ составляет не более 50% от принимаемой внутрь дозы. 99% магния в организме находится внутри клеток. Примерно 2/3 внутриклеточного магния распределяется в костной ткани, а 1/3 находится в гладкой и поперечно-полосатой мышечной ткани. Выводится магний преимущественно с мочой. С мочой выводится по меньшей мере 1/3 от принимаемой дозы магния.

ПОКАЗАНИЯ. Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин);
- фенилкетонурия;
- детский возраст до 6 лет;
- непереносимость фруктозы, синдром нарушенной абсорбции глюкозы или галактозы или дефицит сахаразы-изомальтазы;
- одновременный прием леводопы (см. «Взаимодействие»).

С осторожностью: умеренная недостаточность функции почек (опасность развития гипермагниемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В период беременности может применяться только при необходимости, по рекомендации врача.

Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

Таблетки, покрытые оболочкой: взрослым рекомендуется принимать по 6–8 табл./сут; детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) — 4–6 табл./сут.

Лечение следует прекратить сразу же после нормализации уровня магния в крови.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны иммунной системы:* очень редко (<0,01%) — аллергические реакции, включая кожные реакции.

Со стороны ЖКТ: неизвестная частота (по имеющимся данным оценить частоту возникновения не представляется возможным) — диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

С леводопой: активность леводопы ингибируется пиридоксином (если прием этого препарата не сочетается с приемом ингибиторов периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот). Следует избегать приема любого количества пиридоксина, если леводопа не принимается в сочетании с ингибиторами периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Нерекомендуемые комбинации

Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшать всасывание магния в кишечнике.

Комбинации, которые следует принимать во внимание
При назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее 3 ч между приемом внутрь тетрациклина и Магне B_6®, т.к. препараты магния уменьшают всасывание тетрациклинов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием.
Симптомы (выраженность зависит от концентрации магния в крови): снижение АД, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, изменения на ЭКГ, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурия.
Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Информация для больных сахарным диабетом:* таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества.
В случае сопутствующего дефицита кальция, дефицит магния должен быть устранен до начала дополнительного приема кальция.
При частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и психических нагрузках потребность в магнии возрастает, что может привести к развитию дефицита магния в организме.
Препарат в лекарственной форме таблетки предназначен только для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в лекарственной форме раствора для приема внутрь.
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой.* В блистере из ПВХ/фольги алюминиевой 10 табл. По 5 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

RU.MGP.15.09.30

МАГНЕ В6® ФОРТЕ (MAGNE B6® FORTE)

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

СОСТАВ
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.
ядро:
активные вещества:
магния цитрат . . . . . 618,43 мг
(соответствует 100 мг магния (Mg^{2+}))
пиридоксина гидрохлорид . . . . . 10 мг
вспомогательные вещества: лактоза — 50,57 мг; макрогол 6000 — 120 мг; магния стеарат — 1 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза 6 мПа.с — 14,08 мг; макрогол 6000 — 1,17 мг; титана диоксид (Е171) — 4,75 мг; тальк — следы

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой:* овальные двояковыпуклые, белого цвета. На изломе видны два слоя: оболочка белого цвета и таблеточная масса белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит магния.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Магний является жизненно важным элементом, который необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ.

М

В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц. 1/3 количества магния, содержащегося в организме, накапливается в костной ткани. Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии.

Пиридоксин (витамин B_6) участвует во многих метаболических процессах, способствует улучшению всасывания магния из ЖКТ и его проникновению в клетки.

Уровни магния в сыворотке:

- между 12 и 17 мг/л (1–1,4 мЭкв/л или 0,5–0,7 ммоль/л) указывают на умеренный дефицит магния;
- ниже 12 мг/л (1 мЭкв/л или 0,5 ммоль/л) указывают на тяжелый дефицит магния.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Желудочно-кишечная абсорбция магниевых солей происходит частично путем пассивного механизма, в котором растворимость соли играет определяющую роль. Степень этой абсорбции не превосходит 50%. Выведение происходит преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ. Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах.

Если через месяц лечения отсутствует уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин);
- фенилкетонурия;
- детский возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы);
- одновременный прием леводопы (см. «Взаимодействие»).

С осторожностью: умеренная недостаточность функции почек (опасность развития гипермагниемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Клинический опыт применения препарата у достаточного количества беременных женщин не выявил какого-либо неблагоприятного влияния на возникновение пороков развития плода или фетотоксического действия. В период беременности может применяться только при необходимости, по рекомендации врача.

Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды.

Взрослым: 3–4 табл./сут, разделенные на 2–3 приема, во время еды.

Детям в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10–30 мг/кг/сут (0,4–1,2 ммоль/кг/сут), т.е. детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2–4 табл./сут, разделенные на 2–3 приема, во время еды.

Обычно продолжительность лечения составляет 1 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны иммунной системы:* очень редко (< 0,01%) — аллергические реакции, включая кожные реакции.

Со стороны ЖКТ: неизвестная частота (по имеющимся данным оценить частоту возникновения не представляется возможным) — диа-

табл. п.п.о., бл. 15, пач. картон. 2
Магне B_6®форте

рея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Леводопа: активность леводопы (если прием этого препарата не сочетается с приемом ингибиторов периферической допа-декарбоксилазы) ингибируется пиридоксином. Следует избегать любого приема пиридоксина, если одновременно с леводопой не назначены ингибиторы периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Нерекомендуемые комбинации

Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в кишечнике. С фосфатными или кальциевыми солями: эти продукты угнетают кишечную абсорбцию магния.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее 3 ч между приемом внутрь тетрациклина и магния, т.к. магний снижает желудочно-кишечную абсорбцию тетрациклинов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием.

Симптомы (выраженность зависит от концентрации магния в крови): снижение АД, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, изменения на ЭКГ, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром.

Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Таблетки предназначены *только* для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет.

При умеренной почечной недостаточности следует принимать препарат с осторожностью из-за риска развития гипермагниемии.

При одновременном дефиците кальция и магния, дефицит магния следует восполнять до начала приема препаратов кальция или пищевых добавок, содержащих кальций. При применении пиридоксина в высоких дозах (более 200 мг в день) в течение длительного времени (в течение нескольких месяцев или в некоторых случаях — лет) может развиться сенсорная аксональная нейропатия, которая сопровождается такими симптомами, как онемение и нарушения проприоцептивной чувствительности, тремор дистальных отделов конечностей и постепенно развивающаяся сенсорная атаксия (нарушения координации движений). Эти нарушения обычно являются обратимыми и проходят после прекращения приема витамина B_6.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы,

требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не влияет. Особых рекомендаций нет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*. В блистере из ПВХ-ПЭ-ПВДХ/фольги алюминиевой 15 табл. 2 или 4 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

RU.MGP.15.09.33

МЕБИКАР (MEBICAR)

Тетраметилтетраазабициклооктандион *571*

ОАО «Татхимфармпрепараты» (Россия)

табл. 300 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 2
Мебикар

СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
активное вещество:
мебикар . . . . . 0,3 г
вспомогательные вещества: повидон (поливинилпирролидон высокомолекулярный) — 0,0015 г; кальция стеарат — 0,0015 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрические с фаской и риской.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анксиолитическое*.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат относится к анксиолитическим, стресс-протективным, ноотропным средствам. Улучшает кислородное обеспечение тканей миокарда; нормализует нарушенный электролитный баланс крови, содержание ионов калия в плазме, эритроцитах и клетках миокарда; способствует усилению белкового синтеза и увеличению энергетических ресурсов клетки.

Регулирует нарушенный ночной сон, не оказывая прямого снотворного действия. Не обладает холинолитическим и миорелаксантным эффектом, не нарушает координацию движений. Облегчает или снимает никотиновую абстиненцию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Выводится с мочой полностью в течение суток.

ПОКАЗАНИЯ

- невротические расстройства (раздражительность, эмоциональная лабильность, тревога, тревожно-депрессивные, фобические, панические расстройства), развившиеся в результате истощающих психоэмоциональных, нервно-психических и физических нагрузок;
- в комплексной терапии для лечения больных с кардиалгиями, ишемической болезнью сердца и реабилитации после инфаркта миокарда;
- для уменьшения влечения к курению табака;
- неврозоподобные состояния у больных алкоголизмом, для снижения патологического влечения к алкоголю и психоактивным веществам;
- для улучшения переносимости нейролептиков и транквилизаторов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи. По 0,3–0,9 г 2–3 раза в день. Максимальная разовая доза — 3 г, суточная — 10 г. Курс для профилакти-

ки и лечения — от нескольких дней до 2–3 мес, в зависимости от ситуации, при психических заболеваниях — до 6 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (кожный зуд), при высоких дозах — кратковременное незначительное снижение АД, гипертермия (повышение температуры тела на 1–1,5 °С), диспептические расстройства.

Снижение АД и температуры тела не являются показаниями для отмены препарата и нормализуются самостоятельно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает эффект снотворных и наркотических средств.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки 0,3 г.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачки.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту врача.

МЕКСИДОЛ® (MEXIDOLUM®)

Этилметилгидроксипиридина сукцинат. 687

ООО «Векторфарм» (Россия)

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . 1 мл

активное вещество: этилметилгидроксипиридина сукцинат . . . . . 50 мг

вспомогательные вещества: натрия метабисульфит — 1 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиоксидантное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мексидол® оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу. Препарат повышает резистентность организма к воздействию основных повреждающих факторов, к кислородзависимым патологическим состояниям (шок, гипоксия и ишемия, нарушение мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими препаратами (нейролептиками).

Мексидол® улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроциты и тромбоциты) при гемолизе. Оказывает гиполипидемическое действие, уменьшает уровень общего холестерина и ЛПНП.

Уменьшает ферментативную токсемию и эндогенную интоксикацию при остром панкреатите.

Механизм действия препарата Мексидол® обусловлен его антигипоксантным, антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует процессы перекисного окисле-

р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл, амп. стекл. 2 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Мексидол®

ния липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимая ФДЭ, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), что усиливает их способность связывания с лигандами, помогает сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол® повышает содержание дофамина в головном мозге. Вызывает усиление компенсаторной активности аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, с увеличением содержания АТФ, креатинфосфата и активацией энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Мексидол® нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности. Повышает антиангинальную активность нитропрепаратов.

Мексидол® способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей нейропатии, причинами которой являются хроническая ишемия и гипоксия. Улучшает функциональную активность сетчатки и зрительного нерва, увеличивая остроту зрения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/м введении препарат определяется в плазме крови на протяжении 4 ч после введения. C_{max} при введении в дозах 400–500 мг составляет 3,5–4 мкг/мл, T_{max} — 0,45–0,5 ч. Мексидол® быстро переходит из кровяного русла в органы и ткани и быстро элиминирует из организма. Время удержания препарата составляет 0,7–1,3 ч. Мексидол® выводится из организма с мочой, в основном — в глюкуроноконъюгированной форме и в незначительных количествах — в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- острые нарушения мозгового кровообращения;
- черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- синдром вегетативной дистонии;
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;
- острый инфаркт миокарда (с первых суток), в составе комплексной терапии;
- первичная открытоугольная глаукома различных стадий, в составе комплексной терапии;
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств;
- острая интоксикация антипсихотическими средствами;
- острые гнойно-воспалительные процессы брюшной полости (острые некротический панкреатит, перитонит), в составе комплексной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- острое нарушение функций почек;
- острое нарушение функций печени.

Строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата Мексидол® у детей, при беременности и кормлении грудью не проводилось.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/в (струйно или капельно) или в/м.

При инфузионном способе введения препарат следует разводить в изотоническом растворе натрия хлорида. Струйно Мексидол® вводят медленно в течение 5–7 мин, капельно — со скоростью 40–60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг.

При острых нарушениях мозгового кровообращения Мексидол® применяют в первые 10–14 дней — в/в капельно по 200–500 мг 2–4 раза в сутки, затем — в/м по 200–250 мг 2–3 раза в сутки в течение 2 нед.

При ЧМТ и последствиях ЧМТ — в/в капельно по 200–500 мг 2–4 раза в сутки, в течение 10–15 дней.

При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации Мексидол® следует назначать в/в струйно или капельно в дозе 200–500 мг 1–2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем — в/м по 100–250 мг/сут на протяжении последующих 2 нед.

Для курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии препарат вводят в/м в дозе 200–250 мг 2 раза в сутки на протяжении 10–14 дней.

При легких когнитивных нарушениях у больных пожилого возраста и при тревожных расстройствах препарат применяют в/м в суточной дозе 100–300 мг/сут на протяжении 14–30 дней.

При остром инфаркте миокарда в составе комплексной терапии Мексидол® вводят в/в или в/м в течение 14 сут на фоне традиционной терапии инфаркта миокарда, включающей нитраты, β-адреноблокаторы,ингибиторы АПФ, тромболитики, антикоагулянтные и антиагрегантные средства, а также симптоматические средства по показаниям. В первые 5 сут для достижения максимального эффекта, препарат желательно вводить в/в, в последующие 9 сут Мексидол® может вводиться в/м. В/в введение препарата производят путем капельной инфузии, медленно (во избежание побочных эффектов) на изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы (глюкозы) в объеме 100–150 мл в течение 30–90 мин. При необходимости возможно медленное струйное введение препарата, продолжительностью не менее 5 мин. Введение препарата (в/в или в/м) осуществляют 3 раза в сутки, через каждые 8 ч. Суточная терапевтическая доза составляет 6–9 мг/кг/сут, разовая доза — 2–3 мг/кг. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая — 250 мг.

При открытоугольной глаукоме различных стадий в составе комплексной терапии Мексидол® вводят в/м по 100–300 мг/сут, 1–3 раза в сутки в течение 14 дней.

При абстинентном алкогольном синдроме Мексидол® вводят в дозе 200–500 мг в/в капельно или в/м 2–3 раза в сутки в течение 5–7 дней.

При острой интоксикации антипсихотическими средствами препарат вводят в/в в дозе 200–500 мг/сут на протяжении 7–14 дней.

При острых гнойно-воспалительных процессах в брюшной полости (острый некротический панкреатит, перитонит) препарат назначают в первые сутки как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Вводимые дозы зависят от формы и тяжести заболевания, распространенности процесса, вариантов клинического течения. Отмена препарата должна производиться постепенно только после устойчивого положительного клинико-лабораторного эффекта.

При остром отечном (интерстициальном) панкреатите Мексидол® назначают по 200–500 мг 3 раза в день в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида) и в/м. *Легкая степень тяжести некротического панкреатита* — по 100–200 мг 3 раза в день в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида) и в/м. *Средняя степень тяжести* — по 200 мг 3 раза в день в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлори-

да). *Тяжелое течение* — в пульс-дозировке 800 мг в первые сутки, при двукратном режиме введения; далее — по 200–500 мг 2 раза в день с постепенным снижением суточной дозы. *Крайне тяжелое течение* — в начальной дозировке 800 мг/сут до стойкого купирования проявлений панкреатогенного шока, по стабилизации состояния — по 300–500 мг 2 раза в день в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида) с постепенным снижением суточной дозировки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможно появление тошноты и сухости слизистой рта, сонливости, аллергических реакций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противосудорожных средств (карбамазепин), противопаркинсонических средств (леводопа). Уменьшает токсическое действие этилового спирта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке возможно развитие сонливости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В отдельных случаях, особенно у предрасположенных пациентов с бронхиальной астмой при повышенной чувствительности к сульфитам, возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл*. В ампулах бесцветного или светозащитного стекла с точкой разлома синего цвета или с точкой разлома белого цвета и тремя маркировочными кольцами (верхнее — желтое, среднее — белое, нижнее — красное) по 2 или 5 мл. По 5 амп. в контурной ячейковой упаковке. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона. По 4, 10 или 20 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку из картона коробочного (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МЕКСИДОЛ® (MEXIDOLUM®)

Этилметилгидроксипиридина сукцинат *687*

ООО «Векторфарм» (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой ..... **1 табл.**

активное вещество: этилметилгидроксипиридина сукцинат (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) ..... 125 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 97,5 мг; повидон — 25 мг; магния стеарат — 2,5 мг

оболочка пленочная: Опадрай II белый 33G28435 — 7,5 мг (гипромеллоза — 3 мг, титана диоксид — 1,875 мг, лактозы моногидрат — 1,575 мг, полиэтиленгликоль (макрогол) — 0,6 мг, триацетин — 0,45 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки круглые, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой от белого до белого с кремоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиоксидантное*.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мексидол® является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресспротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами (нейролептиками).

Механизм действия Мексидола® обусловлен его антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротектор-

ным действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид–белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть.

Мексидол® модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи.

Мексидол® повышает содержание в головном мозге дофамина. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран. Препарат улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроциты и тромбоциты) при гемолизе. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и ЛПНП.

Антистрессорное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов сон– бодрствование, нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга.

Мексидол® обладает выраженным антитоксическим действием при абстинентном синдроме. Он устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, восстанавливает нарушения поведения, вегетативные функции, а также способен снимать когнитивные нарушения, вызванные длительным приемом этанола и его отменой.

табл. п.п.о. 125 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 5
Мексидол®

Под влиянием Мексидола® усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты.

Мексидол® улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда. В условиях коронарной недостаточности увеличивает коллатеральное кровоснабжение ишемизированного миокарда, способствует сохранению целостности кардимиоцитов и поддержанию их функциональной активности. Эффективно восстанавливает сократимость миокарда при обратимой сердечной дисфункции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Быстро всасывается при приеме внутрь. При приеме внутрь в дозах 400–500 мг C_{max} составляет 3,5–4 мкг/мл. Быстро распределяется в органах и тканях. Среднее время удержания препарата в организме при приеме внутрь — 4,9–5,2 ч.

Метаболизируется в печени путем глюкуронконъюгирования. Идентифицировано 5 метаболитов: 3-оксипиридина фосфат — образуется в печени и при участии ЩФ распадается на фосфорную кислоту и 3-оксипиридин; 2-й метаболит — фармакологически активный, образуется в больших количествах и обнаруживается в моче на 1–2-е сут после введения; 3-й — выводится в больших количествах с мочой; 4-й и 5-й — глюкуронконъюгаты.

$T_{1/2}$ при приеме внутрь — 2–2,6 ч. Быстро выводится с мочой, в основном в виде метаболитов и в незначительном количестве в неизмененном виде. Наиболее интенсивно выводится в течение первых 4 ч после приема препарата. Показатели выведения с мочой неизмененного препарата и метаболитов имеют индивидуальную вариабельность.

ПОКАЗАНИЯ

- последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в т.ч. после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов;
- легкая черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм;
- энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные);
- синдром вегетативной дистонии;
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;
- ишемическая болезнь сердца (в составе комплексной терапии);
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства;
- состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами;
- астенические состояния;
- профилактика развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок;
- воздействие экстремальных (стрессорных) факторов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- острая почечная недостаточность;
- острая печеночная недостаточность.

В связи с недостаточной изученностью действия препарата — детский возраст, беременность, грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 125–250 мг 3 раза в сутки; максимальная суточная доза — 800 мг (6 табл.).

Длительность лечения — 2–6 нед; для купирования алкогольной абстиненции — 5–7 дней. Лечение прекращают постепенно, уменьшая дозу в течение 2–3 дней.

Начальная доза — 125–250 мг (1–2 табл.) 1–2 раза в сутки с постепенным повышением до получения терапевтического эффекта; максимальная суточная доза — 800 мг (6 табл.).

Продолжительность курса терапии у больных ИБС — не менее 1,5–2 мес. Повторные курсы (по рекомендации врача), желательно проводить в весенне-осенние периоды.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможно появление индивидуальных побочных реакций диспептического или диспепсического характера, аллергических реакций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Мексидол® сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний.

Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противосудорожных, противопаркинсонических средств. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно развитие сонливости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.* В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Мемантин (Memantin*)*

Синонимы

Мемантинол®: табл. п.п.о. *(ГЕРОФАРМ)*. 337

Нооджерон: табл. п.п.о. *(Teva)*. 377

МЕМАНТИНОЛ® (MEMANTINOL)

Мемантин*. **337**

ГЕРОФАРМ (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . 1 табл.

активное вещество:

мемантина гидрохлорид. . . . . 10 мг

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат — 169 мг; МКЦ — 40 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,2 мг; натрия крахмал гликолят (тип А) — 10 мг; гидроксипропилцеллюлоза — 7,4 мг; магния стеарат — 2,4 мг

оболочка пленочная: Opadry II белый OY-L-28900 (лактоза моногидрат — 36%, гипромеллоза — 28%, титана диоксид — 26%, макрогол 4000 — 10%) — 7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «g» и «Ph» и риской между буквами с каждой стороны.

На разрезе — таблетки белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Средство для лечения деменции.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мемантин является потенциалзависимым неконкурентным ингибитором NMDA-рецепторов с умеренным аффинитетом к ним. Он модулирует действие патологически повышенного тонического содержания глутамата, который может приводить к нейрональной дисфункции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь быстро и полностью всасывается. C_{max} в плазме крови достигается через 3–8 ч после приема.

Фармакокинетика имеет линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг.

Ежедневный прием суточной дозы 20 мг приводит к плазменной C_{ss} от 70 до 150 нг/мл (0,5–1 мкмоль) с выраженными индивидуальными вариациями. V_d составляет около 10 л/кг. Около 45% мемантина связывается с белками плазмы крови. При нормальной функции почек кумуляция препарата не отмечена. Около 80% мемантина присутствует в циркулирующей крови в виде неизмененного соединения. Основными метаболитами являются

N-3,5-диметил-глудантан, смесь изомеров 4- и 6-гидрокси-мемантина и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантана. Ни один из этих метаболитов не обладает антагонистической активностью по отношению к NMDA-рецепторам. Участие цитохрома Р450 в метаболизме в исследованиях *in vitro* не выявлено.

В исследованиях с приемом ^{14}С-мемантина перорально выявлено, что в среднем 84% дозы выводилось в течение 20 сут, при этом более 99% препарата выводилось почками.

Мемантин выводится преимущественно почками. Выведение происходит моноэкспоненциально, $T_{1/2}$ составляет от 60 до 100 ч. При исследованиях у добровольцев с нормальной функцией почек, общий клиренс составил 170 мл/мин/1,73 м^2, часть общего почечного клиренса достигалась за счет секреции почечными канальцами. Почечное выведение также включает тубулярную реабсорбцию, которая, возможно, осуществляется посредством катионных транспортных белков. Скорость почечной элиминации в условиях щелочной реакции мочи может снижаться в 7–9 раз. Защелачивание мочи может являться следствием резкого изменения питания, например перехода от употребления преимущественно мясных продуктов к вегетарианству, или интенсивного применения щелочных желудочных буферов.

Фармакокинетическо-фармакодинамическая взаимосвязь. При приеме поддерживающей дозы 20 мг/сут уровень концентрации мемантина в спинномозговой жидкости соответствует величине *ki* (константа ингибирования), что для мемантина составляет 0,5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга у человека.

ПОКАЗАНИЯ. Деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная повышенная чувствительность к мемантину или любому из компонентов, входящих в состав препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. в состав препарата Мемантинол® входит лактоза;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: тиреотоксикоз, эпилепсия, предрасположенность к развитию судорог (в т.ч. в анамнезе); одновременное применение других антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан), наличие факторов, повышающих pH мочи (резкая смена диеты, например переход на вегетарианство, обильный прием щелочных желудочных буферов); почечный канальцевый ацидоз; тяжелые инфекции мочевыводящих путей, вызванные бактериями рода *Proteus*; инфаркт миокарда (в анамнезе); сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по классификации NYHA); неконтролируемая артериальная гипертензия; почечная недостаточность; печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказан при беременности, т.к. клинические данные о влиянии мемантина на течение беременности отсутствуют. Исследования, проведенные на животных, указывают на возможность препарата вызывать задержку внутриутробного развития при уровне воздействия идентичных или несколько превосходящих концентраций мемантина по сравнению с таковыми у человека. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Неизвестно, происходит ли экскреция мемантина в грудное молоко, по-

этому женщинам, принимающим мемантин, следует воздержаться от кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.
Внутрь, 1 раз в сутки и всегда в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Лечение мемантином следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт постановки диагноза и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Диагноз должен быть установлен в соответствии с действующими рекомендациями. Лечение следует начинать только в том случае, если лицо, осуществляющее постоянный уход за пациентом, будет регулярно контролировать прием препарата пациентом. Переносимость и дозировку мемантина необходимо регулярно пересматривать, желательно в течение первых 3 мес от начала терапии. По прошествии этого периода клиническую эффективность мемантина и переносимость пациентом лечения следует регулярно пересматривать в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение можно продолжать неопределенно долго при наличии положительного эффекта проводимой терапии и хорошей переносимости лечения. Прием мемантина следует прекратить при отсутствии положительного терапевтического эффекта или непереносимости пациентом лечения.

Взрослым

Титрация дозы. Максимальная суточная доза — 20 мг/сут. С целью уменьшения риска возникновения нежелательных реакций, доза препарата титруется путем ее последовательного увеличения на 5 мг каждую неделю в течение первых 3 нед: в течение 1-й нед терапии (дни с 1-го по 7-й) пациент должен принимать мемантин в дозе 5 мг/сут (0,5 табл. 10 мг), в течение 2-й нед (дни с 8-го по 14-й) — в дозе 10 мг/сут (1 табл. 10 мг), в течение 3-й нед (дни с 15-го по 21-й) — в дозе 15 мг/сут (1,5 табл. 10 мг). Начиная с 4-й нед, пациенту назначают прием мемантина в дозе 20 мг/сут (2 табл. по 10 мг). Рекомендуемая поддерживающая доза — 20 мг/сут.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст (старше 65 лет). Коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции почек. У пациентов с Cl креатинина 50–80 мл/мин, коррекция дозы не требуется. Для больных с умеренной почечной недостаточностью (Cl креатинина 30–49 мл/мин) рекомендуемая суточная доза — 10 мг/сут. При хорошей переносимости этой дозы на протяжении 7 дней ее можно увеличить до 20 мг/сут в соответствии со стандартной схемой титрования. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина 5–29 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг/сут.

Нарушение функции печени. У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (класс А и класс В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Данных по применению мемантина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени нет, поэтому назначение мемантина таким пациентам не рекомендуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции классифицированы по клиническим проявлениям (в соответствии с поражением определенных систем органов) и по частоте встречаемости согласно классификации ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), частота не установлена (не может быть оценена по данным, имеющимся в наличии).

В клинических исследованиях при умеренной и тяжелой деменции, включавших 1784 пациента, получав-

ших мемантин, и 1595 пациентов, получавших плацебо, общая частота возникновения нежелательных реакций при приеме мемантина не отличалась от таковой при приеме плацебо. Как правило, наблюдались нежелательные реакции легкой или умеренной степени выраженности. Наиболее частыми нежелательными реакциями в группе мемантина по сравнению с группой плацебо были: головокружение (6,3 против 5,6% соответственно), головная боль (5,2 против 3,9%), запор (4,6 против 2,6%), сонливость (3,4 против 2,2%) и артериальная гипертензия (4,1 против 2,8% соответственно).

Побочные реакции представлены в виде таблицы.

Таблица

Системы организма и состояния	Степень частоты	Нежелательные явления
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Грибковые инфекции
Со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность к компонентам препарата
Нарушения психики	Часто	Сонливость
	Нечасто	Спутанность сознания,[1] галлюцинации
	Частота не установлена	Психотические реакции[2]
Со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, нарушение равновесия
	Нечасто	Нарушение походки
	Очень редко	Судороги
Со стороны ССС	Часто	Повышение АД
	Нечасто	Венозный тромбоз/тромбоэмболия
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Со стороны ЖКТ	Часто	Запор
	Нечасто	Тошнота, рвота
	Частота не установлена	Панкреатит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышенные показатели печеночных проб
	Частота не установлена	Гепатит
Общие реакции	Часто	Головная боль
	Нечасто	Утомляемость

[1] Галлюцинации наблюдались главным образом у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции.

[2] Отдельные сообщения, полученные в период пострегистрационного опыта применения мемантина.

При пострегистрационном применении сообщалось о возникновении следующих нежелательных реакций: головокружение, сонливость, повышенная возбудимость, повышенная утомляемость, беспокойство, повышение ВЧД, тошнота, галлюцинации, головная боль, нарушение сознания, мышечный гипертонус, нарушение походки, депрессия, судороги, психотические реакции, суицидальные мысли, запор, тошнота, панкреатит, кандидоз, повышение АД, рвота, цистит, повышение либидо, венозный тромбоз, тромбоэмболия, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении с препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов, антихолинергическими ЛС действие последних может усиливаться.

При одновременном применении с барбитуратами, нейролептиками действие последних может уменьшаться.

При одновременном применении с дантроленом или баклофеном, а также со спазмолитиками может изме-

няться (усилиться или уменьшиться) их действие, поэтому дозы препаратов следует корректировать.

Следует избегать одновременного применения мемантина с амантадином в связи с риском развития психоза. Мемантин и амантадин относятся к группе антагонистов NMDA-рецепторов. Риск развития психоза также повышен при одновременном применении с кетамином, декстрометорфаном и фенитоином.

При одновременном приеме с циметидином, ранитидином, прокаинамидом, хинидином, хинином и никотином возможно повышение в плазме концентрации мемантина.

Возможно снижение уровня гидрохлортиазида при одновременном приеме с мемантином за счет увеличения его выведения из организма.

Возможно повышение МНО у пациентов, одновременно принимающих пероральные непрямые антикоагулянты (варфарин). Рекомендуется постоянно контролировать ПВ или МНО.

Одновременное применение с антидепрессантами, СИОЗС и ингибиторами МАО требует тщательного наблюдения за пациентами.

По данным проведенных фармакокинетических исследований, у молодых здоровых добровольцев при однократном одновременном приеме мемантина с глибуридом/метформином или донепезилом эффекты лекарственного взаимодействия выявлены не были.

Проведенные клинические исследования также не выявили влияние мемантина на фармакокинетику галантамина у молодых здоровых добровольцев.

В исследованиях *in vitro* мемантин не ингибировал изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназу, содержащую флавин, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Имеются ограниченные данные по передозировке, полученные в ходе клинических исследований и пострегистрационного опыта применения мемантина.

Симптомы: при относительно большой передозировке (200 мг однократно или 105 мг/сут в течение 3 дней) отмечалась утомляемость, слабость и/или диарея или симптомы отсутствовали. В случае передозировки в дозе менее 140 мг однократно или приема неизвестной дозы у пациентов наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС — спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, головокружение, возбуждение, агрессия, галлюцинации, нарушение походки и/или со стороны пищеварительной системы — рвота, диарея.

В самом тяжелом случае передозировки пациент выжил после приема дозы 2000 мг мемантина, у него наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС (кома в течение 10 дней, затем диплопия и ажитация). Пациент получал симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без последующих осложнений.

В другом случае тяжелой передозировки пациент выжил и выздоровел после приема мемантина в дозе 400 мг однократно. У пациента наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС — беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, снижение порога судорожной готовности, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение: симптоматическое. Необходимо проведение стандартных лечебных мероприятий, направленных на выведение вещества из желудка, например промывание желудка, назначение активированного угля, подкисление мочи, возможно проведение форсированного диуреза. Специфического антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Рекомендуется с осторожностью применять у пациентов с тиреотоксикозом, эпилепсией, судорогами (в т.ч. в анамнезе), а также у пациентов с предрасположенностью к эпилепсии. Одновременное

применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан) и мемантина следует избегать. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, в связи с чем побочные реакции (в основном со стороны ЦНС) могут возникать чаще и быть более выраженными.

Учитывая замедление выведения мемантина у пациентов в условиях щелочной реакции мочи, в более тщательном наблюдении нуждаются пациенты, имеющие факторы, влияющие на повышение pH мочи (резкая смена диеты, например при переходе от употребления преимущественно мясных продуктов к вегетарианству, интенсивное потребление щелочных желудочных буферов), а также в случаях почечного канальцевого ацидоза или тяжелой инфекции мочевыводящих путей, вызванной бактериями рода *Proteus*.

Данные о приеме мемантина у пациентов с инфарктом миокарда (в анамнезе), с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (по классификации NYHA) и неконтролируемой артериальной гипертензией ограничены, поэтому необходимо тщательное медицинское наблюдение за такими пациентами.

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами. У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами. Кроме того, мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необходимо воздержаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 3, 6, 9 или 12 контурных ячейковых упаковок помещают в картонную пачку.*

По 30 или 90 табл. в банке полимерной для ЛС, каждую банку помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Метопролол (Metoprolol*)*

Синонимы

Эгилок®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 644

Эгилок® С: табл. п.п.о. пролонг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 652

МИДОКАЛМ® (MYDOCALM®)

Толперизон* *576*

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

активное вещество:

толперизона гидрохлорид . . . 50 мг
150 мг

вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат — 0,73/2,19 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,8/2,4 мг; стеариновая кислота — 1,7/5,1 мг; тальк — 4,5/13,5 мг; МКЦ — 14/42 мг; крахмал кукурузный — 29,77/89,31 мг; лактозы моногидрат — 48,5/145,5 мг

оболочка пленочная: кремния диоксид коллоидный — 0,045/0,089 мг; титана диоксид (E171 — 77891) — 0,244/0,487 мг; лактозы моногидрат — 0,392/0,785 мг; макрогол 6000 — 0,392/0,785 мг; гипромеллоза — 3,927/7,854 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 50 мг:* покрытые пленочной оболочкой белого или поч-

ти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, со слабым характерным запахом, с гравировкой «50» на одной стороне.

Таблетки 150 мг: покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, со слабым характерным запахом, с гравировкой «150» на одной стороне.

На изломе: белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Миорелаксирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Миорелаксант центрального действия. Механизм действия полностью не выяснен. Обладает мембраностабилизирующим, местноанестезирующим действием, тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Также, вероятно, вторично тормозит выделение медиаторов путем торможения поступления Ca^{2+} в синапсы. В стволе мозга устраняет облегчение проведения возбуждения по ретикулоспинальному пути. Усиливает периферический кровоток независимо от влияния ЦНС. В развитии этого эффекта играет роль слабый спазмолитический и адреноблокирующий эффект толперизона.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь толперизон хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} достигается спустя 0,5–1 ч, биодоступность составляет около 20%.

Толперизон метаболизируется в печени и почках. Выводится с мочой в виде метаболитов (более 99%). Фармакологическая активность метаболитов неизвестна.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение патологически повышенного мышечного тонуса и спазмов поперечнополосатой мускулатуры, возникающих вследствие органических заболеваний ЦНС (поражение пирамидных путей, рассеянный склероз, мозговой инсульт, миелопатия, энцефаломиелит);
- лечение повышенного тонуса и мышечных спазмов, мышечных контрактур, сопровождающих заболевания органов движения (в т.ч. спондилез, спондилоартроз, цервикальные и люмбальные синдромы, артрозы крупных суставов);
- восстановительное лечение после ортопедических и травматологических операций;
- в составе комбинированной терапии облитерирующих заболеваний сосудов (облитерирующий атеросклероз, диабетическая ангиопатия, облитерирующий тромбангиит, болезнь Рейно, диффузная склеродермия), заболеваний, возникающих на основе расстройства иннервации сосудов (акроцианоз, интермиттирующая ангионевротическая дисбазия);
- болезнь Литтла (детский мозговой паралич) и другие энцефалопатии, сопровождающиеся мышечной дистонией.

табл. п.п.о. 50 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Мидокалм®

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- миастения;
- детский возраст до 3 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Ввиду отсутствия данных о применении во время беременности и грудного вскармливания назначение препарата Мидокалм® в эти периоды не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.
Внутрь, после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.
Взрослым и детям с 14 лет — обычно начиная с 50 мг 2–3 раза в день, постепенно повышая дозу до 150 мг 2–3 раза в день.
Детям от 3 до 6 лет — Мидокалм® назначают внутрь в суточной дозе 5 мг/кг; *7–14 лет* — 2–4 мг/кг (в 3 приема в течение дня).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Мышечная слабость, головная боль, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, чувство дискомфорта в животе. При уменьшении дозы побочные явления обычно проходят. В редких случаях встречаются аллергические реакции (кожный зуд, эритема, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Данных о взаимодействиях, ограничивающих применение препарата Мидокалм®, не имеется.
Хотя толперизон оказывает действие на ЦНС, он не вызывает седативный эффект, поэтому может применяться в комбинации с седативными, снотворными средствами и препаратами, содержащими алкоголь.
Не влияет на действие алкоголя на ЦНС.
Толперизон усиливает действие нифлумовой кислоты, при одновременном применении этих препаратов может потребоваться снижение дозы нифлумовой кислоты.
Средства для общей анестезии, периферические миорелаксанты, психотропные препараты, клонидин — усиливают эффект толперизона.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данных о передозировке препаратом Мидокалм® не поступало.
Лечение: рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применять строго по назначению врача во избежание осложнений.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования не проводились, но за многолетнюю практику применения препарата таких сведений не поступало.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 150 мг*. В блистере из ПВХ/алюминия по 10 шт. 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Мяты перечной листьев масло + Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат (Menthae piperitae foliorum oleum + Phenobarbital + Ethylbromisovalerinate*)*

Синонимы
Корвалол Форте: табл.
(Фармак ПАО) 276

НАЛГЕЗИН (NALGESIN®)

Напроксен* *353*

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)

СОСТАВ
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.
ядро
активное вещество:
напроксен натрия . . . . . 275 мг

вспомогательные вещества: повидон; МКЦ; тальк; магния стеарат; вода очищенная
оболочка пленочная: краситель *Opadry* YS-1-4215 (готовая смесь титана диоксида (Е171), макрогола, красителя индигокармин (Е132) и гипромеллозы)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Налгезин, представляет собой препарат напроксена, обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Механизм действия связан с неселективным ингибированием активности ЦОГ-1, ЦОГ-2.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, Налгезин хорошо растворяются, быстро всасываются из ЖКТ и обеспечивают быстрое наступление обезболивающего эффекта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция из ЖКТ — быстрая и полная, биодоступность — 95% (прием пищи практически не влияет ни на полноту, ни на скорость всасывания). T_{max} — 1–2 ч, связь с белками плазмы — >99%, $T_{1/2}$ — 12–15 ч. Метаболизм — в печени до диметилнапроксена с участием ферментной системы CYP2C9. Клиренс — 0,13 мл/мин/кг. Выводится на 98% почками (из них 10% — в неизмененном виде), с желчью — 0,5–2,5%. C_{ss} определяется к приему 4–5 доз препарата (2–3 дня). При почечной недостаточности возможна кумуляция метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

- заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, псориатический, ювенильный хронический артрит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева); подагрический артрит, ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника, в т.ч. с радикулярным синдромом, тендовагинит, бурсит);
- болевой синдром слабой или умеренной выраженности: невралгия, оссалгия, миалгия, люмбоишиалгия, посттравматический болевой синдром (растяжение и ушибы), сопровождающийся воспалением, послеоперационная боль (в травматологии, ортопедии, гинекологии, челюстно-лицевой хирургии), головная боль, мигрень, альгодисменорея, аднексит, зубная боль;
- в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа с выраженным болевым синдромом (фарингит, тонзиллит, отит);
- лихорадочный синдром при простудных и инфекционных заболеваниях.

Налгезин используется для симптоматической терапии (уменьшение

табл. п.п.о. 275 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Налгезин®

боли, воспаления и снижение повышенной температуры тела) и на прогрессирование основного заболевания не влияет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к напроксену или напроксену натрия; с анамнестическими данными о приступе бронхообструкции, ринита, крапивницы после приема ацетилсалициловой кислоты или иного НПВС (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты — риносинусит, крапивница, полипы слизистой носа, бронхиальная астма);
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза;
- выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 20 мл/мин), в т.ч. подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующее заболевание почек;
- угнетение костномозгового кроветворения;
- беременность, период грудного вскармливания;

1 табл. Налгезина содержит 275 мг напроксена, поэтому препарат не рекомендован детям младше 9 лет и/или весом менее 27 кг.

С осторожностью: ИБС, цереброваскулярные заболевания, застойная сердечная недостаточность, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, Cl креатинина менее 60 мл/мин; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВС, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты (например варфарин), антиагреганты (например ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральные ГК (например преднизолон), СИОЗС (например циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин). Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным курсом. Детям возрастом с 9 до 12 лет препарат назначается только по рекомендации врача.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Налгезин не рекомендуется применять в период беременности и кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, с достаточным количеством воды. Следует строго следовать указаниям врача, не прекращать лечения и не менять дозировку без предварительной консультации с врачом.

Рекомендуемая схема терапии

Обычная суточная доза, используемая для облегчения боли, составляет 2–4 табл. (550–1100 мг).

При очень сильных болях и отсутствии в анамнезе заболеваний ЖКТ врач может увеличить суточную дозу до 6 табл. (1650 мг), но не более чем на 2 нед.

При использовании препарата в качестве жаропонижающего средства начальная доза составляет 2 табл. Налгезина, далее принимается по 1 табл. (275 мг) каждые 6–8 ч.

Для предупреждения приступов мигрени рекомендуется 2 табл. (550 мг)

дважды в день. Однако лечение должно быть прекращено, если частота, интенсивность и длительность приступов мигрени не уменьшаются в течение 4–6 нед. При первых признаках мигренозного приступа следует принять 3 табл. (825 мг), а при необходимости — еще 1–2 табл. (275–550 мг) спустя 30 мин.

Для облегчения менструальных болей и спазмов, болей после введения ВМС (внутриматочных спиралей) и других гинекологических болях рекомендуется назначение препарата в начальной дозе, составляющей 2 табл. (550 мг), далее по 1 табл. (275 мг) каждые 6–8 ч.

При остром приступе подагры начальная доза составляет 3 табл. (825 мг), далее 2 табл. (550 мг) спустя 8 ч, а затем 1 табл. (275 мг) каждые 8 ч до прекращения приступа.

При ревматоидных заболеваниях (ревматоидный артрит, остеоартрит и анкилозирующий спондилит) обычная начальная доза препарата составляет 2–4 табл. (550–1100 мг), дважды в день утром и вечером. Начальная суточная доза, составляющая от 3 (825 мг)–6 табл. (1650 мг), рекомендуется пациентам с выраженной ночной болью и/или выраженной утренней скованностью, пациентам, переводимым на лечение напроксеном натрия с высоких доз других НПВС, и пациентам, у которых боль является ведущим симптомом. Обычно суточная доза составляет 2 табл. (550 мг)–4 табл. (1100 мг), назначаемые в два приема.

Утренняя и вечерняя дозы могут быть не одинаковыми. С согласия лечащего врача можно изменять их в зависимости от преобладания симптомов, т.е. ночной боли и/или утренней скованности.

Детям старше 9 лет и/или весом более 27 кг рекомендуется суточная доза 10 мг/кг в 2 приема.

В случае, если создается впечатление, что эффект препарата очень сильный или слабый, следует проинформировать лечащего врача или фармацевта.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты наиболее часты при использовании высоких доз Налгезина.

Со стороны пищеварительной системы: запор, боль в животе, диспепсия, тошнота, диарея, язвенные стоматиты, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения ЖКТ, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени, желтуха, кровавая рвота, мелена.

Со стороны ЦНС: снижение слуха, головокружение, головная боль, сонливость, депрессия, нарушения сна, невозможность концентрироваться, бессонница, недомогание, миалгия и мышечная слабость, замедление скорости реакции, асептический менингит, когнитивная дисфункция.

Со стороны кожных покровов: зуд, экхимозы, повышенная потливость, пурпура, алопеция, фотодерматозы.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, нарушение зрения, нарушение слуха.

Со стороны ССС: отечность, одышка, сердцебиение, застойная сердечная недостаточность, васкулит.

Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, гематурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечная недостаточность, почечный папиллярный некроз, нарушения менструального цикла.

Со стороны кроветворных органов: эозинофилия, гранулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия.

Со стороны дыхательной системы: эозинофильные пневмониты.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, эпидермальный некролиз, эритема мультиформная, синдром Стивенса-Джонсона.

Другие: жажда, гипертермия, гипергликемия, гипогликемия, гемолитическая анемия.

В случае появления подобных явлений следует прекратить прием препарата и, по возможности, обратиться к врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При лечении антикоагулянтами следует иметь в виду, что напроксен может увеличивать время кровотечения. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВС (возрастание риска развития побочных эффектов).

Пациенты, одновременно получающие гидантоины, антикоагулянты или другие лекарственные препараты, связывающиеся в значительной степени с белками плазмы, должны следить за признаками потенцирования действия или передозировкой этих препаратов.

Препарат Налгезин может снижать антигипертензивное действие пропранолола и других бета-адреноблокаторов, а также может увеличивать риск почечной недостаточности, связанной с применением ингибиторов АПФ. Под действием напроксена ингибируется натрийуретическое действие фуросемида.

Ингибирование почечного клиренса лития приводит к увеличению концентраций лития в плазме.

Прием пробенецида увеличивает уровень напроксена в плазме.

Циклоспорин увеличивает риск развития почечной недостаточности.

Напроксен замедляет экскрецию метотрексата, фенитоина, сульфаниламидов, увеличивая риск развития их токсического действия.

Антацидные препараты, содержащие магний и алюминий, уменьшают абсорбцию напроксена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* сонливость, диспептические расстройства (изжога, тошнота и рвота, боль в животе), слабость, шум в ушах, раздражительность; в тяжелых случаях — кровавая рвота, мелена, нарушение сознания, судороги и почечная недостаточность.

Лечение: промывание желудка и проведение симптоматической терапии — активированный уголь, антациды, блокаторы H_2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не рекомендуется превышать дозы, указанные в инструкции. Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Если боль и лихорадка сохраняются или становятся сильнее, следует обратиться к врачу.

Пациентам с бронхиальной астмой, с нарушениями свертываемости крови, а также пациентам с повышенной чувствительностью к другим анальгетикам перед приемом Налгезина следует проконсультироваться с врачом.

С осторожностью следует назначать пациентам с заболеваниями печени и почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью необходимо контролировать уровень клиренса креатинина. При уровне Cl креатинина ниже 20 мл/мин назначать напроксен не рекомендуется. При хроническом алкогольном и других формах цирроза концентрация несвязанного напроксена повышается, поэтому таким пациентам рекомендуются более низкие дозы.

Налгезин не следует принимать вместе с другими противовоспалительными и болеутоляющими препаратами, за исключением назначений врача.

Пациентам пожилого возраста также рекомендуются более низкие дозы.

Следует избегать приема напроксена в течение 48 ч до хирургического вмешательства. При необходимости определения 17-кортикостероидов препарат следует отменить за 48 ч до

исследования. Аналогично, напроксен может оказывать влияние на определение 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче.

Применение напроксена, как и других препаратов, блокирующих синтез ПГ, может влиять на фертильность, поэтому не рекомендуется женщинам, желающим забеременеть.

Каждая таблетка Налгезина содержит приблизительно 25 мг натрия. При ограничении потребления соли это необходимо учитывать.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами: напроксен замедляет скорость реакции у пациентов. Это следует учитывать при вождении автомобиля и выполнении задач, требующих повышенного внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 мг.* По 10 табл. в блистере. 1 или 2 блистера упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

табл. п.п.о. 550 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Налгезин® форте

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ (NALGESIN® FORTE)

Напроксен* *353*

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)

СОСТАВ

♣**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.**
ядро
активное вещество:
напроксен натрия .... 550 мг
вспомогательные вещества: повидон; МКЦ; тальк; магния стеарат; вода очищенная
оболочка пленочная: краситель *Opadry* YS-1-4216 (готовая смесь титана диоксида (E171), макрогола, красителя индигокармин (E132) и гипромеллозы)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Овальные двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Налгезин форте, представляет собой препарат напроксена, обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Механизм действия связан с неселективным ингибированием активности ЦОГ-1, ЦОГ-2.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, Налгезин форте хорошо растворяются, быстро всасываются из ЖКТ и обеспечивают быстрое наступление обезболивающего эффекта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция из ЖКТ — быстрая и полная, биодоступность — 95% (прием пищи практически не влияет ни на полноту, ни на скорость всасывания). T_{max} — 1–2 ч, связь с белками плазмы — >99%, $T_{1/2}$ — 12–15 ч. Метаболизм — в печени до диметилнапроксена с участием ферментной системы CYP2C9. Кли-

ренс — 0,13 мл/мин/кг. Выводится на 98% почками (из них 10% — в неизменном виде), с желчью — 0,5–2,5%. C_{ss} определяется к приему 4–5 доз препарата (2–3 дня). При почечной недостаточности возможна кумуляция метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

- заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, псориатический, ювенильный хронический артрит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева); подагрический артрит, ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника, в т.ч. с радикулярным синдромом, тендовагинит, бурсит);
- болевой синдром слабой или умеренной выраженности: невралгия, оссалгия, миалгия, люмбоишиалгия, посттравматический болевой синдром (растяжения и ушибы), сопровождающийся воспалением, послеоперационная боль (в травматологии, ортопедии, гинекологии, челюстно-лицевой хирургии), головная боль, мигрень, альгодисменорея, аднексит, зубная боль;
- в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа с выраженным болевым синдромом (фарингит, тонзиллит, отит);
- лихорадочный синдром при простудных и инфекционных заболеваниях.

Налгезин форте используется для симптоматической терапии (для уменьшения боли, воспаления и снижения повышенной температуры тела) и на прогрессирование основного заболевания не влияет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к напроксену или напроксену натрия; с анамнестическими данными о приступе бронхообструкции, ринита, крапивницы после приема ацетилсалициловой кислоты или иного НПВС (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты — риносинусит, крапивница, полипы слизистой носа, бронхиальная астма);
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (неспецифический язвенный колит, Болезнь Крона);
- цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза;
- выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 20 мл/мин), в т.ч. подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующее заболевание почек;
- угнетение костномозгового кроветворения;
- беременность, период грудного вскармливания;
- одна таблетка Налгезин форте содержит 550 мг напроксена, поэтому препарат не рекомендован детям и подросткам младше 15 лет.

С осторожностью: ИБС, цереброваскулярные заболевания, застойная сердечная недостаточность, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, Cl креатинина менее 60 мл/мин; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВС, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты (на-

пример варфарин), антиагреганты (например ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральные ГКС (например преднизолон), СИОЗС (например циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин). Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным курсом. Детям младше 15 лет препарат назначается только по рекомендации врача.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Налгезин форте не рекомендуется применять в период беременности и кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Следует строго следовать указаниям врача, не прекращать лечения и не менять дозировку без предварительной консультации с врачом.

Обычная суточная доза, используемая для облегчения боли, составляет 1–2 табл. (550–1100 мг).

При очень сильных болях и отсутствии в анамнезе заболеваний ЖКТ возможно увеличение суточной дозы до 3 табл. (1650 мг), но не более чем на 2 нед. При использовании препарата в качестве жаропонижающего средства начальная доза составляет 1 табл. (550 мг), далее принимается по 0,5 табл. (275 мг) каждые 6–8 ч.

Для предупреждения приступов мигрени рекомендуется 1 табл. (550 мг) дважды в день. Однако лечение должно быть прекращено, если частота, интенсивность и длительность приступов мигрени не уменьшаются в течение 4–6 нед. При первых признаках мигренозного приступа следует принять 1,5 таблетки (825 мг), а при необходимости еще 0,5–1 табл. (275–550 мг) спустя 30 мин.

Для облегчения менструальных болей и спазмов, болей после введения ВМС (внутриматочных спиралей) и других гинекологических болей (аднексит, роды в качестве анальгезирующего и токолитического средства) рекомендуется назначение препарата в начальной дозе, составляющей 1 табл. (550 мг), далее по 0,5 табл. (275 мг) каждые 6–8 ч.

При остром приступе подагры начальная доза составляет 1,5 табл. (825 мг), далее 1 табл. (550 мг) спустя 8 ч, а затем 0,5 табл. (275 мг) каждые 8 ч до прекращения приступа.

При ревматоидных заболеваниях (ревматоидный артрит, остеоартрит и анкилозирующий спондилит) обычная начальная доза препарата составляет 1–2 табл. (550–1100 мг), дважды в день, утром и вечером. Начальная суточная доза, составляющая от 1,5 (825 мг)–3 табл. (1650 мг) рекомендуется пациентам с выраженной ночной болью и/или выраженной утренней скованностью, пациентам, переводимым на лечение напроксеном натрия с высоких доз других НПВС, и пациентам, у которых боль является ведущим симптомом. Обычно суточная доза составляет 1 табл. (550 мг) — 2 табл. (1100 мг), назначаемые в два приема.

Утренняя и вечерняя дозы могут быть не одинаковыми. С согласия лечащего врача можно изменять их в зависимости от преобладания симптомов, т.е. ночной боли и/или утренней скованности.

В случае, если создается впечатление, что эффект препарата очень сильный или слабый, следует проинформировать лечащего врача или фармацевта.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты наиболее часты при использовании высоких доз препарата Налгезин форте.

Со стороны пищеварительной системы: запор, боль в животе, диспепсия, тошнота, диарея, язвенные стоматиты, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения ЖКТ, повышение ак-

тивности печеночных ферментов, нарушение функции печени, желтуха, кровавая рвота, мелена.

Со стороны ЦНС: снижение слуха, головокружение, головная боль, сонливость, депрессия, нарушения сна, невозможность концентрироваться, бессонница, недомогание, миалгия и мышечная слабость, замедление скорости реакции, асептический менингит, когнитивная дисфункция.

Со стороны кожных покровов: зуд, экхимозы, повышенная потливость, пурпура, алопеция, фотодерматозы.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, нарушение зрения, нарушение слуха.

Со стороны ССС: отечность, одышка, сердцебиение, застойная сердечная недостаточность, васкулит.

Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, гематурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечная недостаточность, почечный папиллярный некроз, нарушения менструального цикла.

Со стороны кроветворных органов: эозинофилия, гранулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия.

Со стороны дыхательной системы: эозинофильные пневмониты.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, эпидермальный некролиз, эритема мультиформная, синдром Стивенса-Джонсона.

Другие: жажда, гипертермия, гипергликемия, гипогликемия, увеличение времени кровотечения, гемолитическая анемия.

В случае появления подобных явлений следует прекратить прием препарата и, по возможности, обратиться к врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При лечении антикоагулянтами следует иметь в виду, что напроксен может увеличивать время кровотечения. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВС (возрастание риска развития побочных эффектов).

Пациенты, одновременно получающие гидантоины, антикоагулянты или другие лекарственные препараты, связывающиеся в значительной степени с белками плазмы, должны следить за признаками потенцирования действия или передозировкой этих препаратов.

Препарат Налгезин форте может снижать антигипертензивное действие пропранолола и других бета-адреноблокаторов, а также может увеличивать риск почечной недостаточности, связанной с применением ингибиторов АПФ. Под действием напроксена ингибируется натрийуретическое действие фуросемида. Ингибирование почечного клиренса лития приводит к увеличению концентраций лития в плазме. Прием пробенецида увеличивает уровень напроксена в плазме. Циклоспорин увеличивает риск развития почечной недостаточности.

Напроксен замедляет экскрецию метотрексата, фенитоина, сульфаниламидов, увеличивая риск развития их токсического действия.

Антацидные препараты, содержащие магний и алюминий, уменьшают абсорбцию напроксена.

При наличии у больного каких-либо других заболеваний или аллергии, или при приеме каких-либо других ЛС необходимо проинформировать лечащего врача.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* сонливость, диспептические расстройства (изжога, тошнота и рвота, боль в животе), слабость, шум в ушах, раздражительность; в тяжелых случаях — кровавая рвота, мелена, нарушение сознания, судороги и почечная недостаточность.

Лечение: промывание желудка и проведение симптоматической терапии — активированный уголь, анта-

циды, блокаторы H_2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не рекомендуется превышать дозы, указанные в инструкции. Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Если боль и лихорадка сохраняются или становятся сильнее, следует обратиться к врачу.

Пациентам с бронхиальной астмой, с нарушениями свертываемости крови, а также пациентам с повышенной чувствительностью к другим анальгетикам перед приемом Налгезина форте следует проконсультироваться с врачом.

С осторожностью следует назначать пациентам с заболеваниями печени и почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью необходимо контролировать уровень клиренса креатинина. При уровне Cl креатинина ниже 20 мл/мин назначать напроксен не рекомендуется. При хроническом алкогольном и других формах цирроза концентрация несвязанного напроксена повышается, поэтому таким пациентам рекомендуются более низкие дозы.

Налгезин форте не следует принимать вместе с другими противовоспалительными и болеутоляющими препаратами, за исключением назначений врача.

Пациентам пожилого возраста также рекомендуются более низкие дозы.

Следует избегать приема напроксена в течение 48 ч до хирургического вмешательства. При необходимости определения 17-кортикостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования. Аналогично, напроксен может оказывать влияние на определение 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче.

Применение напроксена, как и других препаратов, блокирующих синтез ПГ, может влиять на фертильность, поэтому не рекомендуется женщинам, желающим забеременеть.

Каждая таблетка Налгезина форте содержит приблизительно 50 мг натрия. При ограничении потребления соли это необходимо учитывать.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами: напроксен замедляет скорость реакции у пациентов. Это следует учитывать при вождении автомобиля и выполнении задач, требующих повышенного внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 550 мг.* По 10 табл. в блистере. 1 блистер упакован в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Налмефен (Nalmefene)

Синонимы

Селинкро: табл. п.п.о. *(H. Lundbeck A/S)* 525

Напроксен (Naproxen*)*

Синонимы

Налгезин: табл. п.п.о. *(KRKA)* 344

Налгезин форте: табл. п.п.о. *(KRKA)* 349

НЕЙРОЛИПОН (NEUROLIPON)

Тиоктовая кислота *576*

ПАО «Фармак» (Украина)

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 антитоксические 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 неизмененном 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 мальабсобция;
- 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 (натощак). 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.

капс. 300 мг, бл. 10, пач. картон. 3, 6
Нейролипон

При одновременном назначении тиоктовой кислоты и цисплатина отмечается снижение эффективности цисплатина.

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.

Н

НЕЙРОЛИПОН (NEUROLIPON)

Тиоктовая кислота 576

ПАО «Фармак» (Украина)

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

конц. для р-ра д/инф. 30 мг/мл, амп. темн. стекл. 10, 20 мл [с нож. амп.], уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Нейролипон

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Концентрат:* прозрачная желтая жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гепатопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тиоктовая кислота 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 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 одноразового 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 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.

НЕЙРОМИДИН® (NEUROMIDIN)

Ипидакрин. 236*

Олайнфарм (Латвия)

р-р для в/м и п/к введ. 5 мг/мл, амп. 1 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Нейромидин®

СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
активное вещество:
ипидакрина гидрохлорида моногидрат . . . . . 20 мг
(в пересчете на ипидакрина гидрохлорид)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 65 мг; крахмал картофельный — 14 мг; стеарат кальция — 1 мг

Раствор для внутримышечного и подкожного введения. . . . . 1 мл
активное вещество:
ипидакрина гидрохлорида моногидрат . . . . . 5 мг
15 мг
(в пересчете на ипидакрина гидрохлорид)
вспомогательные вещества: кислота хлористоводородная концентрированная — до pH 3; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, белого цвета. *Раствор:* прозрачная, бесцветная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антихолинэстеразное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нейромидин® оказывает непосредственное стимулирующее влияние на проведение импульса по нервным волокнам, межнейрональным и нервно-мышечным синапсам ЦНС и периферической нервной системы. Фармакологическое действие Нейромидина® основано на сочетании двух механизмов действия: блокада калиевых каналов мембраны нейронов и мышечных клеток; обратимое ингибирование холинэстеразы в синапсах.

Нейромидин® усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина.

Нейромидин® обладает следующими фармакологическими эффектами:
- улучшает и стимулирует проведение импульса в нервной системе и нервно-мышечную передачу;
- усиливает сократимость гладкомышечных органов под влиянием агонистов ацетилхолиновых, адреналиновых, серотониновых, гистаминовых и окситоциновых рецепторов, за исключением калия хлорида;
- улучшает память, тормозит прогредиентное течение деменции.

При доклиническом изучении Нейромидин® не оказывал тератогенного, эмбриотоксического, мутагенного, канцерогенного и иммунотоксического действия, не влиял на эндокринную систему.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь, в/м и п/к введения быстро всасывается. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь и через 25–30 мин после в/м

или п/к введения. Связывание с белками плазмы крови — 40–50% активного вещества. Быстро поступает в ткани, период полураспределения составляет 40 мин. Метаболизируется в печени. Выделяется через почки (главным образом путем канальцевой секреции и только 1/3 — путем клубочковой фильтрации) и экстраренально (через ЖКТ). $T_{1/2}$ Нейромидина® при парентеральном введении составляет 2–3 ч. После парентерального введения 34,8% дозы препарата выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- заболевания периферической нервной системы (моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии);
- заболевания ЦНС (бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями);
- атония кишечника (лечение и профилактика)(дополнительно для таблеток).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- эпилепсия;
- экстрапирамидные заболевания с гиперкинезами;
- стенокардия;
- выраженная брадикардия;
- бронхиальная астма;
- механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей;
- вестибулярные расстройства;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- беременность (препарат повышает тонус матки);
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет (отсутствуют систематизированные данные о применении).

р-р для в/м и п/к введ. 15 мг/мл, амп. 1 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Нейромидин®

С осторожностью: при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях ССС, а также пациентам с обструктивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей.

Дополнительно для таблеток

С осторожностью: при лактазной недостаточности, непереносимости лактозы, синдроме мальабсорбции лактозы/изомальтозы, т.к. в состав препарата входит лактоза.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, п/к или в/м. Дозы и длительность лечения определяют индивидуально, в зависимости от степени тяжести заболевания.

Таблетки

Заболевания периферической нервной системы:

- моно- и полинейропатии, полирадикулопатии, миастения и миастенический синдром различной этиологии — 10–20 мг (0,5–1 табл.) 1–3 раза в день. Курс лечения составляет от 1 до 2 мес. При необходимости курс лечения можно повторить несколько

раз с перерывом между курсами в 1–2 мес;

- для предотвращения миастенических кризов, при тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости кратковременно парентерально вводят 1–2 мл (15–30 мг) Нейромидин® 1,5% раствор для инъекций, затем лечение продолжают таблетками Нейромидин®, дозу можно увеличить до 20–40 мг (1–2 табл.) 5 раз в день.

Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений ЦНС (травматического, сосудистого и иного генеза), сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями — 10–20 мг (0,5–1 табл.) 2–3 раза в день. Курс лечения от 2 до 6 мес. При необходимости курс лечения повторяют.

Лечение и профилактика атонии кишечника — 20 мг (1 табл.) 2–3 раза в день в течение 1–2 нед.

Раствор для в/м и п/к введения

Заболевания периферической нервной системы:

- моно- и полинейропатии различного генеза — п/к или в/м 5–15 мг 1–2 раза в сутки, курс — 10–15 дней (в тяжелых случаях — до 30 дней); далее лечение продолжают таблетированной формой препарата;
- миастения и миастенический синдром — п/к или в/м 15–30 мг 1–3 раза в день с дальнейшим переходом на таблетированную форму. Общий курс лечения составляет 1–2 мес. При необходимости лечение можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1–2 мес.

Заболевания центральной нервной системы:

- бульбарные параличи и парезы — п/к или в/м 5–15 мг 1–2 раза в день 10–15 дней; при возможности переходят на таблетированную форму;
- реабилитация при органических поражениях ЦНС — в/м 10–15 мг 1–2 раза в день, курс — до 15 дней, далее, при возможности, переходят на таблетированную форму.

табл. 20 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 5
Нейромидин®

Если очередная доза не была принята вовремя, то ее дополнительно не принимают.

Максимальная суточная доза — 200 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Вызванные возбуждением м-холинорецепторов: слюнотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота, диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, судороги. Слюнотечение и брадикардию можно уменьшить м-холиноблокаторами (атропин и др.). Повышение тонуса матки, кожные аллергические реакции.

Редко (после применения более высоких доз) наблюдались головокружение, головная боль, боль за грудиной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные реакции (зуд, сыпь). В этих случаях уменьшают дозу или кратковременно (на 1–2 дня) прерывают прием препарата. Указанные побочные эффекты наблюдаются менее чем у 10% больных.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими ЦНС.

Действие и побочные эффекты усиливаются при совместном применении с другими ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза, если применять Нейромидин® одновременно с другими холинергическими средствами.

Возрастает риск развития брадикардии, если β-адреноблокаторы применялись до начала лечения препаратом Нейромидин®.

Нейромидин® можно применять в комбинации с ноотропными препаратами.

Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата.

Ослабляет угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местных анестетиков, аминогликозидов, калия хлорида.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики ЖКТ, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение АД, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость, общая слабость.

Лечение: применяют симптоматическую терапию, назначают м-холиноблокаторы (атропин, циклодол, метацин и др.).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Отсутствуют систематизированные данные о применении препарата Нейромидин® у детей.

На время лечения следует исключить алкоголь (усиливает побочные эффекты препарата).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Во время лечения следует воздержаться от вождения автомобиля, а также занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 20 мг.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 5 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

Раствор для внутримышечного и подкожного введения, 5 мг/мл и 15 мг/мл. По 1 мл препарата в ампулах нейтрального стекла (тип I). По 5 амп. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. По 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

Для препарата, произведенного на АО «СОФАРМА», Болгария: по 10 амп. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НЕКСТ® (NEXT)

Ибупрофен + Парацетамол* 235

Отисифарм ПАО (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активные вещества:

ибупрофен ....400 мг

парацетамол..... ...200 мг

вспомогательные вещества

ядро: кальция гидрофосфат (Фуджикалин) — 80 мг; МКЦ — 39 мг; кроскармеллоза натрия — 24,3 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза (Клуцел EF) — 44,8 мг; тальк — 12,1 мг; магния стеарат — 7,3 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 2,5 мг

Н

оболочка: Opadry 20A250004 красный *(red)* (гипромеллоза (гндроксипропилметилцеллюлоза) — 13,1 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоэа) — 8,1 мг, тальк — 6,4 мг, титана диоксид — 2,5 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) (Е124) — 0,9 мг, краситель «Солнечный закат» желтый (Е110) — 0,5 мг) — 31,5 мг; *Opadry* II 85F19250 прозрачный *(clear)* (макрогол (полиэтиленгликоль) — 1,3 мг (поливиниловый спирт — 4,4 мг, полисорбат 80 — 0,3 мг, тальк — 235 мг) — 8,5 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с риской. На поперечном срезе — ядро белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный препарат, оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие.

Парацетамол — ненаркотический анальгетик, оказывает жаропонижающее и обезболивающее действие, обусловленное блокадой ЦОГ в ЦНС и воздействием на центры боли и терморегуляции.

Ибупрофен — НПВС, оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, связанное с неселективным подавлением активности ЦОГ, регулирующей синтез ПГ.

Компоненты препарата воздействуют как на центральный, так и на периферический механизмы формирования болевого синдрома. Направленное, взаимодополняющее действие двух компонентов оказывает быстрый терапевтический эффект и выраженное анальгезирующее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Парацетамол*

Абсорбция — высокая, C_{max} составляет 5–20 мкг/мл, T_{max} — 0,5–2 ч; связь с белками плазмы — 15%. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени с образованием как активных, так и неактивных метаболитов.

$T_{1/2}$ — 1–4 ч. Преимущественно выводится почками в виде метаболитов — глюкуронидов и сульфатов, 3% — в неизмененном виде.

Ибупрофен

Хорошо абсорбируется из ЖКТ. T_{max} при приеме натощак — 45 мин, при приеме после еды — 1,5–2,5 ч. Связь с белками плазмы — 90%. Концентрация препарата в синовиальной жидкости превышает содержание в плазме.

Подвергается пре- и постсистемному метаболизму в печени.

Имеет двухфазную кинетику выведения, $T_{1/2}$ равен 2–2,5 ч. Выводится почками (в неизмененном виде — не более 1%), в меньшей степени — с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

- головная боль (в т.ч. мигрень);
- зубная боль;
- альгодисменорея (болезненная менструация);
- невралгия;
- миалгия;
- боли в спине;
- суставные боли, болевой синдром при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата;
- боли при ушибах, растяжениях, вывихах, переломах;
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром;
- лихорадочные состояния (в т.ч. при гриппе и простудных заболеваниях).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (в фазе обострения),

табл. п.п.о. 400 мг + 200 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 1
Некст®

желудочно-кишечное кровотечение;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность;
- нарушения свертываемости крови (гемофилия, удлинение времени кровотечения, склонность к кровотечениям, геморрагический диатез);
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и около носовых пазух и непереносимость ацетилсалициловой кислоты или других НПВС, в т.ч. в анамнезе;
- состояние после проведения аорто-коронарного шунтирования;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- беременность (III триместр);
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью: хроническая сердечная недостаточность; вирусный гепатит, алкогольное поражение печени, печеночная н/или почечная недостаточность средней и легкой степени тяжести, доброкачественные гипербилирубинемии (синдром Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), цирроз печени с портальной гипертензией, нефротический синдром; сахарный диабет, заболевания периферических артерий, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе); гастрит, энтерит, колит; бронхиальная астма, бронхоспазм; пожилой возраст; беременность (I и II триместры — применение возможно только по назначению врача в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск), период лактации (при необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует прекратить кормление грудью).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. При необходимости применения препарата в I и II триместрах беременности следует соблюдать осторожность — применение возможно только по назначению врача в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Применение препарата в III триместре беременности противопоказано.

В период грудного вскармливания при необходимости применения препарата следует прекратить кормление грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* после еды.

Взрослым — по 1 табл. 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 3 табл.

Детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг) — по 1 табл. 2 раза в сутки.

Длительность лечения не более 3 дней в качестве жаропонижающего средства и не более 5 дней — в качестве обезболивающего. Продолжение лечения препаратом возможно только после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, нарушения сна, тревожность, депрессия.

Со стороны ССС: тахикардия, повышение АД, сердечная недостаточность.
Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм.
Со стороны ЖКТ: абдоминальные боли, тошнота, рвота, изжога, снижение аппетита, диарея или запор, метеоризм, изъязвление слизистой оболочки десен, афтозный стоматит, панкреатит.
Со стороны органов чувств: нарушение слуха, звон или шум в ушах, нарушения зрения, нечеткость зрения или диплопия, сухость и раздражение глаз.
Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, нефротический синдром, полиурия, цистит.
Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, аллергический ринит, ангионевротический отек, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
Со стороны органов кроветворения: анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия.
При длительном применении в больших дозах — гепатотоксическое и нефротоксическое (гепатит, интерстициальный нефрит и папиллярный некроз) действие; гемолитическая анемия, апластическая анемия, метгемоглобинемия, панцитопения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Индукторы микросомального окисления в печени (фенитоин, этанол, барбитураты, флумецинол, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, что обусловливает возможность развития тяжелой интоксикации при передозировке.
Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. циметидин) снижают риск гепатотоксического действия.
Миелотоксические ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата.
Сочетание ибупрофена с этанолом, ГКС повышает риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ.
Одновременное применение парацетамола с этанолом повышает риск возникновения острого панкреатита.
Парацетамол и ибупрофен усиливают действие антикоагулянтов непрямого действия и снижают эффективность урикозурических препаратов.
Длительное использование барбитуратов снижает эффективность парацетамола.
Дифлунисал повышает плазменную концентрацию парацетамола на 50%, что повышает риск развития гепатотоксичности.
Ибупрофен снижает гипотензивную активность вазодилататоров, натрийуретическую и диуретическую — фуросемида и гидрохлоротиазида.
Антациды и колестирамин снижают абсорбцию ибупрофена.
Ибупрофен усиливает эффект пероральных гипогликемических средств и инсулина.
Ибупрофен увеличивает концентрацию в крови дигоксина, препаратов лития и метотрексата.
При одновременном назначении с ацетилсалициловой кислотой ибупрофен снижает ее противовоспалительное и антиагрегантное действие.
Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота, пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* боль в животе, тошнота, рвота, возбуждение или заторможенность, сонливость, спутанность сознания, тахикардия, аритмия, острая почечная недостаточность, метаболический ацидоз, учащенное мочеиспускание, гипертермия, головная боль, тремор или мышечные подергивания; повышение активности печеночных транс-

аминаз, увеличение ПВ. При подозрении на передозировку необходимо немедленно обратиться за врачебной помощью.

Лечение: промывание желудка, с последующим назначением активированного угля; щелочное питье, форсированный диурез, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует избегать одновременного применения препарата с другими ЛС, содержащими парацетамол и/или НПВС.

При применении препарата более 5–7 дней следует контролировать показатели периферической крови и функциональное состояние печени.

Парацетамол искажает результаты лабораторных исследований содержания глюкозы и мочевой кислоты в плазме крови.

При появлении симптомов НПВС-гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастродуоденоскопии, анализ крови с определением гемоглобина и гематокрита, анализ кала на скрытую кровь.

При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 43 ч до исследования.

На фоне приема препарата пациентам следует воздерживаться от всех видов деятельности, требующих повышенное внимание, быструю психическую и двигательную реакциию.

В период лечения не рекомендуется прием алкогольсодержащих напитков.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг + 200 мг.* По 2, 6, 10 или 12 табл. в контурной ячейковой упаковке.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

НЕРВОХЕЛЬ® (NERVOHEEL®)

Biologische Heilmittel Heel GmbH (Германия)

табл. подъязычн. гомеопат., пен. п/пропил. 50, пач. картон. 1
Нервохель®

СОСТАВ

Таблетки подъязычные гомеопатические . . . . . 1 табл.

активные вещества:

Acidum phosphoricum (ацидум фосфорикум) D4 . . . . . 60 мг
Ignatia (игнация) D4 . . . . . 60 мг
Sepia officinalis (сепия оффициналис) D4 . . . . . 60 мг
Psorinum-Nosode (псоринум-нозод) D12 . . . . . 60 мг
Kalium bromatum (калиум броматум) D4 . . . . . 30 мг
Zincum valerianicum (цинкум валерианикум) D4 . . . . . 30 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 1,5 мг; лактоза — до получения массы таблетки около 0,302 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской, белого или почти белого цвета с сероватым отливом, иногда с вкраплениями

Н

черного или серого цвета, без запаха или со слабым запахом валерианы.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гомеопатическое.*

ПОКАЗАНИЯ

- повышенная нервная возбудимость;
- неврозоподобные реакции в климактерическом периоде;
- нарушения засыпания и сна.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст до 3 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В период беременности и кормления грудью препарат может применяться только после предварительной консультации с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Сублингвально,* за 30 мин до или спустя 1 ч после приема пищи, взрослым — рассасывать под языком по 1 табл. 3 раза в день.

Курс лечения — 2–3 нед. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно после консультации с врачом.

Применение препарата у детей от 3 лет возможно по назначению и под контролем врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Назначение комплексных гомеопатических препаратов не исключает использование других ЛС, применяемых при данном заболевании.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При приеме гомеопатических ЛС в отдельных случаях могут временно ухудшиться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прервать прием препарата и обратиться к лечащему врачу. При появлении побочных эффектов, о которых не сообщено в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки подъязычные гомеопатические.* По 50 табл. в белом пенале из полипропилена с крышкой из полипропилена. На каждый пенал наклеивают этикетку и помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НИВАЛИН® (NIVALIN®)

Галантамин*. *163*

Sopharma AD (Болгария)

СОСТАВ

Раствор для инъекций . . . . . 1 мл

активное вещество:

галантамина гидробромид . . . . . 1 мг
2,5 мг
5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 8,4 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антихолинэстеразное, м-н-холиномиметическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ингибитор холинэстеразы обратимого действия. Облегчает проведение нервных импульсов в области нервно-мышечных синапсов; усиливает процессы возбуждения в рефлекторных зонах спинного и головного мозга, хорошо проникает через ГЭБ. Повышает тонус и стимулирует сокращение гладкой и скелетной мускулатуры, секрецию пищеварительных и потовых желез, восстанавливает нервно-мышечную проводимость, блокированную миорелаксантами недеполяризующего типа. Вызывает миоз, спазм аккомодации, снижает ВГД при закрытоугольной глаукоме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После п/к введения галантамин быстро всасыва-

р-р д/ин. 10 мг/мл, амп. стекл. 1 мл, бл. 10, пач. картон. 1
Нивалин®

р-р д/ин. 5 мг/мл, амп. стекл. 1 мл, бл. 10, пач. картон. 1
Нивалин®

ется. Терапевтическая концентрация в плазме крови достигается в течении 30 мин. Не обнаружено статистически значимой разницы величины AUC после однократного применения дозы 10 мг, введенной внутрь или парентерально.

C_{max} в плазме крови после однократного применения дозы 10 мг, введенной внутрь или парентерально, равна 1,2 мг/мл и достигается в течении 2 ч. Время выведения — 5 ч.

Период полураспределения галантамина — 10 мин — более длительный в сравнении с временем полураспределения неостигмина метилсульфата и пиридостигмина бромида (0,54–3,5 и 5–6,6 мин соответственно). $T_{1/2}$ также более продолжителен, что указывает на то, что галантамин является препаратом с «мягким», но стабильным действием. Галантамин слабо связывается с белками плазмы. Хорошо проникает через ГЭБ.

Метаболизируется путем деметилирования (5–6%). Метаболиты галантамина — эпигалантамин и галантаминон — обнаруживаются в плазме и моче.

Выводится в основном путем гломерулярной фильтрации. Почечный клиренс галантамина составляет 1,4 мл/мин/кг. Не конъюгируется в печени и его билиарная экскреция слабо выражена — (0,2±0,1%) за 24 ч. Галантамин в неизмененном виде и его метаболиты (галантаминон, эпигалантамин) выводятся с мочой в 89% после п/к введения. Установлено, что почечный клиренс галантамина составляет около 100 мл/мин, что близко к клиренсу инулина. При почечной недостаточности клиренс снижается.

ПОКАЗАНИЯ. *В неврологии:*

- заболевания периферической нервной системы (полирадикулоневрит, радикулоневрит, неврит, полиневрит, полиневропатии);
- состояния, связанные с повреждениями передних рогов спинного мозга (после полиомиелита, миелита, спинальной мышечной атрофии);
- церебральный паралич (состояния после инсульта мозга, детского церебрального паралича);

- нарушения нервно-мышечного синапса (миастения гравис, мышечная дистрофия).

В анестезиологии и хирургии:

- снятие действия недеполяризующих нервно-мышечных блокаторов и лечение послеоперационных парезов тонкого кишечника и мочевого пузыря.

В физиотерапии:

- ионофорез — при неврологических поражениях периферической нервной системы, ночном недержании мочи.

В токсикологии:

- интоксикация антихолинергическими ЛС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- бронхиальная астма;
- выраженная сердечная недостаточность, брадикардия, стенокардия, атриовентрикулярная блокада;
- артериальная гипертензия;
- эпилепсия;
- гиперкинезы;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- механическая кишечная непроходимость;
- тяжелая почечная недостаточность;
- механические нарушения проходимости мочевыводящих путей;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 1 года.

С осторожностью: почечная недостаточность, нарушение мочеиспускания, недавно перенесенное оперативное вмешательство на предстательной железе, оперативные вмешательства с применением общей анестезии (наркоза).

Когда лечение ингибиторами холинэстеразы, включая галантамин, связано со снижением массы тела, необходимо следить за массой тела пациентов.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Противопоказано при беременности.

Так как данных по проникновению в грудное молоко нет, то данный препарат противопоказан при грудном вскармливании. При необходимости применения препарата Нивалин® в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Парентерально: п/к, в/м или в/в.

Доза и продолжительность лечения препаратом Нивалин® устанавливаются врачем в зависимости от степени выраженности симптомов заболевания и индивидуальной реакции больного к проводимому лечению.

Неврология

Нивалин® в форме раствора для инъекций используется для непродолжительного лечения в случае невозможности приема препарата внутрь. При первой возможности переходят на пероральный прием препарата.

Взрослые. Обычно раствор для инъекций назначают в дозе 0,03–0,28 мг/кг. Рекомендуется начальная доза — 2,5 мг в день. Суточную дозу постепенно увеличивают через 3–4 дня на 2,5 мг, в 2–3 приема в равных дозах. Максимальная однократная доза для взрослых составляет 10 мг п/к, а максимальная суточная доза — 20 мг.

Дети. Дозы устанавливаются врачом согласно расчету на 1 кг массы тела ребенка, в зависимости от тяжести симптомов и индивидуальной переносимости. Применяется п/к в следующих суточных дозах: дети от 1–2 лет — 0,25–1 мг (0,02–0,08 мг/кг).

У детей старше 3 лет раствор для инъекций применяется в дозе 0,03–0,28 мг/кг или от 3 до 5 лет — 0,5–5 мг; от 6 до 8 лет — 0,75–7,5 мг; от 9 до 11 лет — 1–10 мг; от 12 до 15 лет — 1,25–12,5 мг; старше 15 лет — 1,25–15 мг.

Анестезиология, хирургия и токсикология

В качестве антикурарного средства и антидота при передозировке периферическими недеполяризующими нер-

р-р д/ин. 2,5 мг/мл, амп. стекл. 1 мл, бл. 10, пач. картон. 1
Нивалин®

р-р д/ин. 1 мг/мл, амп. стекл. 1 мл, бл. 10, пач. картон. 1
Нивалин®

вно- мышечными блокаторами Нивалин® вводится в/в в дозе 10–20 мг в день.

При послеоперационных парезах ЖКТ и мочевого пузыря вводится п/к, в/м или в/в в дозах, согласно возрасту, разделенных на 2–3 приема в день.

Дети. Дозы устанавливаются врачом и применяются согласно расчету на 1 кг массы тела ребенка, в зависимости от тяжести симптомов и индивидуальной переносимости.

Вводится в/в в следующих дозах: дети от 1 года до 2 лет — 0,25–1 мг (0,03–0,08 мг/кг).

У детей старше 3-летнего возраста раствор дня инъекций назначается в дозе 0,03–0,28 мг/кг или от 3 до 5 лет — 0,5–5 мг; от 6 до 8 лет — 0,75–7,5 мг; от 9 до 11 лет — 1–10 мг; от 12 до 15 лет — 1,25–12,5 мг; старше 15 лет и взрослые — 1,25–15 мг.

Физиотерапия

При ионофорезе — от 2,5 до 5 мг галантамина (при величине электрического тока от 1 до 2 mA) в течение 10 мин на протяжении 10–15 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны гиперчувствительность к галантамину и выраженные никотиновые или мускариновые (в более низкой степени) эффекты, характерные для данного фармакологического класса.

Со стороны ССС: брадикардия, AV блокада, стенокардия, сердцебиение, гипотензия или гипертензия.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, бессонница.

Со стороны органов зрения: сужение зрачков, увеличение слезной секреции.

Респираторные, грудные и медиастинальные нарушения: тахипноэ, бронхоспазм, увеличение назальной и бронхиальной секреции.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, повышенное слюноотделение, усиление кишечной перистальтики, боли в животе.

Со стороны иммунной системы: зуд, высыпания, крапивница, ринит; в единичных случаях наблюдаются острые реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок с потерей сознания.

При усиленных парасимпатикомиметических реакциях суточную дозу следует уменьшить или лечение прекратить на 2–3 дня и после этого продолжить более низкими дозами.

Прочие: потеря аппетита, потеря массы тела, повышенное потение, мышечные спазмы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Является слабым антагонистом морфина и его структурных аналогов в отношении угнетающего действия на дыхательный центр.

Между галантамином и м-холиноблокаторами (атропин, гоматропина метилбромид), ганглиоблокаторами (бензогексония бензосульфонат, азаметония бромид, пахикарпина гидройодид), недеполяризующими миорелаксантами (в т.ч. тубокурарина хлорид), хинином и прокаинамидом возможен антагонизм.

Аминогликозидные антибиотики (гентамицин, амикацин) могут снижать терапевтический эффект препарата Нивалин®.

Усиливает действие деполяризующих миорелаксантов (в т.ч. суксаметоний).

Циметидин может повышать биодоступность галантамина.

В метаболизме галантамина принимают участие изоферменты CYP2D6 и CYP3A4. Хинидин, пароксетин, флуоксетин подавляют активность CYP2D6, а кетоконазол, зидовудин, эритромицин подавляют активность CYP3D4, т.о. они могут оказывать влияние на метаболизм галантамина, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, коликообразные боли в животе, диарея, снижение АД, брадикардия, спазм бронхов, а в более тяжелых случаях — судороги и кома.

Лечение: симптоматическая терапия, контроль функции дыхательной системы и ССС.

В качестве антидота — в/в введение атропина в дозе 0,5–1 мг; дозу можно ввести повторно, в зависимости от клинической картины.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение надо проводить в комплексе с физиотерапевтическими процедурами (массаж, лечебная гимнастика), которые следует начинать через 1–2 ч после введения препарата.

Во время лечения недопустимо применение этанола и седативных ЛС.

В период лечения необходимо воздерживаться от управления автомобилем или работы со сложными механизмами, т.к. препарат может вызывать нарушение зрения, головокружение и сонливость.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций, 1 мг/мл, 2,5 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл.* В ампулах бесцветного стекла 1-го гидролитического класса с маркировками для вскрытия (цветная точка/кольцо), по 1 мл; в блистерах из ПВХ по 10 амп.; в пачке картонной 1 блистер; в коробке картонной 10 блистеров (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НО-ШПА® (NO-SPA®)

Дротаверин* *223*

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

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения . . . . . 1 амп. (2 мл)

активное вещество: дротаверина гидрохлорид . . . . . 40 мг

вспомогательные вещества: натрия дисульфит (натрия метабисульфит) — 2 мг; этанол 96% — 132 мг; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор для инъекций:* прозрачная жидкость зеленовато-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Спазмолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Дротаверин представляет собой производное изохинолина. Проявляет мощное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру за счет ингибирования ФДЭ. ФДЭ необходим для гидролиза цАМФ до АМФ. Ингибирование ФДЭ приводит к повышению концентрации цАМФ, которое запускает следующую каскадную реакцию: высокие концентрации цАМФ активируют цАМФ-зависимое фосфорилирование киназы легких цепей миозина (КЛЦМ), фосфорилирование КЛЦМ приводит к понижению ее аффинности к Ca^{2+}-кальмодулиновому комплексу, в результате чего инактивированная форма КЛЦМ поддерживает мышечное расслабление. цАМФ кроме этого влияет на цитозольную концентрацию иона Ca^{2+} благодаря стимулированию транспорта Ca^{2+} в экстрацеллюлярное пространство и саркоплазматический ретикулум. Этот понижающий концентрацию иона Ca^{2+} эффект дротаверина через цАМФ объясняет антагонистический эффект дротаверина по отношению к Ca^{2+}.

In vitro дротаверин ингибирует изофермент ФДЭ4 без ингибирования изоферментов ФДЭ3 и ФДЭ5. Поэтому эффективность дротаверина зависит от концентраций ФДЭ4 в тканях, которые в разных тканях различаются. ФДЭ4 наиболее важна для подавления сократительной активности гладкой мускулатуры, в связи с чем селективное ингибирование ФДЭ4 может быть полезным для лечения гиперкинетических дискинезий и различных заболеваний, сопровождающихся спастическим состоянием ЖКТ.

р-р для в/в и в/м введ. 20 мг/мл, амп. темн. стекл. 2 мл, уп. контурн. пластик. 5, пач. картон. 1
Но-шпа®

Гидролиз цАМФ в миокарде и гладкой мускулатуре сосудов происходит главным образом с помощью изоэнзима ФДЭ3, чем объясняется тот факт, что при высокой спазмолитической активности у дротаверина отсутствуют серьезные побочные эффекты со стороны сердца и сосудов и выраженные эффекты в отношении ССС.

Дротаверин эффективен при спазмах гладкой мускулатуры как нейрогенного, так и мышечного происхождения. Независимо от типа вегетативной иннервации, дротаверин расслабляет гладкую мускулатуру ЖКТ, желчевыводящих путей, мочеполовой системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Дротаверин и/или его метаболиты могут незначительно проникать через плацентарный барьер.

In vitro дротаверин имеет высокую связь с белками плазмы (95–97%), особенно с альбумином, γ и β-глобулинами, а также с α-ЛПВП.

У человека дротаверин почти полностью метаболизируется в печени пу-

тем О-дезэтилирования. Его метаболиты быстро конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Главным метаболитом является 4'-дезэтилдротаверин, кроме которого были идентифицированы 6-дезэтилдротаверин и 4'-дезэтилдротавералдин.

У человека для оценки показателей фармакокинетики дротаверина использовалась двухкамерная математическая модель. Конечный $T_{1/2}$ плазменной радиоактивности составлял 16 ч.

$T_{1/2}$ составляет 8–10 ч. В течение 72 ч дротаверин практически полностью выводится из организма, более 50% дротаверина выводится почками (преимущественно в виде метаболитов) и около 30% — через кишечник. Неизмененный дротаверин в моче не обнаруживается.

ПОКАЗАНИЯ

- спазмы гладкой мускулатуры, связанные с заболеваниями желчевыводящих путей: холецистолитиаз, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит;
- спазмы гладкой мускулатуры мочевыводящих путей: нефролитиаз, уретролитиаз, пиелит, цистит, тенезмы мочевого пузыря;

В качестве вспомогательной терапии (при невозможности пероральной терапии):

- спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, спазмы кардии и привратника, энтерит, колит;
- гинекологические заболевания: дисменорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Раствор для в/в и в/м введения

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата;
- гиперчувствительность к натрия дисульфиту (см. «Особые указания»);
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- тяжелая хроническая сердечная недостаточность;
- детский возраст (применение дротаверина у детей в клинических исследованиях не изучалось);
- период кормления грудью (клинические исследования отсутствуют).

С осторожностью: артериальная гипотензия (опасность коллапса, см. «Особые указания»); беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Как показали исследования по репродуктивной токсичности у животных и ретроспективные исследования клинических данных, применение дротаверина в период беременности не оказывало ни тератогенного, ни эмбриотоксического действия.

Несмотря на это при назначении дротаверина беременным женщинам следует соблюдать осторожность и применять его только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода, при этом следует избегать назначения инъекционной лекарственной формы препарата Но-шпа® у беременных женщин. Препарат не следует применять во время родов (потенциальный риск развития послеродовых атонических кровотечений).

В связи с отсутствием необходимых клинических данных, в период лактации назначать препарат не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/м, в/в.

Взрослые: средняя суточная доза составляет 40–240 мг, разделенная на 1–3 в/м введения.

При острой почечной и желчнокаменной колике — 40–80 мг в/в, медленно (продолжительность введения около 30 с).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Ниже представлены неблагоприятные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, разделенные по системам органов с указанием частоты их возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥10%), часто (≥1, <10%); нечасто (≥0,1, <1%); редко (≥0,01, <0,1%); очень редко, включая отдельные сообщения (<0,01%); неизвестная частота (по имеющимся данным частоту определить нельзя).

Со стороны ССС: редко — учащенное сердцебиение, снижение АД.

Со стороны ЦНС: редко — головная боль, головокружение, бессонница.

Со стороны ЖКТ: редко — тошнота, запор.

Со стороны иммунной системы: редко — аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, сыпь, зуд) (см. «Противопоказания»); неизвестная частота — при применении препарата сообщалось о развития анафилактического шока со смертельным исходом и без смертельного исхода.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Леводопа.* Ингибиторы ФДЭ, подобные папаверину, ослабляют противопаркинсонический эффект леводопы. При назначении дротаверина одновременно с леводопой возможно усиление ригидности и тремора.

Папаверин, бендазол и другие спазмолитики (в т.ч. и м-холинолитики). Дротаверин усиливает спазмолитическое действие папаверина, бендазола и других спазмолитиков, включая м-холиноблокаторы.

Трициклические антидепрессанты, хинидин и прокаинамид. Усиливает гипотензию, вызываемую трициклическими антидепрессантами, хинидином и прокаинамидом.

Морфин. Снижает спазмогенную активность морфина.

Фенобарбитал. Усиление спазмолитического действия дротаверина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* нарушения сердечного ритма и проводимости, включая полную блокаду ножек пучка Гиса и остановку сердца, которая может быть фатальной.

Лечение: в случае передозировки пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением и им следует проводить симптоматическую терапию и лечение, направленное на поддержание основных функций организма.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Раствор для инъекций*

Содержит дисульфит натрия, который может вызывать реакции аллергического типа, включая анафилактические симптомы и бронхоспазм у чувствительных лиц, особенно у лиц с астмой или аллергическими заболеваниями в анамнезе. В случае повышенной чувствительности к дисульфиту натрия парентерального применения препарата следует избегать (см. «Противопоказания»). При в/в введении дротаверина у пациентов с пониженным АД больной должен находиться в горизонтальном положении в связи с риском развития коллапса.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В период лечения необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 20 мг/мл.* По 2 мл в ампулы из темного стекла (гидролитического класса, тип 1) с нанесенной точкой разлома. 5 амп. помещены в пластиковую контурную ячейковую упаковку без покрытия (поддон). 1 или 5 поддонов помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НО-ШПА® (NO-SPA®)

Дротаверин* *223*

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

табл. 40 мг, бл. (ПВХ/алюм.) 24, пач. картон. 1
Но-шпа®

СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.
активное вещество:
дротаверина гидрохлорид. . . . . 40 мг
вспомогательные вещества: магния стеарат — 3 мг; тальк — 4 мг; повидон — 6 мг; крахмал кукурузный — 35 мг; лактозы моногидрат — 52 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые двояковыпуклые, желтого цвета, с зеленоватым или оранжевым оттенком, на одной стороне гравировка «spa».

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Спазмолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Дротаверин представляет собой производное изохинолина. Проявляет мощное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру за счет ингибирования ФДЭ. ФДЭ необходим для гидролиза цАМФ до АМФ. Ингибирование ФДЭ приводит к повышению концентрации цАМФ, которое запускает следующую каскадную реакцию: высокие концентрации цАМФ активируют цАМФ-зависимое фосфорилирование киназы легких цепей миозина (КЛЦМ), фосфорилирование КЛЦМ приводит к понижению ее аффинности к Ca^{2+}-кальмодулиновому комплексу, в результате чего инактивированная форма КЛЦМ поддерживает мышечное расслабление. цАМФ кроме этого влияет на цитозольную концентрацию иона Ca^{2+} благодаря стимулированию транспорта Ca^{2+} в экстрацеллюлярное пространство и саркоплазматический ретикулум. Этот понижающий концентрацию иона Ca^{2+} эффект дротаверина через цАМФ объясняет антагонистический эффект дротаверина по отношению к Ca^{2+}.

In vitro дротаверин ингибирует изофермент ФДЭ4 без ингибирования изоферментов ФДЭ3 и ФДЭ5. Поэтому эффективность дротаверина зависит от концентраций ФДЭ4 в тканях, которые в разных тканях различаются. ФДЭ4 наиболее важна для подавления сократительной активности гладкой мускулатуры, в связи с чем селективное ингибирование ФДЭ4 может быть полезным для лечения гиперкинетических дискинезий и различных заболеваний, сопровождающихся спастическим состоянием ЖКТ.

Гидролиз цАМФ в миокарде и гладкой мускулатуре сосудов происходит главным образом с помощью изоэнзима ФДЭ3, чем объясняется тот факт, что при высокой спазмолитической активности у дротаверина отсутствуют серьезные побочные эффекты со стороны сердца и сосудов и выраженные эффекты в отношении ССС.

Дротаверин эффективен при спазмах гладкой мускулатуры как нейрогенного, так и мышечного происхождения. Независимо от типа вегетативной иннервации, дротаверин расслабляет гладкую мускулатуру ЖКТ, желчевыводящих путей, мочеполовой системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция*. После приема внутрь дротаверин быстро и полностью абсорбируется. После пресистемного метаболизма в системный кровоток поступает 65% принятой дозы дротаверина. C_{max} в плазме достигается через 45–60 мин.

Распределение. *In vitro* дротаверин имеет высокую связь с белками плазмы (95–98%), особенно с альбумином, γ и β-глобулинами.

Дротаверин равномерно распределяется по тканям, проникает в гладкомышечные клетки. Не проникает через ГЭБ. Дротаверин и/или его метаболиты могут незначительно проникать через плацентарный барьер.

Метаболизм. У человека дротаверин почти полностью метаболизируется в печени путем О-дезэтилирования. Его метаболиты быстро конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Главным метаболитом является 4'-дезэтилдротаверин, кроме которого были идентифицированы 6-дезэтилдротаверин и 4'-дезэтилдротавералдин.

Выведение. У человека для оценки показателей фармакокинетики дротаверина использовалась двухкамерная математическая модель. Конечный $T_{1/2}$ плазменной радиоактивности составлял 16 ч.

В течение 72 ч дротаверин практически полностью выводится из организма. Более 50% дротаверина выводится почками и около 30% — через ЖКТ (экскреция в желчь). Дротаверин главным образом экскретируется в виде метаболитов, неизмененный дротаверин в моче не обнаруживается.

ПОКАЗАНИЯ

- спазмы гладкой мускулатуры, при заболеваниях желчевыводящих путей: холецистолитиаз, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит;
- спазмы гладкой мускулатуры мочевого тракта: нефролитиаз, уретролитиаз, пиелит, цистит, спазмы мочевого пузыря.

В качестве вспомогательной терапии:

- спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, спазмы кардии и привратника, энтерит, колит, спастический колит с запором и синдром раздраженного кишечника с метеоризмом после исключения заболеваний, проявляющихся синдромом острого живота (аппендицит, перитонит, перфорация язвы, острый панкреатит);
- головные боли напряжения;
- дисменорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- тяжелая сердечная недостаточность (синдром низкого сердечного выброса);
- детский возраст до 6 лет;
- период кормления грудью (клинические исследования отсутствуют);
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (из-за присутствия в составе препарата лактозы).

С осторожностью: артериальная гипотензия; пациенты детского возраста (недостаточность клинического опыта применения); беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Как показали репродуктивные исследования у животных и ретроспективные исследования клинических данных, применение дротаверина в период беременности не оказывало ни тератогенного, ни эмбриотоксического действия. Несмотря на это, при применении препарата во время беременности следует соотносить потенциальную пользу для матери и возможный риск для плода.

В связи с отсутствием необходимых клинических данных в период лактации назначать не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь.

Взрослые. Обычно средняя суточная доза у взрослых составляет 120–240 мг (суточная доза делится на 2–3 приема). Максимальная разовая доза составляет 80 мг. Максимальная суточная доза – 240 мг.

Дети. Клинические исследования с использованием дротаверина с участием детей не проводились.

В случае назначения дротаверина детям:

- *для детей 6–12 лет* максимальная суточная доза составляет 80 мг, разделенная на 2 приема.
- *для детей старше 12 лет* максимальная суточная доза составляет 160 мг, разделенная на 2–4 приема.

Продолжительность лечения без консультации с врачом. При приеме препарата без консультации с врачом рекомендованная продолжительность приема препарата обычно составляет 1–2 дня. Если в течение этого периода болевой синдром не уменьшается, пациенту следует обратиться к врачу, чтобы уточнить диагноз и при необходимости изменить терапию. В случаях, когда дротаверин используется в качестве вспомогательной терапии, продолжительность лечения без консультации с врачом может быть больше (2–3 дня).

При использовании флакона с ПЭ пробкой, снабженной штучным дозатором. Перед использованием удалить защитную полоску с верхней части флакона и наклейку со дна флакона. Расположить флакон в ладони таким образом, чтобы дозирующее отверстие на донышке не упиралось в ладонь. Затем надавить на верх флакона, в результате чего одна таблетка выпадет из дозирующего отверстия на донышке.

Метод оценки эффективности. Если пациент может легко самостоятельно диагностировать симптомы своего заболевания, т.к. они являются для него хорошо известными, то эффективность лечения, а именно исчезновение болей, также легко поддается оценке пациентом. В случае если в течение нескольких часов после приема максимальной разовой дозы наблюдается умеренное уменьшение боли или отсутствие уменьшения боли или если боль существенно не уменьшается после приема максимальной суточной дозы, рекомендуется обратиться к врачу.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Ниже представлены неблагоприятные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, разделенные по системам органов с указанием частоты их возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥10%), часто (≥1, <10%); нечасто (≥0,1, <1%); редко (≥0,01, <0,1%); очень редко, включая отдельные сообщения (<0,01%); неизвестная частота (по имеющимся данным частоту определить нельзя).

Со стороны ССС: редко – учащенное сердцебиение, снижение АД.

Со стороны ЦНС: редко – головная боль, головокружение, бессонница.

Со стороны ЖКТ: редко – тошнота, запор.

Со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница,

сыпь, зуд) (см. раздел «Противопоказания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Леводопа.* Ингибиторы ФДЭ, подобные папаверину, снижают антипаркинсоническое действие леводопы. При назначении дротаверина одновременно с леводопой возможно усиление ригидности и тремора.

Другие спазмолитические средства, включая м-холиноблокаторы. Взаимное усиление спазмолитического действия.

Препараты, значительно связывающиеся с белками плазмы (более 80%). Дротаверин значительно связывается с белками плазмы, преимущественно альбумином, γ- и β-глобулинами (см. «Фармакокинетика»). Отсутствуют данные по взаимодействию дротаверина с препаратами, значительно связывающимися с белками плазмы, однако существует гипотетическая возможность их взаимодействия с дротаверином на уровне связи с белком (вытеснение одного из препаратов другим из связи с белком и увеличение концентрации свободной фракции в крови препарата с менее сильной связью с белком), что гипотетически может повышать риск возникновения фармакодинамических и/или токсических побочных эффектов этого препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* нарушения сердечного ритма и проводимости, включая полную блокаду ножек пучка Гиса и остановку сердца, которая может быть фатальной.

Лечение: в случае передозировки пациенты должны находиться под медицинским наблюдением, и при необходимости, им должно проводиться симптоматическое и направленное на поддержание основных функций организма лечение, включая индукцию рвоты или промывание желудка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Таблетки содержат 52 мг лактозы. Это может вызывать нарушения со стороны ЖКТ у больных, страдающих непереносимостью лактозы. Таблетки неприемлемы для больных, страдающих дефицитом лактозы, галактоземией или синдромом нарушенной абсорбции глюкозы/галактозы (см.«Противопоказания»).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. При приеме внутрь в терапевтических дозах дротаверин не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие повышенного внимания. При проявлении каких-либо побочных действий вопрос о вождении транспорта и работе с механизмами требует индивидуального рассмотрения. В случае появления головокружения после приема препарата следует избегать занятий потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 40 мг.* По 6, 24 табл. в блистере ПВХ/Алюминий. По 1 блистеру в картонную пачку.

Флаконы из полипропилена по 60 табл., снабженные штучным дозатором, и по 100 табл. с ПЭ пробкой, по 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

НООДЖЕРОН (NOOJERONE)

Мемантин*..... ....**337**

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

мемантина гидрохлорид..... ....10 мг

(эквивалентно 8,31 мг мемантина)

вспомогательные вещества: МКЦ — 136,8 мг; кальция гидрофосфат — 84,5 мг; кроскармелло-

за натрия — 4,8 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,5 мг; магния стеарат — 2,4 мг
оболочка пленочная: Opadry II серый 45F27505 (гипромеллоза 2910/15 cP — 2,5 мг, полидекстроза — 2,5 мг, титана диоксид — 2,48 мг, макрогол/макрогол 4000 — 0,5 мг, краситель железа оксид черный — 0,02 мг) — 8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* овальные двояковыпуклые, серого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «10» и риской между цифрами на одной стороне и гравировкой «ММ» и риской между буквами на другой стороне.
На поперечном разрезе видно ядро белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Психометаболическое, ноотропное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Производное адамантана, по химической структуре и фармакологическим свойствам близок к амантадину. Является неконкурентным антагонистом глутаматных N-метил-D-аспартат (*NMDA*)-рецепторов, (в т.ч. в черном веществе), вследствие этого снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, развивающееся на фоне недостаточного выделения дофамина. Уменьшая поступление Ca^{2+} в нейроны, снижает возможность их деструкции. Обладает ноотропным, церебровазодилатирующим, противогипоксическим и психостимулирующим действием. В большей степени влияет на скованность (ригидность и брадикинезию). Улучшает ослабленную память, концентрацию внимания, уменьшает утомляемость и симптомы депрессии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Быстро и полностью всасывается после приема внутрь. C_{max} достигается спустя 3–8 ч после приема. Пища не влияет на всасывание. Суточная доза 20 мг приводит к плазменной C_{ss} от 70 до 150 нг/мл. V_d составляет 10 л/кг. Связывание с белками — 45%. 80% циркулирующего в крови мемантина представлено неизмененным веществом. Метаболизм протекает без участия цитохрома P450. Основные метаболиты — N-3,5-диметилглудантан (в виде 2 изомеров) и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантан — не обладают фармакологической активностью.
Выводится почками. Элиминация происходит однофазно, $T_{1/2}$ составляет 60–100 ч; клиренс — 170 мл/мин/1,73м^2, препарат частично секретируется почечными канальцами. При щелочной реакции мочи выведение препарата замедляется.

ПОКАЗАНИЯ. Деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены).

С осторожностью: эпилепсия; почечная недостаточность; тиреотоксикоз; судороги в анамнезе; артериальная гипертензия; инфаркт миокарда в анамнезе; сердечная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Мемантин обладает способностью замедлять развитие плода. На время лечения мемантином грудное вскармливание следует прервать.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи.
В течение первой недели суточная доза составляет 5 мг (утром). На второй неделе суточная доза составляет 10 мг (по 5 мг 2 раза в день). Во время

третьей недели суточная доза — 15 мг (10 мг утром и 5 мг вечером). С четвертой недели суточная доза составляет 20 мг. Максимальная суточная доза — 20 мг.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. Коррекция дозы у пожилых пациентов (старше 65 лет) не требуется.

Нарушение функции почек. При умеренной почечной недостаточности (Cl креатинина 50–80 мл/мин) коррекция дозы обычно не требуется; при Cl креатинина 30–49 мл/мин суточная доза первоначально не превышает 10 мг, затем через 7 дней при условии хорошей переносимости доза может быть повышена вплоть до 20 мг. При тяжелой почечной недостаточности (Cl креатинина 5–29 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг.

Нарушение функции печени. При легкой и умеренной печеночной недостаточности (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль, сонливость, нарушение походки, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, психоз, повышенная возбудимость.

Со стороны ЖКТ: запор, рвота, панкреатит, тошнота.

Инфекции и инвазии: грибковые инфекции.

Со стороны ССС: повышение АД, венозный тромбоз, тромбоэмболия.

Со стороны организма в целом: общая слабость, повышенная утомляемость, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном назначении может ослаблять эффект барбитуратов и нейролептиков.

Действие баклофена и дантролена может изменяться под влиянием мемантина, поэтому может потребоваться коррекция их доз.

табл. п.п.о. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 6
Нооджерон

Эффекты леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и антихолинергических средств усиливаются при одновременном применении *NMDA*-антагонистов. В связи с тем, что мемантин и амантадин представляют собой антагонисты *NMDA*-рецепторов, следует избегать одновременного применения в связи с риском развития токсического действия. Потенциально токсичными являются также комбинации мемантина с кетамином, декстрометорфаном и фенитоином.

Для транспорта амантадина, циметидина, ранитидина, хинидина, хинина и никотина в организме используется одна и та же почечная катионная система, что может обусловливать взаимодействие этих препаратов с мемантином, приводя к увеличению его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении мемантин может вызвать снижение концентрации гидрохлоротиазида в сыворотке крови.

При одновременном применении с варфарином и другими непрямыми

антикоагулянтами требуется тщательный контроль ПВ и МНО.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головокружение, тремор, ажитация, сонливость, помрачение сознания, возбуждение, ступор, судороги, агрессивность, галлюцинации, неустойчивость походки, рвота, диарея.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля; симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При щелочной реакции мочи требуется более тщательное наблюдение за такими пациентами из-за замедления выведения мемантина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Известно, что болезнь Альцгеймера оказывает влияние на способность к вождению автомобиля; кроме этого, лечение мемантином также может изменять скорость реакции, что следует учитывать при управлении автомобилем и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.* В блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги, 10 шт. 3, 6 или 9 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

NPS-RU-00013-DOK-PHARM-23072016

НООПЕПТ® (НООРЕРТ)

Отисифарм ПАО (Россия)

СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:

ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) . . . . 10 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 13,5 мг; лактозы моногидрат — 55 мг; МКЦ — 21,2 мг; магния стеарат — 0,3 мг; повидон — 0,0008 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* белого цвета, круглой формы, с фаской.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ноотропное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ноопепт® обладает ноотропными и нейропротективными свойствами. Улучшает способность к обучению и память, действуя на все фазы процессинга: начальную обработку информации, консолидацию, извлечение. Препятствует развитию амнезии, вызванной электрошоком, блокадой центральных холинергических структур, глутаматергических рецепторных систем, лишением пародоксальной фазы сна.

Нейропротективное (защитное) действие препарата Ноопепт® проявляется в повышении устойчивости мозговой ткани к повреждающим воздействиям (травма, гипоксия, электросудорожное, токсическое) и ослаблении степени повреждения нейронов мозга. Препарат уменьшает объем очага на тромботической модели инсульта и предупреждает гибель нейронов в культуре ткани коры головного мозга и мозжечка, подвергнутых действию нейротоксических концентраций глутамата, свободно-радикального кислорода.

Ноопепт® оказывает антиоксидантное действие, блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы нейронов, ослабляя нейротоксическое действие избыточного кальция, улучшает реологические свойства крови, обладая антиагрегационным, фибринолитическим, антикоагулянтным свойствами.

Ноотропный эффект препарата связан с образованием циклопролилглицина, аналогичного по структуре эндогенному циклическому дипептиду, обладающему антиамнестической активностью, а также с наличием холинопозитивного действия.

Ноопепт® увеличивает амплитуду транскаллозального ответа, облег-

табл. 10 мг, уп. контурн. яч. 25, пач. картон. 2
Ноопепт®

чая ассоциативные связи между полушариями головного мозга на уровне кортикальных структур. Способствует восстановлению памяти и других когнитивных функций, нарушенных в результате повреждающих воздействий, — травма мозга, локальная и глобальная ишемия, пренатальные повреждения (алкоголь, гипоксия).

Терапевтическое действие препарата у больных с органическими расстройствами ЦНС проявляется, начиная с 5–7 дней лечения. Вначале реализуются имеющиеся в спектре активности препарата Ноопепт® анксиолитический и легкий стимулирующий эффекты, проявляющиеся в уменьшении или исчезновении тревоги, повышенной раздражительности, аффективной лабильности, нарушений сна. После 14–20 дней терапии выявляется позитивное влияние препарата на когнитивные функции, параметры внимания и памяти. Ноопепт® обладает вегетонормализующим действием, способствует уменьшению головных болей, ортостатических нарушений, тахикардии.

При отмене препарата не наблюдается синдром отмены. Не оказывает повреждающее действие на внутренние органы; не приводит к изменению клеточного состава крови и биохимических показателей крови и мочи; не обладает иммунотоксическим, тератогенным действием, не проявляет мутагенные свойства.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина, абсорбируясь в ЖКТ, в неизменном виде поступает в системный кровоток, проникает через ГЭБ, определяется в мозге в бóльших концентрациях, чем в крови. T_{max} в среднем составляет 15 мин. $T_{1/2}$ из плазмы крови — 0,38 ч. Частично сохраняется в неизмененном виде, частично метаболизируется с образованием фенилуксусной кислоты, фенилацетилпролина и циклопролилглицина. Обладает высокой относительной биодоступностью (99,7%), не кумулирует в организме, не вызывает лекарственную зависимость.

ПОКАЗАНИЯ. Нарушения памяти, внимания, других когнитивных функций и эмоционально-лабильные расстройства, в т.ч. у больных пожилого возраста, при следующих состояниях и заболеваниях:

- последствия черепно-мозговой травмы;
- посткоммоционный синдром;
- сосудистая мозговая недостаточность (энцефалопатии различного генеза);
- астенические расстройства;
- другие состояния с признаками снижения интеллектуальной продуктивности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- выраженные нарушения функции печени и почек;

• беременность;
• период лактации;
• возраст до 18 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды.

Лечение начинают с дозы 20 мг, распределенной по 10 мг на 2 приема (утром и днем). При недостаточной эффективности терапии и хорошей переносимости препарата дозу повышают до 30 мг (см. «Особые указания») и распределяют по 10 мг на 3 приема в течение дня. Не следует принимать препарат позднее 18 ч.

Длительность курсового лечения — 1,5–3 мес. При необходимости повторный курс может быть проведен через 1 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции. У больных с артериальной гипертензией, в основном тяжелой степени, на фоне приема препарата может наблюдаться подъем АД.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не установлено взаимодействие препарата Ноопепт® с алкоголем, снотворными и гипотензивными средствами и препаратами психостимулирующего действия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Специфические проявления не установлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При необходимости увеличения дозы препарата (до 30 мг/сут), при длительном применении, а также одновременном применении с другими препаратами, появлении побочных реакций или ухудшении состояния следует обратиться к врачу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Ноопепт® не оказывает влияние на способность к управлению механизмами и транспортными средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 10 мг.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, 25 шт. 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

НООФЕН® (NOOPHEN)

Аминофенилмасляная кислота *61*

Олайнфарм (Латвия)

СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид . . . . 250 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 180 мг; крахмал картофельный — 67,5 мг; кальция стеарат — 2,5 мг
капсула: титана диоксид (Е171) — 2%; желатин — до 100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы:* твердые желатиновые, размер №0, белого цвета, содержащие порошок от белого до белого со слегка кремоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Психостимулирующее, ноотропное, анксиолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид является производным γ-аминомасляной кислоты и фенилэтиламина. Обладает транквилизирующими свойствами, стимулирует память и обучаемость, повышает физическую трудоспособность, устраняет психоэмоциональную напряженность, тревогу, страх и улучшает сон. Не влияет на холино- и адренорецепторы. Препарат удлиняет латентный период и укорачивает продолжительность и выраженность нистагма. Заметно уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы, в т.ч. головную боль, чувство тяжести в голове, нарушение сна, раздражительность, эмо-

капс. 250 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 2
Ноофен®

циональную лабильность, повышает умственную работоспособность, улучшает самочувствие, повышает интерес и инициативу, мотивацию к активной деятельности без седативного эффекта или возбуждения.

В отличие от транквилизаторов под влиянием препарата Ноофен® улучшаются психологические показатели (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций). Не отмечено формирование привыкания и зависимости к препарату, синдрома отмены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь препарат хорошо всасывается и проникает во все ткани организма. В ткани головного мозга проникает около 0,1% γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида от принятой дозы препарата, у пациентов в молодом и пожилом возрасте возможно увеличение проникновения через ГЭБ. Через 3 ч γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид обнаруживается в моче, в это же время концентрация в тканях мозга не понижается, его обнаруживают в мозге еще через 6 ч. 80–95% препарата метаболизируется в печени до фармакологически неактивных метаболитов. 5% ЛС выводится из организма почками в неизмененном виде. На следующий день после приема γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид можно обнаружить только в моче; его определяют в моче еще через 2 дня после приема, однако обнаруживаемое количество составляет 5% от введенной дозы. Наибольшее связывание γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида происходит в печени (80%), оно не является специфичным. При повторном применении ЛС не накапливается в организме.

ПОКАЗАНИЯ

- астенические и тревожно-невротические состояния;
- заикание, тики и энурез у детей;
- бессонница и ночная тревога у пожилых;
- болезнь Меньера, головокружения, связанные с дисфункцией вестибулярного анализатора различного генеза;
- профилактика укачивания при кинетозах;
- в составе комплексной терапии при алкогольном абстинентном синдроме для купирования психопатологических и соматовегетативных расстройств.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата;
- острая почечная недостаточность;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 8 лет (для данной лекарственной формы);
- редкая врожденная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (из-за раздражающего действия препарата

рекомендуется назначать меньшие дозы).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение во время беременности и в период кормления грудью не рекомендуется, т.к. нет достаточного количества клинических наблюдений. В экспериментальных исследованиях на животных не установлено мутагенное, тератогенное и эмбриотоксическое действие препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, после еды, запивая водой, не разжевывая.

Астенические и тревожно-невротические состояния

Взрослые: 250–500 мг 3 раза в день. Высшие разовые дозы: взрослым — 750 мг, пациентам старше 60 лет — 500 мг. При необходимости суточную дозу повышают до 2,5 г (2500 мг). Курс лечения — 4–6 нед.

Заикание, тики и энурез у детей: от 8 до 14 лет — по 250 мг 2–3 раза в день; дети старше 14 лет — дозы для взрослых.

Бессонница и ночная тревога у пожилых: 250–500 мг 3 раза в день.

Устранение головокружения при дисфункции вестибулярного анализатора:

- инфекционного генеза (отогенный лабиринтит) и болезни Меньера — в период обострения назначают по 750 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней, при снижении выраженности вестибулярных расстройств — по 250–500 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней, затем — по 250 мг/сут на протяжении 5 дней. При относительно легком течении заболевания — по 250 мг 2 раза в день в течение 5–7 дней, затем по 250 мг/сут в течение 7–10 дней;

- сосудистого и травматического генеза — назначают по 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 12 дней.

Профилактика укачивания при кинетозах

250–500 мг однократно за 1 ч до предполагаемого путешествия или при появлении первых симптомов укачивания. Противоукачивающее действие препарата Ноофен® усиливается при повышении дозы препарата. При наступлении выраженных проявлений морской болезни (в т.ч. неукротимая рвота) прием препарата внутрь малоэффективен даже в дозе 750–1000 мг.

В составе комплексной терапии при алкогольном абстинентном синдроме для купирования психопатологических и соматовегетативных расстройств

В первые дни лечения назначают по 250–500 мг 3 раза в течение дня и 750 мг на ночь с постепенным понижением суточной дозы до обычной для взрослых.

Принимать двойную дозу для замещения пропущенной дозы недопустимо.

Пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью при длительном применении необходимо контролировать показатели функции почек и/или печени.

При нарушении функции печени, высокие дозы препарата могут вызвать гепатотоксичность. Пациентам назначается в меньших дозах.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Ноофен®, как и другие лекарства, может вызывать побочные действия, которые проявляются не у всех пациентов. Ноофен® обычно хорошо переносится.

Классификация побочных реакций по частоте развития: очень часто — ≥10%; часто — ≥1% но <10%; нечасто — ≥0,1% но <1%; редко — ≥0,01% но <0,1%; очень редко — <0,01%; * — неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Со стороны нервной системы:* сонливость и усиление симптомов (в начале лечения), головокружение, головная боль.

Со стороны ЖКТ:* тошнота (в начале лечения).

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко — аллергические реакции (кожная сыпь, зуд).

Со стороны печени и желчевыводящих путей:* при длительном применении высоких доз — гепатотоксичность.
Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В целях взаимного потенцирования Ноофен® можно комбинировать с другими психотропными препаратами, уменьшая дозы препарата Ноофен® и сочетаемых ЛС.
Удлиняет и усиливает действие снотворных, нейролептических и противопаркинсонических ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Ноофен® малотоксичен. Данных о случаях передозировки не поступало.
Симптомы: сонливость, тошнота, рвота, головокружение. При длительном применении высоких доз может развиваться эозинофилия, артериальная гипотензия, нарушения почечной деятельности, жировая дистрофия печени (прием более 7 г).
Лечение: симптоматическое, а также промывание желудка, поддержание жизненно важных функций. Специфического антидота препарата нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При длительном применении необходимо контролировать клеточный состав крови, показатели функций печени.
Влияние на способность управлять транспортными средствами или обслуживать потенциально опасные механизмы. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поскольку у некоторых пациентов могут наблюдаться нарушения со стороны ЦНС, такие как сонливость и головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 250 мг.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой по 10 шт. 2 контурных ячейковых упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ОКТОЛИПЕН® (OCTOLIPEN®)

Тиоктовая кислота 576

Фармстандарт ОАО (Россия)

табл. п.п.о. 600 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Октолипен®

СОСТАВ
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.
активное вещество:
тиоктовая кислота (α-липоевая кислота) . . . . 600 мг
вспомогательные вещества: гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная L-HPC LH-B1) — 120,9 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза — *Klucel EF*) — 32,04 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 24,03 мг; магния стеарат — 24,03 мг
оболочка пленочная: Opadry желтый (*Opadry* 03F220017 *Yellow*)

О

(гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 15,8 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) — 4,701 мг, титана диоксид — 5,27 мг, тальк — 2,019 мг, хинолинового желтого алюминиевый лак (Е104) — 0,162 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,048 мг) — 28 мг

Капсулы . . . . 1 капс.

активное вещество:
тиоктовая кислота
(α-липоевая 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 (Е171); хинолиновый желтый (Е104); краситель «Солнечный закат» желтый (Е110)

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-липоевая кислота) в организме является коферментом митохондриальных мультиферментных комплексов, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот. Является эндогенным 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 тиоктовой 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 тиоктовой кислоты в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, натощак, 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 тиоктовой 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≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥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 развитие 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 тиоктовой кислоты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головная боль, тошнота, рвота. В тяжелых случаях (при приеме тиоктовой 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.

О

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 антидота 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.

Оланзапин* (Olanzapine*)

Синонимы

Оланзапин: табл. *(АЛСИ Фарма)* 388
ЭГОЛАНЗА®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 665

ОЛАНЗАПИН (OLANZAPINE)

Оланзапин* *388*

АЛСИ Фарма (Россия)

СОСТАВ

Таблетки ..... 1 табл.

активное вещество:

оланзапин ..... 5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) — 50,6/101,2 мг; МКЦ — 51,4/102,8 мг; крахмал прежелатинизированный — 51,4/102,8 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 0,8/1,6 мг; магния стеарат — 0,8/1,6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые двояковыпуклой формы от светло-желтого до желтого цвета. Допускаются вкрапления более темного цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антипсихотическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком).

В доклинических исследованиях установлено сродство к 5-$HT_{2A/2C}$-, 5-HT_3-, 5-HT_6-серотониновым рецепторам, D_1-, D_2-, D_3-, D_4-, D_5-дофаминовым рецепторам, м-холиноблокирующие эффекты обусловлены блокадой $м_{1-5}$-холинорецепторов; также обладает сродством к α_1-адрено- и H_1-гистаминовым рецепторам. В экспериментах на животных был выявлен антагонизм по отношению к серотониновым, дофаминовым и м-холинорецепторам. *In vivo* и *in vitro* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью по отношению к 5-HT_2-серотониновым рецепторам по сравнению с D_2-дофаминовыми рецепторами. По данным электрофизиологических исследований, оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических дофаминергических нейронов и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах более низких, чем дозы, вызывающие каталепсию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). В отличие от других нейролептиков, оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении анксиолитического теста.

Оланзапин обеспечивает статистически достоверную редукцию как продуктивных (в т.ч. бред, галлюцинации), так и негативных расстройств.

При однократном приеме 10 мг оланзапина посредством позитронно-эмиссионной томографии у здоровых добровольцев установлено большее сродство оланзапина к 5 HT_{2A}-, чем к D_2-дофаминовым рецепторам. На томограммах пациентов с шизофренией показано, что у пациентов, чувствительных к лечению оланзапином сродство к стриарным D_2-рецепторам сопоставимо с эффектом у пациентов, чувствительных к приему клозапина, и ниже, чем у пациентов, чувствительных к лечению другими антипсихотическими препаратами и рисперидоном.

табл. 5 мг или 10 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Оланзапин

Клиническая эффективность

В международном двойном слепом сравнительном исследовании пациентов с шизофренией, шизоаффективным или схожими расстройствами различной степени тяжести депрессивных симптомов (среднее исходное значение 16,6 по шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии), проспективном вторичном анализе по шкале настроения от исходной до конечной точки контроля установлено статистически значимое (p=0,001) улучшение при приеме оланзапина (–6) по сравнению с галоперидолом (–3,1).

У пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом биполярного расстройства в сравнении с плацебо и препаратом вальпроевой кислоты

О

(дивальпроат) показана высокая эффективность в уменьшении маниакальных симптомов в течение 3 нед. Сопоставимые результаты эффективности оланзапина и галоперидола наблюдали у пациентов с симптоматической ремиссией мании и депрессии через 6–12 нед. В котерапии пациентов, принимавших препарат лития или вальпроевой кислоты минимум в течение 2 нед, дополнительный прием 10 мг оланзапина (котерапия с препаратом лития или вальпроевой кислоты) привел к значительному снижению симптомов мании по сравнению с монотерапией препаратами лития или вальпроевой кислоты в течение 6 нед.

В 12-месячном исследовании профилактики рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, достигших ремиссии при приеме оланзапина и затем рандомизированных в группу принимавших этот препарат, установлено статистически значимое преимущество при сравнении с группой плацебо по основному критерию контроля возникновения рецидива биполярного расстройства и с точки зрения предотвращения рецидива мании либо рецидива депрессии.

Во втором 12-месячном исследовании профилактики рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, достигших ремиссии при совместном приеме оланзапина с препаратом лития и затем рандомизированных в группу монотерапии оланзапином или препаратом лития, эффективность приема оланзапина оказалась статистически незначима по сравнению с препаратом лития по основному критерию контроля рецидива биполярного расстройства (оланзапин 30%, литий 38,3%, p=0,055).

В 18-месячном исследовании котерапии маниакальных или смешанных эпизодов у пациентов, стабилизированных оланзапином и препаратами, стабилизирующими настроение (препараты лития или вальпроевой кислоты), длительная совместная терапия оланзапином с препаратом лития или вальпроевой кислоты оказалась статистически незначима по сравнению с монотерапией препаратом лития или вальпроевой кислоты с целью задерживания появления рецидива биполярного расстройства, определяемого по диагностическим признакам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь оланзапин хорошо всасывается, его T_{max} в плазме — 5–8 ч. Абсорбция оланзапина не зависит от приема пищи. В исследованиях с разными дозами в диапазоне 1–20 мг показано, что концентрация оланзапина в плазме изменяется линейно и пропорционально дозе.

Оланзапин метаболизируется в печени в результате процессов конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который теоретически не проникает через ГЭБ. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 участвуют в образовании N-дезметил- и 2-гидроксиметилметаболитов оланзапина. Оба метаболита в исследованиях на животных обладали значительно менее выраженной фармакологической активностью *in vivo*, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным соединением — оланзапином, обладающим способностью проникать через ГЭБ. У здоровых добровольцев после приема внутрь средний $T_{1/2}$ составил 33 ч (21–54 ч для 5–95%), а средний клиренс оланзапина из плазмы — 26 л/ч (12–47 л/ч для 5–95%).

Фармакокинетические показатели оланзапина варьируют в зависимости от курения, пола и возраста (см. таблицу 1).

Таблица 1

Характеристики пациентов	$T_{1/2}$, ч	Клиренс в плазме, л/ч
Отношение к курению		
Некурящие	38,6	18,6
Курящие	30,4	27,7
Пол		
Женщины	36,7	18,9
Мужчины	32,3	27,3
Возраст		
Пожилые (65 лет и старше)	51,8	17,5
Моложе 65 лет	33,8	18,2

Однако степень изменений $T_{1/2}$ и клиренса под влиянием каждого из указанных факторов значительно уступает степени различий этих показателей между отдельными лицами.

Показатели фармакокинетики у подростков (13–17 лет) и взрослых аналогичны. По данным клинических исследований, величина экспозиции у подростков на 27% выше, чем у взрослых. Разница демографических параметров между популяцией взрослых и подростков заключалась в том, что среди подростков было меньше курильщиков, а также отмечались более низкие средние показатели массы тела.

Достоверные различия между средними значениями $T_{1/2}$ и клиренса оланзапина в плазме у лиц с тяжелыми нарушениями функции почек в сравнении с лицами с нормальной функцией почек не установлены. Около 57% радиоактивно меченого оланзапина выводится с мочой в основном в виде метаболитов.

У курящих лиц с незначительными нарушениями функции печени клиренс оланзапина ниже, чем у некурящих без нарушения функции печени.

При плазменной концентрации оланзапина 7–1000 нг/мл его связь с белками плазмы составляет около 93%. Оланзапин в основном связывается с альбумином и кислым α_1-гликопротеином. В исследовании с участием лиц европейского, японского и китайского происхождения различия в фармакокинетике оланзапина, связанные с расовой принадлежностью, не установлены. Активность изофермента CYP2D6 не влияет на метаболизм оланзапина.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение шизофрении. Оланзапин эффективен для поддержания клинического улучшения в рамках продолжающейся терапии пациентов с шизофренией, ответивших на исходное лечение;
- лечение маниакального эпизода от средней до тяжелой степени;
- предотвращение рецидивов у пациентов с биполярным расстройством, у которых оланзапин оказался эффективен при лечении маниакальной фазы (см. «Фармакодинамика»);
- терапевтически резистентная депрессия. В комбинации с флуоксетином оланзапин показан для лечения терапевтически резистентной депрессии у взрослых пациентов (большие депрессивные эпизоды при наличии в анамнезе неэффективного применения двух антидепрессантов по дозе и продолжительности курса терапии, адекватных данному эпизоду). Оланзапин в монотерапии не показан для лечения терапевтически резистентной депрессии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- лица до 18 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Из-за недостаточного опыта применения оланзапина во время беременности препарат следует назна-

О

чать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода. Пациенты должны быть предупреждены, что при беременности или ее планировании в период лечения оланзапином им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу.

У новорожденных, чьи матери принимали антипсихотики (включая оланзапин) в течение третьего триместра беременности, существует риск возникновения побочных реакций, включая экстрапирамидные нарушения и/или синдром отмены, симптомы которых могут после рождения меняться по силе и продолжительности. Сообщалось об ажитации, артериальной гипер- и гипотензии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или расстройстве питания. Поэтому необходимо тщательно контролировать состояние новорожденных.

В исследовании было выявлено, что оланзапин проникает в грудное молоко. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) при достижении C_{ss} у матери, составляла 1,8% дозы оланзапина матери (мг/кг). Не рекомендуется кормление грудью во время терапии оланзапином.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи, т.к. пища не влияет на всасывание оланзапина.

Шизофрения. Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Терапевтические дозы оланзапина колеблются в диапазоне от 5 до 20 мг/сут. Суточную дозу необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от клинического состояния пациента. Увеличение дозы выше стандартной суточной (10 мг) рекомендуется проводить только после оценки клинической картины. При применении препарата следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Биполярное расстройство. Для лечения маниакального эпизода рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 15 мг 1 раз в сутки в качестве монотерапии или 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой. Терапевтические дозы оланзапина колеблются в диапазоне от 5 до 20 мг/сут. Суточную дозу необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от клинического состояния пациента. Увеличение дозы выше стандартной суточной рекомендуется проводить только после оценки клинической картины и с интервалом не менее 24 ч.

Поддерживающая терапия при биполярном расстройстве: пациентам, принимавшим оланзапин для лечения маниакального эпизода, необходимо продолжить поддерживающую терапию в той же дозе. У пациентов в ремиссии рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем суточную дозу необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от клинического состояния пациента, в пределах от 5 до 20 мг/сут.

Для лечения депрессивного эпизода оланзапин следует назначать в комбинации с флуоксетином 1 раз в день, вечером, независимо от приема пищи. Как правило, начальная доза составляет 5 мг оланзапина и 20 мг флуоксетина. Антидепрессивная активность подтверждена при применении оланзапина в дозе 6–12 мг (средняя суточная доза — 7,4 мг) и флуоксетина в дозе 25–30 мг (средняя суточная доза — 39,3 мг). При необходимости допускается изменение дозы как оланзапина, так и флуоксетина. При применении препарата необходимо регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Терапевтически резистентная депрессия. Оланзапин следует назна-

чать в комбинации с флуоксетином 1 раз в день, вечером, независимо от приема пищи. Как правило, начальная доза составляет 5 мг оланзапина и 20 мг флуоксетина. При необходимости допускается изменение дозы как оланзапина, так и флуоксетина. Антидепрессивная активность подтверждена при применении оланзапина в дозе 6–12 мг и флуоксетина в дозе 25–30 мг. При применении препарата необходимо регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Общие правила выбора суточной дозы для особых групп пациентов при пероральном приеме

Снижение начальной дозы до 5 мг/сут рекомендуется пожилым пациентам или пациентам с другими клиническими факторами риска, включая тяжелую почечную недостаточность или печеночную недостаточность средней степени тяжести.

Снижение начальной дозы до 5 мг может быть рекомендовано для пациентов с комбинацией факторов (женский пол, пожилой возраст и отсутствие привычки к курению), которые могут снижать метаболизм оланзапина (см. таблицу 1).

Применение оланзапина не изучалось у лиц моложе 13 лет.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Ниже кратко изложены основные побочные эффекты и их частота, зарегистрированные во время клинических испытаний и/или в пострегистрационном периоде.

Частота побочных эффектов приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000) или частота не установлена.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — лейкопения[1,3], нейтропения[3], эозинофилия[1]; редко — тромбоцитопения[3].

Со стороны иммунной системы: очень редко — аллергические реакции (анафилактическая реакция, ангионевротический отек, кожный зуд или крапивница)[3].

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто — повышение массы тела[2,4]; часто — повышение концентрации глюкозы[3,8], повышение концентрации холестериина[3,9], повышение концентрации триглицеридов[3,10], глюкозурия[3], повышение аппетита; нечасто — развитие или декомпенсация сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающегося кетоацидозом или комой, включая некоторые случаи летального исхода[3,8]; редко — гипотермия[3].

Со стороны нервной системы: очень часто — сонливость[1]; часто — акатизия[1,6], головокружение[1], паркинсонизм[1,6], дискинезия[1,6]; нечасто — дистония (включая окулогирный криз)[2,6], злокачественный нейролептический синдром[2,3] (ЗНС), поздняя дискинезия[3]; редко — судороги[2,7], синдром отмены[3,5]; дизартрия, амнезия.

Со стороны сердца: нечасто — брадикардия[2], удлинение интервала QT[3]; редко — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, внезапная смерть[1,3].

Со стороны сосудов: часто — артериальная гипотензия, в т.ч. ортостатическая[1]; редко — тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен[3].

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — носовое кровотечение[1].

Со стороны ЖКТ: часто — кратковременные м-холиноблокирующие эффекты, включающие запор и сухость во рту; нечасто — вздутие живота[2,3]; редко — панкреатит[3].

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — преходящее повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения[3]; редко — гепатит (включая печеночно-клеточное, хо-

О

лестатическое или смешанное поражение печени)[3].

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — реакции светочувствительности[2]; редко — сыпь, алопеция.

Со стороны скелетно-мышечной ткани: часто — артралгия[2]; редко — рабдомиолиз[3].

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — недержание мочи; редко — задержка мочи[3]; очень редко — задержка начала мочеиспускания.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто — снижение либидо у мужчин и женщин[3], эректильная дисфункция у мужчин[3]; нечасто — аменорея[3], гинекомастия[1], увеличение молочных желез у женщин, галакторея; очень редко — приапизм[1].

Общие расстройства: часто — астения, усталость[2], пирексия[2], отек[2].

Лабораторные данные: очень часто — увеличение концентрации пролактина в плазме[1,11]; часто — повышение концентрации мочевой кислоты[2]; нечасто — повышение активности ЩФ[2], повышение активности КФК[3]; редко — повышение концентрации общего билирубина[3].

[1] Данные, накопленные в ходе плацебо-контролируемых клинических испытаний, которые проводились для показания шизофрения, острая фаза.

[2] Обобщенные данные, накопленные в ходе всех клинических испытаний.

[3] Зарегистрированные спонтанно побочные эффекты при постмаркетинговых исследованиях.

[4] У всех групп пациентов, независимо от массы тела, наблюдалось клинически значимое повышение массы тела. Повышение массы тела на 7% и более от среднего значения после проведения короткого курса лечения (средняя продолжительность – 47 дней) наблюдалось очень часто (22,2%), увеличение на 15% и более было частым (4,2%) и увеличение на 25% и более было нечастым (0,8%). У пациентов, получающих длительное лечение (не менее 48 нед), повышение на ≥7, ≥15 и ≥25% было очень частым (64,4; 31,7 и 12,3% соответственно).

[5] При резкой отмене оланзапина наблюдались такие симптомы, как повышенное потоотделение, бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота.

[6] В ходе клинических исследований случаи паркинсонизма и дистонии у пациентов, принимающих оланзапин были частыми, но различие с группой плацебо статистически незначимо. У пациентов, принимавших оланзапин, паркинсонизм, акатизия, дистония наблюдались реже, чем у пациентов, получавших титрованные дозы галоперидола. Ввиду отсутствия подробной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних дискинезий в настоящее время невозможно сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей степени вызывает развитие поздних дискинезий или других экстрапирамидных синдромов.

[7] Судороги, в основном у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог.

[8] Часто наблюдалось увеличение концентрации глюкозы от нормальных значений натощак (<5,56 ммоль/л) до повышенных (≥7 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы от пограничных показателей натощак (≥5,56–<7 ммоль/л) до повышенных (≥7 ммоль/л) было очень частым.

[9] Часто наблюдалось увеличение концентрации холестерина от нормальных значений натощак (<5,17 ммоль/л) до повышенных (≥6,2 ммоль/л). Изменение концентрации холестерина от пограничных показателей натощак (≥5,17–<6,2 ммоль/л) до повышенных (≥6,2 ммоль/л) было очень частым.

[10] Часто наблюдалось увеличение концентрации триглицеридов от нормальных значений натощак (<1,69 ммоль/л) до повышенных (≥2,26 ммоль/л). Изменение концентрации триглицеридов от пограничных показателей натощак (≥1,69–<2,26 ммоль/л) до повышенных (≥2,26 ммоль/л) было очень частым.

[11] В клинических исследованиях продолжительностью до 12 нед концентрация пролактина в плазме превышала ВГН приблизительно у 30% пациентов с нормальными исходными показателями пролактина. У большинства таких пациентов увеличение концентрации пролактина было умеренным и менее чем в 2 раза превышало ВГН.

Особые группы пациентов

Очень частым (≥10%) нежелательным эффектом при применении оланзапина в клинических исследованиях у пациентов с психозом, связанным с деменцией, было нарушение походки и падения.

Частыми (<10 и ≥1%) нежелательными эффектами при применении оланзапина у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией, были недержание мочи и пневмония.

Также часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

В клинических исследованиях у пациентов с психозом, индуцированным приемом препарата (агонист дофаминовых рецепторов) при болезни Паркинсона, усиление симптомов паркинсонизма отмечалось очень часто (≥10%) и с более высокой частотой, чем в группе плацебо.

Галлюцинации также отмечались очень часто (≥10 %) и с более высокой частотой, чем в группе плацебо. У пациентов с биполярной манией, получающих оланзапин в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой, очень частыми (≥10%) нежелательными эффектами были увеличение массы тела, сухость во рту, повышение аппетита, тремор и частое (<10 и ≥1%) расстройство речи.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Метаболизм оланзапина может изменяться под действием ингибиторов или индукторов изофермента цитохрома Р450, проявляющих специфическую активность в отношении изофермента CYP1A2. Клиренс оланзапина повышается у курящих пациентов и принимающих карбамазепин (в связи с увеличением активности изофермента CYP1A2). Потенциальные ингибиторы изофермента CYP1A2 могут снижать клиренс оланзапина. Оланзапин не является потенциальным ингибитором изофермента CYP1A2, поэтому при приеме оланзапина фармакокинетика ЛС, таких как теофиллин, в основном метаболизируемых изоферментом CYP1A2, не изменяется.

В клинических исследованиях показано, что однократное применение дозы оланзапина на фоне терапии следующими препаратами не сопровождалось подавлением метаболизма указанных ЛС: имипрамином или его метаболитом дезипрамином (изоферменты CYP2D6, CYP3A, CYP1A2), варфарином (изофермент CYP2C19), теофиллином (изофермент CYP1A2) или диазепамом (изофермент CYP3A4, CYP2C19).

Не выявлены также признаки лекарственного взаимодействия при применении оланзапина в сочетании с препаратами лития или бипериденом.

На фоне C_{ss} оланзапина изменение фармакокинетики этанола не отмечалось. Однако прием этанола вместе с оланзапином может сопровождаться усилением фармакологических эффектов оланзапина, например седативного действия.

Флуоксетин (60 мг однократно или 60 мг ежедневно в течение 8 дней) вызывает увеличение C_{max} оланзапина в среднем на 16% и снижение клиренса оланзапина в среднем на 16%. Степень влияния этого фактора значительно уступает выраженности индивидуальных различий указанных показателей, поэтому обычно не рекомендуется изменять дозу оланзапина при его применении в комбинации с флуоксетином.

Флувоксамин, ингибитор изофермента CYP1A2, снижает клиренс оланзапина. Результатом этого является среднее увеличение C_{max} оланзапина при введении флувоксамина на 54% у некурящих женщин и на 77% у курящих мужчин, среднее увеличение AUC оланзапина — на 52 и 108% соответственно. Малые дозы оланзапина необходимо назначать пациентам, которые совместно получают лечение флувоксамином.

В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека показано, что оланзапин незначительно подавляет процесс образования глюкуронида вальпроевой кислоты (основной путь метаболизма вальпроевой кислоты). Вальпроевая кислота также незначительно влияет на метаболизм оланзапина *in vitro*. Поэтому клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между оланзапином и вальпроевой кислотой маловероятно.

Всасывание оланзапина не зависит от приема пищи.

Однократная доза алюминий- или магнийсодержащих антацидов или циметидина не нарушали биодоступ-

О

ность оланзапина при приеме внутрь. Одновременное применение активированного угля и оланзапина снижало биодоступность последнего при приеме внутрь до 50–60%.

По данным исследований *in vitro* с использованием микросом печени человека, оланзапин также продемонстрировал крайне малый потенциал ингибирования активности следующих изоферментов цитохрома P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* очень частыми (≥10%) симптомами при передозировке оланзапина были тахикардия, ажитация/агрессивность, нарушение речи, различные экстрапирамидные расстройства и нарушения сознания разной степени тяжести (от седативного эффекта до комы). Прочие клинически значимые последствия передозировки оланзапина включали делирий, судороги, ЗНС, угнетение дыхания, аспирацию, повышение или снижение АД, аритмии (<2% случаев передозировки) и остановку сердца и дыхания. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) — 2 г.

Лечение: специфический антидот оланзапина не существует. Не рекомендуется индукция рвоты. Могут быть показаны стандартные процедуры при передозировке (промывание желудка, прием активированного угля). Совместный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина при приеме внутрь до 50–60%. Показана симптоматическая терапия в соответствии с клиническим состоянием и контроль жизненно важных функций организма, включая коррекцию сниженного АД, нарушение кровообращения и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие адреномиметики, которые являются агонистами β-адренорецепторов, т.к. стимуляция этих рецепторов может усугублять артериальную гипотензию. Необходим мониторинг сердечно-сосудистой деятельности с целью выявления возможных аритмий. Пациент должен находиться под непрерывным медицинским наблюдением до полного выздоровления.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Суицид*

Риск совершения суицидальной попытки пациентами с шизофренией и биполярным расстройством первого типа обусловлен самими указанными заболеваниями. В связи с этим на фоне проведения фармакотерапии требуется тщательное наблюдение за теми пациентами, у которых риск суицида особенно высок. При назначении оланзапина следует стремиться к минимизации количества таблеток, принимаемых пациентом, чтобы уменьшить риск передозировки.

ЗНС

ЗНС (потенциально летальный симптомокомплекс) может развиваться при лечении любыми нейролептиками, включая оланзапин. Клинические проявления ЗНС включают значительное повышение температуры тела, ригидность мускулатуры, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нестабильный пульс или АД, тахикардия, сердечные аритмии, повышенное потоотделение). Дополнительные признаки могут включать увеличение активности КФК, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клинические проявления ЗНС или значительное повышение температуры тела без других симптомов ЗНС требуют отмены всех нейролептиков, включая оланзапин.

Поздняя дискинезия

В сравнительных исследованиях лечение оланзапином достоверно реже

сопровождалось развитием дискинезии, требующей медикаментозной коррекции, чем применение типичных и иных атипичных нейролептиков. Однако следует учитывать риск поздней дискинезии при длительной терапии нейролептиками. При развитии признаков поздней дискинезии рекомендуется коррекция дозы нейролептика. Следует учитывать, что при переводе на оланзапин симптомы поздней дискинезии могут развиться вследствие одномоментной отмены предшествующей терапии. Со временем интенсивность указанной симптоматики может увеличиться, более того, указанные симптомы могут развиться и после прекращения терапии.

Опыт применения у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией

Эффективность оланзапина у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией, не установлена. У данной категории пациентов в плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота летальных случаев в группе оланзапина была выше, чем в группе плацебо (3,5 против 1,5% соответственно). Факторы риска, которые могут предрасполагать эту группу пациентов к более высокой смертности при лечении оланзапином, включают возраст >80 лет, седацию, сочетанное применение с бензодиазепинами или наличие патологии легких (например пневмония с аспирацией или без нее).

Не достаточно данных, чтобы установить различия в частоте возникновения цереброваскулярных нарушений и/или смертности (по сравнению с плацебо) и факторах риска у этой группы пациентов при приеме оланзапина внутрь и в/м инъекциях.

Болезнь Паркинсона

Не рекомендуется применение оланзапина при лечении психозов, индуцированных приемом агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона. В клинических исследованиях у пациентов с психозом, индуцированным приемом препарата (агонист дофаминовых рецепторов) при болезни Паркинсона, усиление симптомов паркинсонизма отмечалось очень часто (≥10%) и с более высокой частотой, чем в группе плацебо. Галлюцинации также отмечались очень часто (≥10%) и с более высокой частотой, чем в группе плацебо.

Нарушения функции печени

В отдельных случаях прием оланзапина, как правило на ранних этапах терапии, сопровождался транзиторным, бессимптомным увеличением активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) в сыворотке крови. Отмечались редкие случаи гепатита. Кроме того, поступали единичные сообщения о холестатическом и смешанном поражении печени. Особая осторожность необходима при увеличении активности АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови у пациентов с недостаточностью функции печени, ограниченным функциональным резервом печени или у пациентов, получающих лечение потенциально гепатотоксичными препаратами. В случае увеличения активности АСТ и/или АЛТ во время лечения оланзапином требуется тщательное наблюдение за пациентом и при необходимости — снижение дозы. При тяжелых нарушениях функции печени, обусловленных приемом оланзапина, его применение следует прекратить.

Гипергликемия и сахарный диабет

Отмечается более высокая распространенность сахарного диабета у пациентов с шизофренией. Как и при приеме некоторых других антипсихотических препаратов, редко отмечались случаи гипергликемии, декомпенсации сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся

О

кетоацидозом и диабетической комой, в т.ч. с летальным исходом. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом и факторами риска развития сахарного диабета.

Изменение липидного профиля

В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения липидного спектра. Рекомендуется клиническое наблюдение (см. «Побочные действия»).

Развитие риска внезапной смерти

Опыт клинического применения любых нейролептиков, включая оланзапин, выявил сходное, зависящее от дозы, двукратное увеличение риска возникновения смерти вследствие острой сердечной недостаточности по сравнению со случаями смерти вследствие острой сердечной недостаточности у пациентов, не применявших нейролептики.

Цереброваскулярные нежелательные явления, включая инсульт, у пожилых пациентов с деменцией

Цереброваскулярные нежелательные явления (например инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая летальные исходы, отмечались в исследованиях оланзапина у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией. В плацебо-контролируемых исследованиях отмечалась более высокая частота цереброваскулярных нежелательных явлений у пациентов в группе оланзапина по сравнению с группой плацебо (1,3 против 0,4% соответственно). Все пациенты с цереброваскулярными нарушениями имели предшествующие факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений (например отмечавшийся ранее случай цереброваскулярного нежелательного явления или транзиторной ишемической атаки, артериальная гипертензия, курение), а также сопутствующие заболевания и/или прием препаратов, по времени связанные с цереброваскулярными нежелательными явлениями. Оланзапин не показан для лечения пациентов с психозом, связанным с деменцией.

Судороги

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности. У таких пациентов при лечении оланзапином судорожные припадки наблюдались редко.

М-холиноблокирующая активность

При проведении клинических исследований терапия оланзапином редко сопровождалась нежелательными реакциями, обусловленными блокадой м-холинорецепторов. Однако клинический опыт применения оланзапина пациентами с сопутствующими заболеваниями ограничен, поэтому рекомендуется проявлять осторожность при назначении оланзапина пациентам с клинически значимой гиперплазией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью, закрытоугольной глаукомой и подобными состояниями.

Блокада дофаминовых рецепторов

В условиях *in vitro* оланзапин обнаруживает антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов и, как и другие антипсихотические средства (нейролептики), теоретически может подавлять действие леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов.

Гематологические изменения

С осторожностью следует применять оланзапин пациентам с низким содержанием лейкоцитов и/или нейтрофилов в крови; получающим препараты, которые могут вызвать нейтропению; с угнетением функции костного мозга, обусловленным заболеванием, лучевой или химиотерапией; а также пациентам с эозинофи-

лией и/или миелопролиферативными заболеваниями. О развитии нейтропении сообщалось главным образом при сочетании оланзапина с вальпроатом.

В клинических исследованиях применение оланзапина пациентами с клозапинзависимой нейтропенией или агранулоцитозом в анамнезе не сопровождалось рецидивами указанных нарушений. О развитии нейтропении сообщалось главным образом при сочетанной терапии оланзапином и вальпроевой кислотой.

Интервал QT

В клинических исследованиях нечасто отмечалось клинически значимое удлинение интервала QT (интервал QT с коррекцией Фридерика (QTcF) >500 мс у пациентов с исходным показателем, QTcF <500 мс) у пациентов, получавших оланзапин, на фоне отсутствия значимых различий с плацебо по частоте возникновения нежелательных явлений со стороны сердца. Однако, так же как и при терапии другими антипсихотическими средствами, рекомендуется соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с препаратами, способными удлинять интервал QT, особенно у пациентов пожилого возраста, с врожденным удлинением интервала QT, ХСН, гипертрофией миокарда, гипокалиемией и гипомагниемией.

Отмена терапии

В случае резкой отмены оланзапина крайне редко (<0,01%) сообщалось об остром развитии потливости, бессонницы, тремора, тревоги, тошноты и рвоты.

Тромбоэмболия

Крайне редко (<0,01%) сообщалось о развитии венозной тромбоэмболии на фоне терапии оланзапином. Наличие причинно-следственной связи между приемом оланзапина и венозной тромбоэмболии не установлено. Однако учитывая, что у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска венозной тромбоэмболии, требуется проводить совокупную оценку всех возможных факторов риска развития данного осложнения, в т.ч. иммобилизации пациентов, и принимать необходимые меры по профилактике.

Общая активность в отношении ЦНС

С учетом основного действия оланзапина на ЦНС, следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем.

Постуральная гипотензия

Постуральная гипотензия нечасто наблюдалась в клинических исследованиях оланзапина у пожилых. Также как и при применении других антипсихотических средств, в случае применения оланзапина пациентам старше 65 лет рекомендуется периодически осуществлять контроль АД.

Масса тела

Во время лечения (до 6 нед) острой фазы шизофрении, когда в ходе плацебо-контролируемых испытаний применения оланзапина, процентный показатель для пациентов, у которых наблюдалась прибавка в массе ≥7% от базовой линии, разница была статистически значима и составила 29% у принимавших оланзапин и лишь 3% в группе плацебо. Средняя прибавка в массе этих пациентов, принимавших оланзапин, в острой фазе составила 2,8 кг. Индекс массы тела (ИМТ) всегда клинически значимо повышался в исследуемой группе. При длительной терапии шизофрении оланзапином прибавка в массе в среднем составила 5,4 кг, у 56% пациентов в тестовой группе масса тела повысилась более чем на 7% от базовой линии. Для пациентов, которые проходили длительную терапию биполярного расстройства, средняя прибавка в массе составила 3,8 кг, а число пациентов с увеличе-

О

нием массы более чем на 7% составило 31%.

Гиперпролактинемия

В ходе контролируемых клинических испытаний (не более 12 нед) повышение уровня пролактина в крови было установлено у 30% пациентов тестовой группы и 10,5% в группе плацебо (контрольная). Сами уровни повышения концентрации пролактина были умеренными. Выявленные клинические проявления включали: нарушение менструации (часто), нарушение сексуальных функций (в частности эректильная дисфункция у мужчин; снижение или потеря либидо у мужчин и женщин; анормальный оргазм) и нарушения со стороны грудных желез (нечасто).

Дисфагия

Появление нарушения моторики пищевода и аспирации связаны с применением антипсихотических ЛС. Аспирационная пневмония является частой причиной заболеваемости и смертности у пациентов с выраженной болезнью Альцгеймера, что требует осторожности в отношении таких пациентов.

Регуляция температуры тела

Антипсихотическим препаратам в целом приписывается нарушение способности организма контролировать внутреннюю температуру тела. Соответствующую осторожность следует соблюдать пациентам, которые принимают оланзапин и при этом находятся в условиях, способствующих повышению внутренней температуры тела. Например выполняют энергичные физические упражнения, подвержены воздействию высокой температуры окружающей среды, принимают совместно с оланзапином какое-либо ЛС с антихолинергической активностью или находятся в условиях дегидратации (интенсивно потеют).

Дети и подростки до 18 лет

Оланзапин не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет в связи с отсутствием достаточных данных по эффективности и безопасности. В краткосрочных исследованиях, которые проводились у подростков 13–17 лет, было отмечено более значительное увеличение массы тела и изменение концентрации липидов и пролактина, чем в аналогичных исследованиях у взрослых.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов, принимающих оланзапин, следует предупредить об опасности, связанной с эксплуатацией механизмов, включая автомобиль, поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 5 мг или 10 мг.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, 10 шт. 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Пентоксифиллин (Pentoxifylline*)*

Синонимы

Трентал® 400: табл. п.п.о. пролонг. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 594

Периндоприл (Perindopril*)*

Синонимы

Перинева®: табл. *(KRKA)*. 401

Престариум® А: табл. дисперг. в полости рта *(Les Laboratoires Servier)* 430

Престариум® А: табл. п.п.о. *(Les Laboratoires Servier)* 444

ПЕРИНЕВА® (PERINEVA®)

Периндоприл* 400

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)

СОСТАВ

Таблетки ....1 табл.
состав см. таблицу

Действующие вещества	Дозировки таблеток, мг		
	2	4	8
периндоприла эрбумин, полуфабрикат-гранулы	38,39	76,78	153,56
активное вещество полуфабриката-гранул: периндоприла эрбумин	2 мг	4 мг	8 мг
вспомогательные вещества полуфабриката-гранул			
кальция хлорида гексагидрат	0,6	1,2	2,4
лактозы моногидрат	31,79	63,58	127,16
кросповидон	4	8	16
вспомогательные вещества			
МКЦ	11,25	22,5	45
кремния диоксид коллоидный	0,135	0,27	0,54
магния стеарат	0,225	0,45	0,9

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 2 мг:* круглые, слегка двояковыпуклые, белого или почти белого цвета с фаской.
Таблетки 4 мг: овальные, слегка двояковыпуклые, белого или почти белого цвета с фаской и риской на одной стороне.
Таблетки 8 мг: круглые, слегка двояковыпуклые, белого или почти белого цвета с фаской и риской на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гипотензивное, кардиопротективное, вазодилатирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Периндоприл — ингибитор АПФ, или кининаза II — относится к оксопептидазам. Превращает ангиотензин I в ва-

табл. 8 мг,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 9
Перинева®

зоконстриктор ангиотензин II и разрушает вазодилататор брадикинин до неактивного гексапептида. Подавление активности АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II, повышению активности ренина в плазме (подавляя отрицательную обратную связь высвобождения ренина), и снижению секреции альдостерона. Поскольку АПФ также разрушает брадикинин, подавление АПФ приводит и к повышению активности циркулирующей и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активируется система ПГ.
Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту — периндоприлату.
Периндоприл снижает как систолическое, так и диастолическое АД в положении «лежа» и «стоя». Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД. При этом периферический кровоток ускоряется. Однако ЧСС не возрастает. Почечный кровоток, как правило, усиливается, в то время как скорость клубочковой фильтрации не меняется. Максимальный антигипертензивный эффект до-

стигается через 4–6 ч после однократного приема внутрь периндоприла; гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, и через 24 ч препарат по-прежнему обеспечивает от 87 до 100% максимального эффекта. Снижение АД развивается быстро. Стабилизация антигипертензивного действия наблюдается через 1 мес терапии и сохраняется в течение длительного времени. Прекращение терапии не сопровождается синдромом «отмены». Периндоприл уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка. При длительном назначении уменьшает выраженность интерстициального фиброза, нормализует изоферментный профиль миозина. Увеличивает концентрацию ЛПВП, у больных с гиперурикемией снижает концентрацию мочевой кислоты.

Периндоприл улучшает эластичность крупных артерий, устраняет структурные изменения в мелких артериях.

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая пред- и постнагрузку. У пациентов с ХСН на фоне терапии периндоприлом отмечено:

- уменьшение давления наполнения в левом и правом желудочках;
- уменьшение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и сердечного индекса.

Прием начальной дозы периндоприла (2 мг) у пациентов с ХСН I–II функционального класса по классификации NYHA не сопровождался статистически значимым снижением АД по сравнению с плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь периндоприл быстро всасывается из ЖКТ и достигает максимальных концентраций в плазме крови в течение 1 ч. Биодоступность составляет 65–70%, 20% всего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат (активный метаболит). $T_{1/2}$ из плазмы крови периндоприла составляет 1 ч. C_{max} периндоприлата в плазме достигается через 3–4 ч.

Прием препарата во время приема пищи сопровождается уменьшением превращения периндоприла в периндоприлат, соответственно снижается биодоступность препарата. Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет 0,2 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительное, связывание периндоприлата с АПФ — менее 30% и зависит от его концентрации.

Периндоприлат выводится почками. $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет около 3–5 ч. Не кумулирует. У пациентов пожилого возраста, у пациентов с почечной и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выведение периндоприлата замедлено. Периндоприлат удаляется при гемодиализе (скорость — 70 мл/мин, 1,17 мл/с) и перитонеальном диализе.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла изменяется, при этом общее количество образующегося периндоприлата не меняется и коррекция режима дозирования не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака);
- стабильная ИБС: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к периндоприлу или другим компонентам препарата, а также к другим ингибиторам АПФ;

- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или ангионевротический отек вследствие приема ингибиторов АПФ);
- возраст до18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

С осторожностью: реноваскулярная гипертензия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки — риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности; ХСН в стадии декомпенсации, артериальная гипотензия; хроническая почечная недостаточность (Cl креатинина — <60 мл/мин); значительная гиповолемия и гипонатриемия (вследствие бессолевой диеты и/или предшествующей терапии диуретиками, диализа, рвоты, диареи), цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения, ИБС, коронарная недостаточность) — риск развития чрезмерного снижения АД; стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, гемодиализ с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран — риск развития анафилактоидных реакций; состояние после трансплантации почки — отсутствует опыт клинического применения; перед процедурой афереза ЛПНП, одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например ядом перепончатокрылых) — риск развития анафилактоидных реакций; заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка (СКВ), склеродермия), угнетение костномозгового кроветворения на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида — риск развития агранулоцитоза и нейтропении; врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — единичные случаи развития гемолитической анемии; у представителей негроидной расы — риск развития анафилактоидных реакций; хирургическое вмешательство (общая анестезия) — риск развития чрезмерного снижения АД; сахарный диабет (контроль концентрации глюкозы в крови); гиперкалиемия; пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. При беременности применение препарата противопоказано. Не следует применять в I триместре беременности, поэтому при подтверждении беременности препарат Перинева необходимо отменить как можно раньше. Препарат противопоказан во II–III триместрах беременности, поскольку применение в этот период беременности может вызвать фетотоксические эффекты (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа плода) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию). Если все же применяли препарат во II–III триместрах беременности, то необходимо провести УЗИ почек и костей черепа плода.

Применение препарата Перинева в период кормления грудью не рекомендуется в связи с отсутствием данных о возможности его проникновения в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* рекомендуется принимать 1 раз в сутки, перед приемом пищи, предпочтительно утром.

Доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента, в зависимости от тяжести заболева-

ния и индивидуальной реакции на лечение.

Артериальная гипертензия. Препарат Перинева можно применять в монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки, утром. Для пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или гипонатриемии, ХСН в стадии декомпенсации или тяжелой степени артериальной гипертензии) рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/сут в один прием. При неэффективности терапии в течение месяца доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки и при хорошей переносимости предыдущей дозы.

Добавление ингибиторов АПФ пациентам, принимающим диуретики, может стать причиной развития артериальной гипотензии. В связи с этим рекомендуется проводить терапию с осторожностью, отменить прием диуретиков за 2–3 дня до начала лечения препаратом Перинева или начинать лечение препаратом Перинева с начальной дозы 2 мг/сут, в один прием. Необходим контроль АД, функции почек и концентрации ионов калия в сыворотке крови. В дальнейшем доза препарата может быть увеличена, в зависимости от динамики уровня АД. При необходимости может быть возобновлена терапия диуретиком.

У пациентов пожилого возраста рекомендуемая начальная суточная доза — 2 мг в один прием. В дальнейшем дозу можно постепенно увеличить до 4 мг и, при необходимости, до максимальной — 8 мг 1 раз в сутки, при условии хорошей переносимости меньшей дозы.

ХСН. Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг утром, под медицинским наблюдением. Через 2 нед доза может быть увеличена до 4 мг/сут в один прием, под контролем АД. Лечение ХСН с клиническими проявлениями обычно комбинируют с калийнесберегающими диуретиками, бета-адреноблокаторами и/или дигоксином.

У пациентов с ХСН, с почечной недостаточностью и со склонностью к электролитным нарушениям (гипонатриемия), а также у пациентов, принимающих одновременно диуретики и/или вазодилататоры, лечение препаратом начинают под строгим медицинским наблюдением.

У пациентов с высоким риском развития клинически выраженной артериальной гипотензии (например при приеме высоких доз диуретиков), по возможности, до начала приема препарата Перинева необходимо устранить гиповолемию и электролитные нарушения. Рекомендуется перед началом терапии и во время нее тщательно контролировать уровень АД, состояние функции почек и концентрацию ионов калия в сыворотке крови.

Профилактика повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе. Терапию препаратом Перинева следует начинать с 2 мг в течение первых 2 нед до приема индапамида. Лечение следует начинать в любое время (от 2 нед до нескольких лет) после перенесенного инсульта.

Стабильная ИБС. У пациентов со стабильной ИБС рекомендуемая начальная доза препарата Перинева составляет 4 мг/сут. Через 2 нед дозу увеличивают до 8 мг/сут, при условии хорошей переносимости дозы 4 мг/сут и контроля функции почек. Лечение пациентов пожилого возраста должно начинаться с дозы 2 мг, которую через неделю можно повысить до 4 мг/сут. В дальнейшем, при необходимости, еще через неделю можно увеличить дозу до 8 мг/сут с обязательным предварительным контролем функции почек. У паци-

ентов пожилого возраста дозу препарата можно увеличивать только при хорошей переносимости предыдущей, более низкой дозы.

При почечной недостаточности. У пациентов с заболеваниями почек доза препарата Перинева устанавливается в зависимости от степени нарушений почечной функции. Контроль состояния пациента обычно включает в себя регулярное определение концентрации ионов калия и креатинина в сыворотке крови.

Таблица

Рекомендуемые дозы

Клиренс креатинина (Cl креатинина), мл/мин	Рекомендуемая доза,
От 60 и выше	4 мг в сутки
От 30 до 60	2 мг в сутки
От 15 до 30	2 мг через день
Пациенты на гемодиализе* (менее 15)	2 мг в день диализа

* Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Препарат Перинева необходимо принимать после сеанса диализа.

При заболеваниях печени: коррекция доз не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто — >1/10; часто — от >1/100 до <1/10; иногда — от >1/1000 до <1/100; редко — от >1/10000 до <1/1000; очень редко — от <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто — головная боль, головокружение, парестезии; иногда — нарушения сна или настроения; очень редко — спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто — нарушения зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — выраженное снижение АД; очень редко — аритмии, стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт, возможно вторичные, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска; васкулит (частота неизвестна).

Со стороны органов дыхания: часто — кашель, одышка; иногда — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительного тракта: часто — тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, диспепсия, диарея, запор; иногда — сухость слизистой оболочки полости рта; редко — панкреатит; очень редко — цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, зуд; иногда — ангионевротический отек лица, конечностей, крапивница; очень редко — мультиформная эритема.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — мышечные судороги.

Со стороны мочеполовой системы: иногда — почечная недостаточность, импотенция; очень редко — острая почечная недостаточность.

Общие нарушения: часто — астения; иногда — повышенное потоотделение.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: очень редко — при длительном применении в высоких дозах возможно снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения; очень редко — гемолитическая анемия (у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Лабораторные показатели: повышение концентрации мочевины в сыворотке крови и креатинина плазмы крови и гиперкалиемия, обратимые после отмены препарата (особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой ХСН и реноваскуляр-

ной гипертензией); редко — повышение активности печеночных ферментов и билирубина в сыворотке крови; гипогликемия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Диуретические средства*. У пациентов, принимающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или натрия, в начале терапии ингибиторами АПФ может развиться чрезмерная артериальная гипотензия. Риск развития чрезмерной артериальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида, а также назначая ингибитор АПФ в более низких дозах. Дальнейшее повышение дозы периндоприла должно осуществляться с осторожностью.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие продукты и пищевые добавки. Обычно на фоне терапии ингибиторами АПФ концентрация калия в сыворотке крови остается в пределах нормальных значений, но у некоторых пациентов может развиваться гиперкалиемия. Комбинированное применение ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или калийсодержащих продуктов и пищевых добавок может вызывать гиперкалиемию.

Поэтому не рекомендуется комбинировать периндоприл с этими препаратами. Назначать эти комбинации следует только в случае гипокалиемии, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя концентрацию ионов калия в сыворотке крови.

Литий. При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ возможно развитие обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и литиевой токсичности. Одновременное применение ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками может дополнительно повышать концентрацию лития в сыворотке крови и увеличивать риск развития его токсических эффектов. Одновременное применение периндоприла и лития не рекомендуется.

При необходимости такой комбинированной терапии она проводится под регулярным контролем концентрации лития в сыворотке крови.

НПВП, в т.ч. ацетилсалициловая кислота в дозах от 3 г/сут и выше. Терапия НПВП может ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Кроме этого, НПВП и ингибиторы АПФ обладают аддитивным эффектом в отношении повышения концентрации ионов калия в сыворотке крови, что может спровоцировать ухудшение функции почек. Этот эффект обычно обратим. В редких случаях может развиться острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с уже существующим нарушением функции почек, например у пожилых пациентов или на фоне обезвоживания организма.

Другие антигипертензивные средства и вазодилататоры. Одновременное применение периндоприла с другими антигипертензивными средствами может усилить антигипертензивный эффект периндоприла. Одновременное использование нитроглицерина, других нитратов или вазодилататоров может привести к дополнительному гипотензивному эффекту.

Гипогликемические средства. Одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь) может усилить гипогликемический эффект, вплоть до развития гипогликемии. Как правило, данный феномен возникает в первые недели комбинированной терапии у пациентов с почечной недостаточностью.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы и нитраты. Периндоприл можно комбинировать с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитическими средствами и бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), средства для общей анестезии (общие анестетики). Совместное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Симпатомиметики. Могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. При назначении подобной комбинации следует регулярно оценивать эффективность ингибиторов АПФ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревога, кашель.

Лечение: при выраженном снижении АД — придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по восполнению ОЦК, по возможности — в/в введение ангиотензина II и/или в/в раствора катехоламинов. При развитии выраженной брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии (в т.ч. атропином), показана установка искусственного водителя ритма (пейсмейкера). Необходимо контролировать жизненно важные функции и концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови. Периндоприл может быть удален из системного кровотока методом гемодиализа. Необходимо избегать использования высокопроточных полиакрилнитриловых мембран.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Стабильная ИБС.* При развитии эпизода нестабильной стенокардии (значительного или незначительного) в течение первого месяца терапии препаратом Перинева необходимо оценить соотношение польза/риск терапии данным препаратом.

Артериальная гипотензия. Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией симптоматическая артериальная гипотензия редко возникает после приема первой дозы. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализа, а также при диарее или рвоте или у страдающих тяжелой ренин-зависимой гипертензией. Выраженная артериальная гипотензия наблюдалась у пациентов с тяжелой ХСН, как при наличии сопутствующей почечной недостаточности, так и при ее отсутствии. Наиболее часто выраженная артериальная гипотензия может развиться у пациентов с более тяжелой ХСН, принимающих «петлевые» диуретики в высоких дозах, а также на фоне гипонатриемии или почечной недостаточности. Этим пациентам рекомендуется тщательное медицинское наблюдение в начале терапии и при титровании доз препарата. То же касается и пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или цереброваскулярным осложнениям.

В случае развития артериальной гипотензии необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и при необходимости ввести в/в раствор натрия хлорида для увеличения ОЦК. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для

дальнейшей терапии. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено при условии тщательного подбора дозы препарата.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или низким АД во время терапии препаратом Перинева может произойти дополнительное снижение АД. Этот эффект ожидаем и обычно не является основанием для отмены препарата. Если артериальная гипотензия сопровождается клиническими проявлениями, может потребоваться уменьшение дозы или отмена препарата Перинева.

Стеноз аортального или митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия. Ингибиторы АПФ, в т.ч. и периндоприл, должны с осторожностью назначаться пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка (стеноз аортального клапана и гипертрофическая кардиомиопатия).

Нарушение функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина <60 мл/мин) начальная доза препарата Перинева должна быть подобрана в соответствии с Cl креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы») и затем — в зависимости от терапевтического ответа. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации ионов калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, развивающаяся в начальном периоде терапии ингибиторами АПФ, может привести к ухудшению функции почек. У таких пациентов иногда отмечались случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ отмечалось повышение сывороточных концентраций мочевины и креатинина, обратимое после отмены терапии. У пациентов с реноваскулярной гипертензией на фоне терапии ингибиторами АПФ существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением, с малых доз препарата и при дальнейшем адекватном подборе дозы. В течение первых недель терапии препаратом Перинева необходимо отменить диуретические средства и регулярно контролировать функцию почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, при наличии ранее невыявленной почечной недостаточности, особенно при сопутствующей терапии диуретиками, отмечалось незначительное и временное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. В этом случае рекомендуется уменьшение дозы препарата Перинева и/или отмена диуретического средства.

Пациенты на гемодиализе. У пациентов, находящихся на диализе с использованием высокопроточных мембран и принимающих одновременно ингибиторы АПФ, было отмечено несколько случаев развития стойких, угрожающих жизни анафилактических реакций. При необходимости проведения гемодиализа необходимо использовать другой тип мембран.

Трансплантация почек. Опыт применения периндоприла у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в т.ч. периндоприл, развивались ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболо-

чек, языка, голосовой щели и/или гортани. Это состояние может развиться в любой момент лечения. При развитии ангионевротического отека лечение немедленно должно быть прекращено, пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов. Ангионевротический отек губ и лица обычно не требует лечения; для уменьшения выраженности симптомов можно применить антигистаминные средства. Ангионевротический отек языка, голосовой щели или гортани может привести к летальному исходу. При развитии ангионевротического отека необходимо немедленно п/к ввести эпинефрин (адреналин) и обеспечить проходимость дыхательных путей. Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, могут оказаться подверженными высокому риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции во время проведения процедуры афереза ЛПНП (ЛПНП-афереза). У пациентов при назначении ингибиторов АПФ на фоне проведения процедуры афереза ЛПНП с помощью декстрансульфатной абсорбции в редких случаях возможно развитие анафилактической реакции. Рекомендуется временная отмена ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время курса десенсибилизации (например ядом перепончатокрылых насекомых), в очень редких случаях возможно развитие угрожающих жизни анафилактических реакций. Рекомендуется временная отмена ингибитора АПФ до начала каждой процедуры десенсибилизации.

Печеночная недостаточность. Во время терапии ингибиторами АПФ иногда возможно развитие синдрома, который начинается с холестатической желтухи и затем прогрессирует до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Если во время приема ингибитора АПФ появляется желтуха или наблюдается повышение активности печеночных ферментов, ингибитор АПФ следует немедленно отменить, а пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Также необходимо провести соответствующее обследование.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. У пациентов на фоне терапии ингибиторами АПФ были отмечены случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. При нормальной функции почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко. Препарат Перинева необходимо с очень большой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (например СКВ, склеродермией), одновременно получающих иммунодепрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, а также при комбинировании всех перечисленных факторов, особенно при существующем нарушении функции почек. У таких пациентов возможно развитие тяжелых инфекций, не поддающихся интенсивной антибиотикотерапии. При проведении терапии препаратом Перинева у пациентов с вышеперечисленными факторами рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови и предупредить пациента о необходимости информировать врача о появлении любых симптомов инфекции.

У пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отмечены единичные случаи развития гемолитической анемии.

Негроидная раса. Риск развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы, возможно, из-за большей распространенности низкоренино-вых состояний в популяции данной группы пациентов с артериальной гипертензией.

Кашель. На фоне терапии ингибиторами АПФ может развиться упорный, непродуктивный кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия. У пациентов, состояние которых требует обширного хирургического вмешательства или анестезии препаратами, вызывающими артериальную гипотензию, ингибиторы АПФ, включая периндоприл, могут блокировать образование ангиотензина II при компенсаторном высвобождении ренина. За сутки до хирургического вмешательства терапию ингибиторами АПФ необходимо отменить. Если ингибитор АПФ отменить невозможно, то артериальная гипотензия, развивающаяся по описанному механизму, может быть скорректирована увеличением ОЦК.

Гиперкалиемия. На фоне терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл, у некоторых пациентов может повышаться концентрация ионов калия в крови. Риск гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной и /или сердечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом и пациентов, применяющих калийсберегающие диуретики, препараты калия или другие препараты, вызывающие гиперкалиемию (например гепарин). При необходимости одновременного назначения указанных препаратов, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Сахарный диабет. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в первые несколько месяцев терапии ингибиторами АПФ необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Литий. Не рекомендуется совместный прием препаратов лития и периндоприла.

Калийсберегающие диуретики, препараты, содержащие калий, калийсодержащие продукты и пищевые добавки. Не рекомендуется совместное применение с ингибиторами АПФ.

Лактоза. Таблетки Перинева содержат лактозу. Поэтому пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Необходимо учитывать возможность развития артериальной гипотензии или головокружения, которые могут повлиять на управление автотранспортом и работу с техническими средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 2 мг, 4 мг, 8 мг.* По 10, 14 или 30 шт. в контурных ячейковых упаковках; в картонной пачке 3, 6 или 9 упаковок (по 10 табл.) или 1, 2, 4, 7 упаковок (по 14 табл.) или 1, 2, 3 упаковки (по 30 табл.).

КОММЕНТАРИЙ. В ряде исследований были получены следующие данные

Большое клиническое исследование периндоприла (КРКА) было проведено в Словении. В него были включены 2664 пациента с артериальной гипертензией (АГ), средний возраст которых составил 61,5 лет. Среднесуточная доза препарата составила 4,77 мг. На фоне 3-месячной терапии было отмечено достоверное снижение уровня сАД и дАД на 25,8 и 12 мм рт. ст. соответственно. Обращает на себя внимание также крайне низкий процент пациентов, у которых развился кашель на фоне приема периндоприла (КРКА) (2,6%), что делает данный препарат возможным резервным ингибитором АПФ в случае развития сухого кашля на прием других представителей класса.

Отдельно проводился анализ в особых подгруппах пациентов. Так, в группе пациентов старше 65 и 75 лет была также подтверждена эффективность препарата Перинева®. Переносимость препарата как отличную оценили 72,6% пациентов, как хорошую – 17,1%.

Перинева® также была включена в одно из крупнейших неинтервенционных клинических исследований сердечно-сосудистых препаратов КРКА.

Исследование ATRACTIV являлось моделью широко известного исследования ASCOT, крупнейшего европейского исследования по лечению гипертонии. Исследование ATRACTIV, в рамках которого изучалась эффективность комплексного современного подхода к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в рамках первичной медицинской помощи, проводилось в Чешской Республике более чем у 4400 пациентов. В исследовании была доказана отличная общая переносимость лечения с минимальным числом нежелательных явлений.

Перинева и Ко-перинева выпускаются по 30 и 90 таблеток в упаковке, которых хватает на 1 и 3 мес терапии соответственно, что явно способствует формированию приверженности к терапии у пациентов.

Повседневная клиническая практика, а также эффективность и безопасность, продемонстрированные в рамках клинических исследований, привели к тому, что периндоприл КРКА и фиксированные комбинации с ним стали наиболее часто назначаемыми генерическими периндоприлами в Европе.

Литература

1. Напалков Д.А., Жиленко А.В. Периндоприл: доказательная база и возможности применения// Системные гипертензии.- 2011- Том №8.- №2.- С. 32–35.

2. The Atractiv project: improved cardiovascular prevention in the context of primary health care in the Czech Republic// Available from: www.atractiv.eu (24.04.2014).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПЕРСЕН® (PERSEN®)

П

Сандоз ЗАО (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

ядро:

активные вещества:

экстракт валерианы сухой. . . . . 50 мг

экстракт мелиссы сухой . . . . 25 мг

экстракт мяты перечной сухой . . . . . 25 мг

вспомогательные вещества: тальк; магния стеарат; кросповидон; крахмал кукурузный; кремния диоксид коллоидный; МКЦ; лактоза

оболочка таблетки: гидроксипропилцеллюлоза *(Hypromellose, Pharmacoat)*; тальк; натрий-карбоксиметилцеллюлоза; повидон; сахароза; кремния диоксид коллоидный; кальция карбонат; титана диоксид; краситель корич-

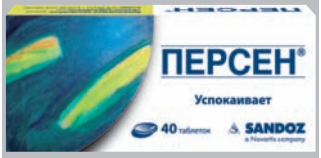


табл. п.о., бл. 10, пач. картон. 4
Персен®

невый 75; глицерин; воск Е *Hoechst (Capol 600)*

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые оболочкой:* круглые, двояковыпуклые темно-коричневые, покрытые оболочкой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Успокаивающее, спазмолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат обладает успокаивающим и спазмолитическим действием.

Экстракт корневищ с корнями валерианы оказывает успокаивающее действие.

Экстракт листьев мелиссы — успокаивающее и спазмолитическое действие.

Экстракт листьев мяты перечной — спазмолитическое, умеренное успокаивающее действие.

ПОКАЗАНИЯ

- повышенная нервная возбудимость;
- бессонница;
- раздражительность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы;
- артериальная гипотензия;
- холангит, желчнокаменная болезнь и другие заболевания желчевыводящих путей;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью: пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, запивая водой, независимо от приема пищи.

Взрослым и подросткам старше 12 лет:

при повышенной нервной возбудимости, раздражительности — по 2–3 табл., покрытые оболочкой, 2–3 раза в день;

при бессоннице — по 2–3 табл., покрытые оболочкой, за 30 мин — 1 ч перед сном.

Максимальная дневная доза составляет 12 табл. в день. При прекращении лечения синдрома отмены не возникает.

Не следует применять препарат непрерывно более 1,5–2 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции (гиперемия, кожная сыпь, периферические отеки, аллергический дерматит), бронхоспазм, при длительном применении — запор.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат усиливает действие снотворных средств и других лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС, гипотензивных препаратов (в частности, центрального действия), обезболивающих средств, что требует коррекции дозы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Однократный прием 20 г корневищ с корнями валерианы (примерно 103 табл. препарата

Персен®) может вызвать ощущение усталости, спазмы в желудке, ощущение сжатия в груди, головокружение, дрожание рук, расширение зрачков, которые могут исчезнуть самостоятельно в течение 24 ч.

При явлениях передозировки целесообразно провести промывание желудка и обратиться к врачу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с ГЭРБ возможно ухудшение симптомов.

Если во время использования препарата симптомы сохраняются или утяжеляются, следует проконсультироваться с врачом.

Не следует применять препарат непрерывно более 1,5–2 мес.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. В период лечения препаратом следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой.*

Первичная упаковка. По 10 табл. в блистер из алюминиевой/ПВХ фольги.

Вторичная упаковка. По 2, 4, 6 или 8 блистеров помещают в картонную пачку.

КОММЕНТАРИЙ. №П N016317/01

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ПЕРСЕН® НОЧЬ

Сандоз ЗАО (Россия)

СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.

активные вещества:

валерианы корневищ с корнями экстракт (сухой) . . . . . 125 мг

капс., бл. 10, пач. картон. 1, 2, 4

Персен® Ночной

мелиссы лекарственной листьев экстракт (сухой) . . . . . 25 мг

мяты перечной листьев экстракт (сухой) . . . . . 25 мг

вспомогательные вещества: магния оксид — 6 мг; лактозы моногидрат — 85,5 мг; магния гидросиликат — 8,1 мг; магния стеарат — 2,2 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 3,2 мг

оболочка: титана диоксид (Е171) — 1,369%; железа оксид красный (Е172) — 0,7527%; хинолин желтый (Е104) — 0,0153%; закатно-желтый Е110 *(sunset yellow)* — 0,0368%; азорубин (Е122) — 0,0438%; метилпарагидроксибензоат (Е128) — 0,2945 %; пропилпарагидроксибензоат (Е126) — 0,1241%; желатин — 97,3638%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы:* №2, корпус и крышка красновато-коричневого цвета. *Содержимое капсул:* гранулы или спрессованная масса от зеленовато-коричневого до коричневого цвета с вкраплениями.

П

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Успокаивающее, спазмолитическое*.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат обладает успокаивающим и спазмолитическим действием. Экстракт корневищ с корнями валерианы оказывает успокаивающее действие. Экстракт листьев мелиссы — успокаивающее и спазмолитическое, экстракт листьев мяты перечной спазмолитическое и умеренное успокаивающее действие.

ПОКАЗАНИЯ. Бессонница (трудности при засыпании), связанная с повышенной нервной возбудимостью.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- артериальная гипотензия;
- холангит, желчнокаменная болезнь и другие заболевания желчевыводящих путей;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью: пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи.

При бессоннице взрослым и детям старше 12 лет следует принимать по 1–2 капс. за 1 ч перед сном. Курс лечения составляет 2–4 нед.

Для увеличения продолжительности курса лечения необходимо проконсультироваться с врачом. Не следует принимать препарат непрерывно более 1,5–2 мес. При прекращении лечения синдром отмены не возникает.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции (гиперемия, кожная сыпь, периферические отеки, аллергический дерматит), бронхоспазм, при длительном применении — запор.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат усиливает действие снотворных и других ЛС, угнетающих ЦНС, гипотензивных препаратов (в частности центрального действия), обезболивающих средств, что требует коррекции дозы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* однократный прием 20 г корневищ с корнями валерианы (примерно 39 капс. препарата Персен® Ночной) может вызвать ощущение усталости, спазмы в желудке, ощущение сжатия в груди, головокружение, дрожание рук, расширение зрачков, которые исчезают самостоятельно в течение 24 ч. *Лечение:* промывание желудка. Следует обратиться к врачу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с ГЭРБ возможно ухудшение симптомов. Если во время использования препарата симптомы бессонницы сохраняются или утяжеляются, следует проконсультироваться с врачом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. В период лечения препаратом следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы*. По 10 капс. в блистере из алюминиевой и ПВХ/термоэласт/поливинилиденхлоридной фольги.

По 1, 2, 4, 6 или 8 блистеров в картонной пачке.

КОММЕНТАРИЙ. №П N013803/01

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Пирибедил (Piribedil*)*

Синонимы

Прономран®: табл. с контролир. высвоб. п.о. *(Les Laboratoires Servier)* 459

Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин + [Лидокаин] (Pyridoxine + Thiamine + Cyanocobalamin + [Lidocaine]*)*

Синонимы

Витаксон®: р-р для в/м введ. *(Фармак ПАО)* 158

Поливитамины + Минералы (Multivitamins + Multimineral)

Синонимы

Берокка® Плюс: табл. п.п.о. *(Bayer Consumer Care AG)* 83

Берокка® Плюс: табл. шип. *(Bayer Consumer Care AG)* 83

Супрадин®: табл. п.о. *(Bayer Consumer Care AG)* 542

Супрадин®: табл. шип. *(Bayer Consumer Care AG)* 542

Полипептиды коры головного мозга скота

Синонимы

Кортексин®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 279

Кортексин® для детей: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)*. 280

Прамипексол (Pramipexole*)*

Синонимы

Прамипексол-Тева: табл. *(Teva)* 415

ПРАМИПЕКСОЛ-ТЕВА (PRAMIPEXOLE-TEVA)

Прамипексол* . . . . . *. . . . 415*

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

табл. 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Прамипексол-Тева

СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:

прамипексола дигидрохлорида моногидрат . . . . 0,125 мг
0,25 мг
0,5 мг
1 мг

вспомогательные вещества: маннитол — 35,185/70,37/140,74/140,24 мг; МКЦ — 18/36/72/72 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 3/6/12/12 мг; повидон К25 — 1,8/3,6/7,2/7,2 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,3/0,6/1,2/1,2 мг; магния стеарат — 0,57/1,14/2,28/2,28 мг; натрия стеарилфумарат — 1,02/2,04/4,08/4,08 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 0,125 мг:* белые или почти белые круглые плоские, с

П

фаской. На одной стороне — гравировка «93», на другой — «Р1».
Таблетки, 0,25 мг: белые или почти белые круглые плоские, с фаской. На одной стороне — гравировка «93», на другой — риска и гравировка «Р2» сверху и снизу от риски.
Таблетки, 0,5 мг: белые или почти белые овальные двояковыпуклые. На одной стороне — гравировка «8023», на другой — риска и гравировка «9» и «3» слева и справа от риски.
Таблетки, 1 мг: белые или почти белые круглые плоские, с фаской. На одной стороне — гравировка «93», на другой — риска и гравировка «8024» сверху и снизу от риски.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Дофаминомиметическое, противопаркинсоническое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Прамипексол — агонист дофаминовых рецепторов, с высокой селективностью и специфичностью связывается с дофаминовыми D_2-рецепторами, обладает выраженным сродством к дофаминовым D_3-рецепторам.
Уменьшает дефицит двигательной активности при болезни Паркинсона за счет стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле.
Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и метаболизм дофамина, защищает дофаминергические нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность.
В клинических исследованиях была показана эффективность терапии прамипексолом на поздних стадиях болезни Паркинсона, при которой наблюдалось существенное снижение числа двигательных нарушений и значительно более позднее развитие осложнений по сравнению с монотерапией леводопой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Прамипексол после приема внутрь быстро и полностью всасывается, достигая C_{max} в плазме примерно через 1–3 ч. Абсолютная биодоступность прамипексола превышает 90%. Скорость всасывания снижается при приеме пищи, однако на общий объем всасывания прием пищи не влияет. Для прамипексола характерна линейная кинетика и относительно небольшая вариабельность концентраций между отдельными пациентами.
Распределение. V_d составляет 400 л. Связывание с белками плазмы — менее 20%.
Метаболизм и выведение. Незначительно метаболизируется в организме. Около 90% дозы выводится почками (80% — в неизмененном виде) и менее 2% — с калом. Общий клиренс прамипексола составляет около 500 мл/мин, почечный клиренс — около 400 мл/мин.
Величина конечного $T_{1/2}$ составляет 8 ч у молодых здоровых добровольцев и около 12 ч — у пожилых людей.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическое лечение болезни Паркинсона в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами леводопы на поздней стадии заболевания, когда эффекты леводопы ослабляются или становятся непостоянными и возникают флуктуации терапевтического эффекта (включение-выключение).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к прамипексолу или любому из компонентов препарата;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность; артериальная гипотензия; сердечно-сосудистые заболевания; одновременное использование с агонистами дофаминовых рецепторов, седативными препаратами, циметидином, амантадином, этанолом; беременность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Возможность применения препарата при беременности и в период

грудного вскармливания у человека не исследована.

Возможное воздействие прамипексола на репродуктивную функцию исследовалось в экспериментах на животных. Прамипексол не проявляет тератогенности на крысах и кроликах, однако в дозах, токсичных для беременных самок, был эмбриотоксичным у крыс. Во время беременности препарат следует назначать только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Выведение препарата с грудным молоком не изучалось. Концентрация препарата в молоке крыс была выше, чем в плазме. Поскольку прамипексол ингибирует секрецию пролактина, можно предположить, что он также подавляет лактацию. Поэтому препарат не следует принимать в период кормления грудью.

Влияние на фертильность у человека не изучалось. Результаты исследований, проводившихся на животных, не указывают на наличие прямых или косвенных признаков неблагоприятного воздействия на фертильность у самцов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

Суточную дозу следует равномерно делить на 3 приема.

Дозы препарата Прамипексол-Тева, описанные в литературе, относятся к солевой форме. Таким образом, дозы будут выражаться в виде основания и в виде соли (в скобках).

Начальную суточную дозу 264 мкг прамипексола основания (375 мкг прамипексола дигидрохлорида) следует увеличивать каждые 5–7 дней. Для уменьшения побочных эффектов дозу следует подбирать постепенно до достижения максимального терапевтического эффекта (см. таблицу 1).

Таблица 1

Неделя	Доза, мг	Полная суточная доза, мг
1-я	0,375	0,375
2-я	0,75	0,75
3-я	1,5	1,5

При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы добавляют по 540 мкг прамипексола основания (750 мкг прамипексола дигидрохлорида) в неделю до максимальной суточной дозы 4,5 мг.

Частота случаев возникновения сонливости возрастает при суточной дозе более 1,5 мг.

Индивидуальная поддерживающая суточная доза составляет от 264 мкг прамипексола основания (375 мкг прамипексола дигидрохлорида) до 3,3 мг прамипексола основания (4,5 мг прамипексола дигидрохлорида). Как на ранней, так и на поздней стадии заболевания препарат Прамипексол-Тева был эффективен, начиная с суточной дозы 1,5 мг. При этом не исключается, что у отдельных пациентов дозы выше 1,5 мг/сут могут дать дополнительный терапевтический эффект, особенно на поздней стадии заболевания, когда показано снижение дозы леводопы.

При одновременной терапии с леводопой рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии препаратом Прамипексол-Тева снижать дозу леводопы. Это необходимо во избежание чрезмерной допаминергической стимуляции.

При резком прекращении терапии препаратом Прамипексол-Тева возможно развитие злокачественного нейролептического синдрома, поэтому препарат следует отменять постепенно в течение нескольких дней. Дозу следует снижать по 540 мкг прамипексола основания (750 мкг прамипексола дигидрохлорида) в сутки

до тех пор, пока суточная доза составит 540 мкг прамипексола основания (750 мкг прамипексола дигидрохлорида). Далее дозу следует уменьшать по 264 мкг прамипексола основания (375 мкг прамипексола дигидрохлорида) в сутки.

Пациенты с недостаточностью функции почек. Для начальной терапии у пациентов с Cl креатинина более 50 мл/мин не требуется снижения суточной дозы. У пациентов с Cl креатинина от 20 до 50 мл/мин начальную суточную дозу препарата Прамипексол-Тева следует разделить на 2 приема и начинать с дозы 88 мкг прамипексола основания (125 мкг прамипексола дигидрохлорида) 2 раза в день, суточная доза — 176 мкг прамипексола основания (250 мкг прамипексола дигидрохлорида). У пациентов с Cl креатинина менее 20 мл/мин показан однократный прием всей суточной дозы, начиная с дозы 88 мкг прамипексола основания (125 мкг прамипексола дигидрохлорида) в сутки. Если на фоне поддерживающей терапии функция почек снижается, то суточную дозу препарата Прамипексол-Тева снижают на тот же процент, на какой произошло снижение Cl креатинина (например, если Cl креатинина снизился на 30%, суточная доза также должна быть снижена на 30%). Суточную дозу следует разделить на 2 приема, если значение Cl креатинина составляет 20–50 мл/мин. Препарат Прамипексол-Тева следует принимать 1 раз в сутки, если Cl креатинина менее 20 мл/мин.

Пациенты с недостаточностью функции печени. Коррекции дозы пациентам с недостаточностью функции печени не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При применении препарата Прамипексол-Тева перечислены следующие побочные эффекты: аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как склонность к перееданию (гиперфагия); навязчивое желание делать покупки (патологический шоппинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм, аномальные сновидения, амнезия, спутанность сознания, запор, бред, головокружение, дискинезия, диспноэ, слабость, галлюцинации, головная боль, икота, гиперкинезия, гиперфагия, гипотензия, бессонница, расстройства либидо, тошнота, паранойя, периферические отеки, пневмония, зуд, сыпь и другие реакции повышенной чувствительности, беспокойство, сонливость, внезапное засыпание, обмороки, ухудшение зрения (включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия), рвота, изменение массы тела, включая снижение аппетита.

Риск резкого снижения АД во время терапии препаратом Прамипексол-Тева не выше, чем при лечении плацебо. Тем не менее, гипотензия может наблюдаться у отдельных пациентов в начале лечения, особенно, если дозы препарата повышают слишком быстро. С терапией препаратом Прамипексол-Тева могут быть связаны расстройства либидо (повышение или снижение).

Пациенты принимающие прамипексол, сообщили о внезапном засыпании во время дневной активности, включая управление автомобилем, что иногда приводило к дорожным происшествиям. В то же время некоторые из них не сообщали о наличии у себя тревожных признаков, таких как сонливость, часто наблюдаемую у пациентов, принимавших таблетки прамипексола в дозах выше 1,5 мг/сут, которые, согласно современным знаниям о физиологии сна, всегда приводят к внезапному засыпанию. Четкая связь с продолжительностью лечения не выявлялась. При этом часть пациентов принимала и другие лекарства, обладающие потенциально седативными свойствами. В большинстве случаев, где была до-

ступна такая информация, отсутствовали подобные эпизоды после снижения дозы или прекращения лечения. Пациенты с болезнью Паркинсона, получавшие терапию агонистами дофамина, включая прамипексол в высоких дозах, сообщали о патологической тяге к азартным играм, повышение либидо и гиперсексуальности, что обычно проходило после снижения дозы или прекращении лечения.

Со стороны нервной системы: часто — спутанность сознания, бессонница, головокружение, нарушение сознания, депрессия, тревожность; нечасто — экстрапирамидный синдром, амнезия, гипестезия, дистония, миоклонус, тремор, атаксия, гипокинезия, бред, суицидальная настроенность; редко — злокачественный нейролептический синдром (гипертермия, мышечная ригидность, акатизия, вегетативная лабильность, нарушения мышления).

Со стороны костно-мышечной системы: редко — гипертонус мышц, судороги мышц ног, мышечные подергивания, артрит, бурсит, миастения, боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, боли в грудной клетке, боли в шее.

Со стороны пищеварительной системы: часто — снижение аппетита, дисфагия, диспепсия, боль в животе, метеоризм, диарея, сухость во рту, рвота.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — фарингит, синусит, ринит, одышка, усиление кашля, изменение голоса; очень редко — гриппоподобный синдром, легочная инфильтрация, плевральный выпот.

Со стороны мочеполовой системы: редко — инфекция мочевыводящих путей, учащение мочеиспускания.

Со стороны ССС: часто — ортостатическая гипотензия; нечасто — тахикардия, повышение активности КФК, стенокардия, аритмии. У отдельных пациентов снижение АД может возникать в начале лечения, в особенности, если дозу препарата увеличивают слишком быстро.

Со стороны органов чувств: часто — конъюнктивит, паралич аккомодации, диплопия, катаракта, повышение ВГД, ослабление слуха.

Прочие: часто — аллергические реакции, повышение температуры тела, снижение массы тела, повышенное потоотделение; редко — ретроперитонеальный фиброз. Отмечались случаи развития периферических отеков.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Прамипексол в незначительной степени (менее 20%) связывается с белками плазмы и подвергается биотрансформации. Поэтому взаимодействия с другими препаратами, влияющими на связывание с белками плазмы, или выведение за счет биотрансформации маловероятны.

Селегилин и леводопа не влияют на фармакокинетику прамипексола. Прамипексол повышает C_{max} леводопы на 40% и снижает T_{max} с 2,5 до 0,5 ч.

Препараты, которые ингибируют активную секрецию катионных препаратов через почечные канальцы (например, циметидин), или которые сами выводятся за счет активной секреции через почечные канальцы, могут взаимодействовать с прамипексолом, что выражается в снижении клиренса одного или обоих препаратов. В случае одновременного применения амантадина и прамипексола необходимо обращать внимание на такие признаки дофаминовой избыточной стимуляции, как дискинезия, возбуждение или галлюцинации. В подобных случаях необходимо снизить дозу.

Дилтиазем, триамтерен, верапамил, хинидин, хинин снижают клиренс прамипексола на 20%.

Взаимодействие с антихолинергическими ЛС и амантадином не изучалось. Однако взаимодействие с амантадином возможно, т.к. препараты

П

имеют сходный механизм выведения. Антихолинергические ЛС в основном выводятся метаболическим путем, поэтому взаимодействие с прамипексолом маловероятно.

При увеличении дозы прамипексола рекомендуется снижение дозы леводопы, при этом необходимо поддерживать концентрацию других противопаркинсонических препаратов на постоянном уровне.

Агонисты дофаминовых рецепторов (производные фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена, метоклопрамид) снижают эффективность прамипексола.

Из-за возможных кумулятивных эффектов пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность при одновременном применении седативных ЛС или этанола (алкоголя) и прамипексола, а также и при одновременном приеме лекарственных препаратов, увеличивающих концентрацию прамипексола в плазме (например, циметидина).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение АД.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. Специфического антидота не существует. Эффективность проведения гемодиализа не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациентам с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы препарата Прамипексол-Тева (см. «Способ применения и дозы»).

Галлюцинации

Галлюцинации и спутанность сознания — известные нежелательные эффекты при лечении агонистами дофаминовых рецепторов и леводопой.

При одновременном применении препарата Прамипексол-Тева с леводопой на поздних стадиях заболевания галлюцинации наблюдались чаще, чем при монотерапии препаратом Прамипексол-Тева у пациентов на ранней стадии заболевания.

Сонливость

Пациентов следует предупреждать о возможном седативном эффекте препарата Прамипексол-Тева. Сообщалось о случаях засыпания во время повседневной деятельности (в т.ч. при вождении автомобиля), что иногда приводило к несчастным случаям. В некоторых случаях засыпанию не предшествовало состояние сонливости, которая часто наблюдается у пациентов, принимающих препарат Прамипексол-Тева в дозах выше 1,5 мг/сут. Четкой взаимосвязи между выраженностью сонливости и продолжительностью лечения не прослеживалось. В большинстве случаев (по имеющимся данным) после снижения дозы или прекращения лечения в дальнейшем эпизодов засыпания не наблюдалось.

Риск ортостатической гипотензии

Необходимо проявлять осторожность при наличии у пациентов сердечно-сосудистого заболевания. В связи с риском развития ортостатической гипотензии при проведении дофаминергической терапии рекомендуется контролировать АД, особенно в начале лечения.

Дискинезия

При применении препарата Прамипексол-Тева в комбинации с леводопой, на поздних стадиях болезни Паркинсона, на начальном этапе подбора дозы может развиваться дискинезия, в случае появления которой дозу леводопы необходимо уменьшить.

Зрительные нарушения

В случае появления зрительных нарушений необходимо проводить регулярное офтальмологическое обследование.

Изменение поведения

Пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, следует предупредить о возможных изменениях поведения (в

т.ч. повышение либидо, повышенный аппетит, чрезмерное увлечение азартными играми), при возникновении которых необходимо снизить дозу препарата Прамипексол-Тева.

Психотические расстройства

У пациентов с психическими расстройствами одновременное применение антипсихотических препаратов с препаратом Прамипексол-Тева возможно только в том случае, когда потенциальная выгода превышает возможный риск.

Злокачественный нейролептический синдром

Сообщалось, что при резком прекращении терапии наблюдался симптомокомплекс, позволяющий предположить злокачественный нейролептический синдром (см. «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Прамипексол-Тева в связи с тем, что возможно развитие артериальной гипотензии, галлюцинаций и сонливости, которые могут повлиять на способность к управлению транспортными средствами и работу с потенциально опасными механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 0,125 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг.* По 90 табл. во флаконах ПЭВП, с крышкой из полипропилена, снабженной системой против вскрытия детьми. 1 фл. в картонной пачке.

По 10 табл. в ориентированный полиамид/алюминий/ПВХ-алюминий/ПВХ/ПВАХ блистере. 3, 5 или 10 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

NPS-RU-00013-DOK-PHARM-23072016

Прегабалин (Pregabalin*)*

Синонимы

Прегабалин-Рихтер: капс. *(Gedeon Richter)* 421

ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР (PREGABALIN-RICHTER)

Прегабалин* 421

Gedeon Richter (Венгрия)

капс. 75, 150, 300 мг, бл. 14, пач. картон. 1

Прегабалин-Рихтер

П

СОСТАВ

Капсулы . . . . . 1 капс.

активное вещество:

прегабалин . . . . . 25 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 35 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 26 мг; крахмал кукурузный — 13 мг; тальк — 1 мг

твердая желатиновая капсула крышечка: титана диоксид — 0,8742%; краситель хинолиновый желтый — 0,3497%; краситель «Солнечный закат» желтый — 0,0116%; желатин — до 100%

корпус: титана диоксид — 0,8742%; краситель хинолиновый желтый — 0,3497%; краситель «Солнечный закат» желтый — 0,0116%; желатин — до 100%

Капсулы . . . . . 1 капс.

активное вещество:

прегабалин . . . . . 50 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 70 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 52 мг; крахмал кукурузный — 26 мг; тальк — 2 мг
твердая желатиновая капсула
крышечка: титана диоксид — 1%; краситель железа оксид желтый — 1,2%; краситель железа оксид красный — 0,32%; краситель железа оксид черный — 0,1%; желатин — до 100%
корпус: титана диоксид — 0,8742%; краситель хинолиновый желтый — 0,3497%; краситель «Солнечный закат» желтый — 0,0116%; желатин — до 100%

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
прегабалин . . . . . 75 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 8,25 мг; крахмал кукурузный — 15,75 мг; тальк — 1 мг
твердая желатиновая капсула
крышечка: титана диоксид — 1%; краситель железа оксид желтый — 1,2%; краситель железа оксид красный — 0,32%; краситель железа оксид черный — 0,1%; желатин — до 100%
корпус: титана диоксид — 1%; краситель железа оксид желтый — 1,2%; краситель железа оксид красный — 0,32%; краситель железа оксид черный — 0,1%; желатин — до 100%

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
прегабалин . . . . . 100 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 11 мг; крахмал кукурузный — 21 мг; тальк — 1,33 мг
твердая желатиновая капсула
крышечка: титана диоксид — 0,2%; краситель железа оксид желтый — 0,3%; краситель железа оксид красный — 0,7%; краситель железа оксид черный — 0,4%; желатин — до 100%
корпус: титана диоксид — 0,8742%; краситель хинолиновый желтый — 0,3497%; краситель «Солнечный закат» желтый — 0,0116%; желатин — до 100%

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
прегабалин . . . . . 150 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 16,5 мг; крахмал кукурузный — 31,5 мг; тальк — 2 мг
твердая желатиновая капсула
крышечка: титана диоксид — 0,2%; краситель железа оксид желтый — 0,3%; краситель железа оксид красный — 0,7%; краситель железа оксид черный — 0,4%; желатин — до 100%
корпус: титана диоксид — 0,2%; краситель железа оксид желтый — 0,3%; краситель железа оксид красный — 0,7%; краситель железа оксид черный — 0,4%; желатин — до 100%

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
прегабалин . . . . . 200 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 22 мг; крахмал кукурузный — 42 мг; тальк — 2,66 мг
твердая желатиновая капсула
крышечка: краситель железа оксид красный — 1,4286%; краситель железа оксид черный — 2,2857%; желатин — до 100%
корпус: титана диоксид — 0,8742%; краситель хинолиновый желтый — 0,3497%; краситель «Солнечный закат» желтый — 0,0116%; желатин — до 100%

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
прегабалин . . . . . 300 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 33 мг; крахмал кукурузный — 63 мг; тальк — 4 мг

твердая желатиновая капсула

крышечка: краситель железа оксид красный — 1,4286%; краситель железа оксид черный — 2,2857%; желатин — до 100%

корпус: краситель железа оксид красный — 1,4286%; краситель железа оксид черный — 2,2857%; желатин — до 100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы, 25 мг:* твердые, желатиновые, размер №4, *Coni-Snap*, с желтыми крышечкой и корпусом, содержащие белый или почти белый кристаллический порошок.

Капсулы, 50 мг: твердые, желатиновые, размер №3, *Coni-Snap*, со светло-коричневой крышечкой и желтым корпусом, содержащие белый или почти белый кристаллический порошок.

Капсулы, 75 мг: твердые, желатиновые, размер №4, *Coni-Snap*, со светло-коричневыми крышечкой и корпусом, содержащие белый или почти белый кристаллический порошок

Капсулы, 100 мг: твердые, желатиновые, размер №3, *Coni-Snap*, с коричневой крышечкой и желтым корпусом, содержащие белый или почти белый кристаллический порошок.

Капсулы, 150 мг: твердые, желатиновые, размер №2, *Coni-Snap*, с коричневыми крышечкой и корпусом, содержащие белый или почти белый кристаллический порошок.

Капсулы, 200 мг: твердые, желатиновые, размер №1, *Coni-Snap*, с темно-коричневой крышечкой и желтым корпусом, содержащие белый или почти белый кристаллический порошок.

Капсулы, 300 мг: твердые, желатиновые, размер №0, *Coni-Snap*, с темно-коричневыми крышечкой и корпусом, содержащие белый или почти белый кристаллический порошок.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противосудорожное, анальгезирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Действующее вещество: прегабалин — аналог γ-аминомасляной кислоты (5)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота).

Механизм действия

Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2-дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, необратимо замещая (3Н)-габапентин. Предполагается, что такое связывание может способствовать проявлению анальгезирующего и противосудорожного эффектов прегабалина.

Нейропатическая боль

Прегабалин эффективен у пациентов с диабетической нейропатией и постгерпетической невралгией.

Установлено, что при приеме прегабалина курсами до 13 нед по 2 раза в сутки и до 8 нед по 3 раза в сутки, риск развития побочных эффектов и эффективность препарата при приеме 2 или 3 раза в сутки одинаковы.

При приеме курсом продолжительностью до 13 нед боль уменьшалась в течение 1-й нед, а эффект сохранялся на протяжении курса терапии.

У 35% пациентов на фоне применения прегабалина и у 18% пациентов, получавших плацебо, отмечалось уменьшение индекса боли на 50%. Среди пациентов, получавших прегабалин и не отмечавших сонливости, уменьшение индекса боли на 50% отмечалось в 33% случаев; среди пациентов, получавших плацебо, этот показатель составлял 18%. Сонливость отмечалась у 48% пациентов, получавших прегабалин, и у 16% пациентов, получавших плацебо.

Фибромиалгия

Выраженное снижение болевой симптоматики при фибромиалгии отмечалось у пациентов, получавших пре-

П

габалин в дозе 300–600 мг/сут. Эффективность доз 450 и 600 мг/сут была сравнимой, однако доза 600 мг/сут обычно хуже переносилась.

Кроме того, на фоне применения прегабалина отмечалось улучшение функциональной активности пациентов, а также уменьшение выраженности нарушений сна. Применение прегабалина в дозе 600 мг/сут приводило к более выраженному улучшению сна по сравнению с дозой 300–450 мг/сут.

Эпилепсия

При приеме препарата в течение 12 нед 2 или 3 раза в сутки риск развития нежелательных реакций и эффективность препарата при этих режимах дозирования одинаковы. Уменьшение частоты судорог отмечается уже в течение 1-й нед приема препарата.

Генерализованное тревожное расстройство

Уменьшение симптоматики генерализованного тревожного расстройства отмечается на 1-й нед лечения. После 8 нед лечения 50% уменьшение симптоматики по шкале тревожности Гамильтона (*HAM-A*) отмечалось у 52% пациентов, получавших прегабалин, и у 38% пациентов, получавших плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. У здоровых добровольцев, пациентов с эпилепсией, получавших противоэпилептическую терапию, и у пациентов, получавших прегабалин для купирования синдромов хронической боли, отмечались аналогичные показатели фармакокинетики прегабалина в равновесном состоянии.

Всасывание

Прегабалин быстро всасывается после приема внутрь натощак. T_{max} в плазме крови — 1 ч, как при однократном, так и повторном применении. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет >90% и не зависит от дозы. При повторном применении C_{ss} достигается через 24–48 ч. Прием пищи снижает C_{max} примерно на 25–30%, а T_{max} увеличивается приблизительно до 2,5 ч. Однако прием пищи не оказывает клинически значимое влияние на общее всасывание прегабалина.

Распределение

Видимый V_d прегабалина после приема внутрь составляет примерно 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Прегабалин практически не подвергается метаболизму. После приема меченого прегабалина примерно 98% радиоактивной метки определялось в моче в неизмененном виде. Доля N-метилированного производного прегабалина, который является основным метаболитом, обнаруживаемым в моче, составляла 0,9% от дозы. Не отмечены признаки рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

Выведение

Прегабалин выводится в основном почками в неизмененном виде. Средний $T_{1/2}$ составляет 6,3 ч. Клиренс прегабалина из плазмы крови и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина (см. *Нарушение функции почек*). Пациентам с нарушенной функцией почек и находящимся на гемодиализе необходима коррекция дозы (см. «Способ применения и дозы», таблица).

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика прегабалина при его применении в диапазоне рекомендуемых суточных доз носит линейный характер, межиндивидуальная вариабельность низкая (менее 20%). Фармакокинетику прегабалина при повторном применении можно прогнозировать на основании данных приема однократной дозы. Поэтому необходимость в регулярном мониторировании концентрации прегабалина в плазме крови отсутствует.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Учитывая, что прегабалин в основном выводится почками, пациентам с нарушением функции почек рекомендуется снизить дозу прегабалина. Кроме того, прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови при гемодиализе (после 4-часового сеанса гемодиализа концентрация прегабалина в плазме крови снижается примерно на 50%), после гемодиализа необходимо назначить дополнительную дозу препарата (см. «Способ применения и дозы», таблица).

Нарушение функции печени. Специальные фармакокинетические исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Поскольку прегабалин практически не подвергается метаболизму и выводится в основном почками в неизменном виде, нарушение функции печени не должно существенно влиять на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Пожилые пациенты (старше 65 лет). Клиренс прегабалина с возрастом имеет тенденцию к снижению, что отражает возрастное снижение клиренса креатинина. Пожилым пациентам с нарушенной функцией почек может потребоваться снижение дозы препарата (см. «Способ применения и дозы», таблица).

Пол пациента не оказывает клинически значимое влияние на концентрацию прегабалина в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

- нейропатическая боль;
- эпилепсия (в качестве дополнительной терапии у пациентов с парциальными судорожными припадками, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией);
- генерализованное тревожное расстройство;
- фибромиалгия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата;
- редкие наследственные заболевания, в т.ч. непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (в связи с отсутствием данных).

С осторожностью: почечная (см. «Способ применения и дозы») и сердечная недостаточность (см. «Побочные действия»); у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данных о применении прегабалина у беременных женщин недостаточно.

В исследованиях с использованием животных были зарегистрированы признаки репродуктивной токсичности препарата. Поэтому прегабалин можно применять при беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. При применении препарата женщины репродуктивного возраста должны использовать адекватные методы контрацепции.

Сведений о проникновении прегабалина в грудное молоко у женщин нет, однако отмечено, что у лактирующих крыс он выводится с молоком. В связи с этим во время лечения прегабалином грудное вскармливание не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* независимо от приема пищи. В дозе от 150 до 600 мг/сут в 2 или 3 приема.

Нейропатическая боль

Начальная доза прегабалина составляет 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимо-

П

сти, через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости, еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг/сут.

Эпилепсия

Начальная доза прегабалина составляет 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 нед дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю — до максимальной дозы 600 мг/сут.

Фибромиалгия

Начальная доза прегабалина составляет 75 мг два раза в сутки (150 мг/сут). В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости, через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта дозу увеличивают до 450 мг/сут, а при необходимости, еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг/сут.

Генерализованное тревожное расстройство

Начальная доза прегабалина составляет 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости, через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта дозу увеличивают до 450 мг/сут, а при необходимости, еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг/сут.

Отмена прегабалина

Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение как минимум 1 нед.

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу подбирают индивидуально, с учетом клиренса креатинина (см. таблицу), который рассчитывают по следующей формуле:

Cl креатинина (мл/мин) = (140–возраст в годах)×масса тела (кг)/72×креатинин сыворотки (мг/дл)(×0,85 для женщин)

Пациентам, которым проводится гемодиализ, суточную дозу прегабалина подбирают с учетом функции почек. Непосредственно после каждого 4-часового сеанса гемодиализа назначают дополнительную дозу (см. таблицу).

Таблица

Подбор дозы прегабалина с учетом функции почек

Cl креатинина, мл/мин	Суточная доза прегабалина		Кратность приема, сут
	Начальная доза, мг/сут	Максимальная доза, мг/сут	
≥60	150	600	2–3
≥30–<60	75	300	2–3
≥15–<30	25–50	150	1–2
<15	25	75	1
Дополнительная доза после сеанса гемодиализа, мг			
–	25	100	однократно

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется (см. «Фармакокинетика»).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Может потребоваться снижение дозы прегабалина в связи со снижением функции почек (см. «Фармакокинетика», *Пациенты с нарушением функции почек*).

Пропуск дозы

Необходимо принять следующую дозу как можно скорее. Не следует принимать двойную дозу препарата. Возобновить обычный прием препарата на следующий день.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Согласно опыту клинического применения препарата у более 12000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Как правило, нежелательные явления были легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежела-

тельных явлений составила 14 и 7% соответственно. Основными нежелательными явлениями, требовавшими прекращения лечения, были головокружение (4%) и сонливость (3%), в зависимости от их индивидуальной переносимости. Другими побочными эффектами, приводящими к отмене препарата, были атаксия, спутанность сознания, астения, нарушение внимания, нечеткость зрения, нарушение координации, периферические отеки.

Нежелательные явления классифицированы по системно-органным классам и частоте: очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100, <1/10; нечасто — ≥1/1000, <1/100; редко — <1/1000; частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Перечисленные нежелательные явления могли быть связаны с основным заболеванием и/или сопутствующей терапией.

Инфекции и инвазии: нечасто — назофарингит.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко — нейтропения.

Нарушения питания и обмена веществ: часто — повышение аппетита; нечасто — анорексия, гипогликемия.

Психические расстройства: часто — эйфория, спутанность сознания, снижение либидо, бессонница, раздражительность, дезориентация; нечасто — деперсонализация, аноргазмия, беспокойство, депрессия, ажитация, лабильность настроения, подавленное настроение, трудности в подборе слов, галлюцинации, необычные сновидения, повышение либидо, панические атаки, апатия, усиление бессонницы; редко — расторможенность, приподнятое настроение.

Со стороны нервной системы: очень часто — головокружение, сонливость; часто — атаксия, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, парестезия, нарушение равновесия, амнезия, седация, летаргия; нечасто — когнитивные расстройства, гипестезия, нистагм, нарушение речи, миоклонические судороги, гипорефлексия, дискинезия, психомоторное возбуждение, постуральное головокружение, гиперестезия, потеря вкусовых ощущений, ощущение жжения на слизистых оболочках и коже, интенционный тремор, ступор, обморок; редко — гипокинезия, паросмия, дисграфия; частота неизвестна — головная боль, потеря сознания, когнитивные нарушения, судороги.

Со стороны органа зрения: часто — нечеткость зрения, диплопия; нечасто — сужение полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астенопия, сухость в глазах, отечность глаз, повышенное слезотечение; редко — мелькание искр перед глазами, раздражение глаз, мидриаз, осциллопсия (субъективное ощущение колебания рассматриваемых предметов), нарушение восприятия зрительной глубины, утрата периферического зрения, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия; частота неизвестна — кератит, потеря зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринта: часто — вертиго; нечасто — гиперакузия.

Со стороны ССС: нечасто — тахикардия, AV блокада I степени, приливы, снижение АД, похолодание конечностей, повышение АД, гиперемия кожи; редко — синусовая тахикардия, синусовая аритмия, синусовая брадикардия; частота неизвестна — хроническая сердечная недостаточность, удлинение интервала QT.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — одышка, кашель, сухость слизистой оболочки носа; редко — заложенность носа, кровотечение из носа, ринит, храп, чувство стеснения в глотке; частота неизвестна — отек легких.

Со стороны пищеварительной системы: часто — сухость во рту, запор,

П

рвота, метеоризм, вздутие живота; нечасто — повышенное слюноотделение, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипестезия слизистой оболочки полости рта; редко — ацизт, дисфагия, панкреатит; частота неизвестна — отек языка, тошнота, диарея.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто — потливость, папулезная сыпь; редко — холодный пот, крапивница; частота неизвестна — отек лица, зуд, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто — подергивания мышц, припухлость суставов, мышечные спазмы, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, скованность мышц; редко — спазм шейных мышц, боль в шее, рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — дизурия, недержание мочи; редко — олигурия, почечная недостаточность; частота неизвестна — задержка мочи.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — ангионевротический отек, аллергические реакции, гиперчувствительность.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто — эректильная дисфункция; нечасто — задержка эякуляции, сексуальная дисфункция; редко — аменорея, боль в грудных железах, выделения из молочных желез, дисменорея, увеличение молочных желез в объеме; частота неизвестна — гинекомастия.

Прочие: часто — утомляемость, отеки (в т.ч. периферические), чувство опьянения, нарушение походки, увеличение массы тела; нечасто — астения, падения, жажда, чувство стеснения в груди, генерализованные отеки, озноб, боль, патологические ощущения; редко — гипертермия, снижение массы тела.

Влияние на результаты лабораторных исследований: нечасто — повышение активности аланинаминотрансферазы, КФК, аспартатаминотрансферазы, снижение числа тромбоцитов; редко — повышение концентрации глюкозы и креатинина, снижение содержания калия, числа лейкоцитов в крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Поскольку прегабалин в основном выводится почками в неизмененном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов почками выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы крови, он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие.

Не обнаружены признаки клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом.

Установлено, что пероральные гипогликемические средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Применение пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и/или этинилэстрадиол, одновременно с прегабалином не влияет на равновесную фармакокинетику препаратов.

У пациентов, принимавших прегабалин и препараты, угнетающие ЦНС, отмечались случаи дыхательной недостаточности и комы.

Сообщалось о случаях отрицательного влияния прегабалина на функцию ЖКТ (в т.ч. развитие кишечной непроходимости, паралитический илеус, запор) при одновременном применении с ЛС, вызывающими запор (такими как опиоидные анальгетики).

Повторное применение прегабалина внутрь с оксикодоном, лоразепамом или этанолом не оказывает клиниче-

ски значимого влияния на дыхание. Предполагается, что прегабалин усиливает нарушения когнитивной и двигательной функций, вызванные оксикодоном. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* в ходе постмаркетингового применения прегабалина наиболее частыми нежелательными явлениями при передозировке были аффективные расстройства, сонливость, спутанность сознания, депрессия, ажитация и беспокойство. При передозировке препарата (до 15 г) непредвиденных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Лечение: промывание желудка, поддерживающая терапия и при необходимостигемодиализ (см. «Способ применения и дозы», таблица).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Некоторым пациентам с сахарным диабетом в случае прибавки массы тела на фоне лечения прегабалином может потребоваться коррекция доз гипогликемических средств.

В случае развития симптомов ангионевротического отека (таких как отек лица, периоральный отек или отечность тканей верхних дыхательных путей) прием прегабалина следует прекратить.

Противоэпилептические препараты, включая прегабалин, могут повышать риск возникновения суицидальных мыслей или поведения. Поэтому пациентов, получающих эти препараты, следует тщательно наблюдать на предмет возникновения или ухудшения депрессии, появления суицидальных мыслей или поведения.

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые повышают риск случайных травм (падений) у пожилых пациентов. В ходе постмаркетингового применения прегабалина отмечались также случаи потери сознания, спутанности сознания и нарушения когнитивных функций. Поэтому до тех пор, пока пациенты не оценят возможные эффекты препарата, они должны соблюдать осторожность. Сведений о возможности отмены других противосудорожных средств после достижения контроля судорог на фоне применения прегабалина, а также целесообразности монотерапии прегабалином, недостаточно.

Имеются сообщения о развитии судорог, в т.ч. эпилептического статуса и малых припадков, на фоне применения прегабалина или сразу после окончания терапии.

При появлении в ответ на применение прегабалина таких нежелательных реакций, как нечеткость зрения или другие нарушения со стороны органа зрения, отмена препарата может способствовать исчезновению указанных симптомов.

Также были зарегистрированы случаи развития почечной недостаточности на фоне терапии прегабалином; в некоторых случаях после отмены препарата функция почек восстанавливалась.

В результате отмены прегабалина после длительной или краткосрочной терапии наблюдались следующие нежелательные явления: бессонница, головная боль, тошнота, диарея, гриппоподобный синдром, депрессия, потливость, головокружение, судороги и тревога. Сведения о частоте и выраженности проявлений синдрома отмены прегабалина в зависимости от его дозы и длительности терапии отсутствуют.

В ходе постмаркетингового применения прегабалина сообщалось о развитии хронической сердечной недостаточности у некоторых пациентов, получавших прегабалин.

Преимущественно эти реакции отмечались у пожилых пациентов, страдавших нарушениями функции сердца и получавших прегабалин по поводу нейропатии. Поэтому прегабалин должен применяться с осторожностью у данной категории пациентов.

После отмены прегабалина возможно исчезновение проявлений подобных реакций.

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций со стороны ЦНС, таких как сонливость. Это может быть связано с аддитивным эффектом на фоне одновременного применения прегабалина и других лекарственных препаратов (например антиспастических). Это обстоятельство следует учитывать при назначений прегабалина для лечения центральной нейропатической боли.

Сообщалось о случаях развития зависимости при применении прегабалина. Пациенты с лекарственной зависимостью в анамнезе нуждаются в тщательном медицинском наблюдении на предмет возникновения симптомов зависимости от прегабалина.

Отмечались случаи энцефалопатии, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могли способствовать ее развитию.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами с повышенным риском травматизма. Прегабалин может вызывать головокружение и сонливость. Пациентам не следует управлять транспортными средствами и механизмами или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не будет ясно, влияет ли данный препарат на способность к этим действиям.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг.* В блистере из ПВХ и алюминиевой фольги по 14 шт. 1 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРЕСТАРИУМ® А (PRESTARIUM® A)

Периндоприла аргинин* *400*

Les Laboratoires Servier (Франция)

СОСТАВ

Таблетки, диспергируемые в полости рта . . . . . . 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . . 2,5 мг (1,698 мг в пересчете на периндоприл)

вспомогательные вещества: ацесульфам калия — 0,1 мг; аспартам — 0,1 мг; магния стеарат — 0,2 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,2 мг; сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрат — 85%, крахмал кукурузный — 15%) — 36,9 мг

Таблетки, диспергируемые в полости рта . . . . . . 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . . . 5 мг (3,395 мг в пересчете на периндоприл)

вспомогательные вещества: ацесульфам калия — 0,2 мг; аспартам — 0,2 мг; магния стеарат — 0,4 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,4 мг; сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрат — 85%, крахмал кукурузный — 15%) — 73,8 мг

Таблетки, диспергируемые в полости рта . . . . . . 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . . 10 мг (6,79 мг в пересчете на периндоприл)

вспомогательные вещества: ацесульфам калия — 0,4 мг; аспартам — 0,4 мг; магния стеарат — 0,8 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,8 мг; сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрат — 85%, крахмал кукурузный — 15%) — 147,6 мг

табл. дисперг. в полости рта 5 мг или 10 мг, фл. п/пропилен. 30 [с доз.], пач. картон. 1

Престариум® А

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ингибирующее АПФ, гипотензивное, сосудорасширяющее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. ***Механизм действия***

Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II.

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. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система ПГ. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов препаратов данного класса (например, кашель).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующее действие в отношении АПФ *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне применения препарата отмечается снижение как сАД, так и дАД в положении лежа и стоя.

Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД, при этом периферический кровоток ускоряется без изменения ЧСС.

Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Снижение АД достигается достаточно быстро. У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахикардии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выражен-

ность антигипертензивного эффекта. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получавших периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Исследование препарата по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема препарата Престариум® А 2,5 мг у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II–III функциональный класс по классификации NYHA), статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

Цереброваскулярные заболевания

Результаты исследования ПРОГРЕСС, где оценивалось влияние активной терапии периндоприлом (монотерапия или в комбинации с индапамидом) в течение 4 лет на риск развития повторного инсульта у пациентов, имеющих цереброваскулярные заболевания в анамнезе. После вводного периода применения периндоприла третбутиламина по 2 мг (эквивалентно периндоприлу аргинину 2,5 мг) один раз в день в течение двух недель и затем по 4 мг (эквивалентно периндоприлу аргинину 5 мг) один раз в день в течение последующих двух недель, 6105 пациентов были рандомизированы на две группы: плацебо (n = 3054) и периндоприл третбутиламин по 4 мг (соответствует 5 мг периндоприла аргинина) (монотерапия) или в комбинации с индапамидом (n = 3051).

Индапамид дополнительно назначался пациентам, не имеющим прямых показаний или противопоказаний для применения диуретиков. Данная терапия назначалась дополнительно к стандартной терапии инсульта и/или артериальной гипертензии или других патологических состояний. Все рандомизированные пациенты имели в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет. Величина АД не являлась критерием включения: 2916 пациентов имели артериальную гипертензию и 3189 — нормальное АД. После 3,9 лет терапии величина АД (сАД/дАД) снизилась в среднем на 9/4 мм рт. ст. Также было показано значительное снижение риска возникновения повторного инсульта (как ишемического, так и геморрагического) порядка 28% (95% CI (17; 38), p<0,0001) по сравнению с плацебо (10,1 и 13,8%).

Дополнительно было показано значительное снижение риска:

- фатальных или приводящих к инвалидизации инсультов;
- основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в т.ч. с летальным исходом;
- деменции, связанной с инсультом;
- серьезных ухудшений когнитивных функций.

Это было отмечено как у пациентов с артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Стабильная ИБС

Показано, что на фоне приема периндоприла третбутиламина в дозе 8 мг/сут (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) у пациентов со стабильной ИБС, отмечается существенное снижение абсолютного риска осложнений, предусмотренных основным критерием эффективности (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота нефатального инфаркта миокар-

да и/или остановки сердца с последующей успешной реанимацией), на 1,9%. У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру коронарной реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2,2% по сравнению с группой плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*. При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в ЖКТ, C_{max} в плазме крови достигается через 1 час. $T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч.

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата, образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема внутрь.

Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Распределение. V_d свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, незначительная и носит дозозависимый характер.

Выведение. Периндоприлат выводится почками. $T_{1/2}$ свободной фракции составляет 3–5 ч. Эффективный $T_{1/2}$ составляет приблизительно 17 ч, равновесное состояние достигается в течение 4 сут.

Особые группы пациентов. Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и коррекция дозы препарата не требуется (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- стабильная ишемическая болезнь сердца: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу, другим ингибиторам АПФ и вспомогательным веществам (см. «Состав»), входящим в состав препарата;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ;
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2) (см. «Особые указания» и «Взаимодействие»);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

П

С осторожностью: (см. также «Особые указания» и «Взаимодействие»): двусторонний стеноз почечных артерий или наличие только одной функционирующей почки, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, гемодиализ с использованием высокопроточных мембран, десенсибилизирующая терапия, аферез ЛПНП, состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, применение у пациентов негроидной расы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность*

Престариум® А противопоказан к применению при беременности (см. «Противопоказания»).

Престариум® А не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или при ее наступлении во время применения препарата Престариум® А, следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности.

Известно, что 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).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование новорожденного для оценки состояния костей черепа и функции почек.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли периндоприл в грудное молоко. В связи с чем применение препарата Престариум® А в период кормления грудью не рекомендуется. Если применение препарата необходимо в период лактации, то грудное вскармливание необходимо отменить.

Фертильность

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия периндоприла на репродуктивную функцию у крыс обоего пола.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, по 1 табл. 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед едой.

Таблетку следует положить на язык и после того, как она распадется на поверхности языка, проглотить ее со слюной.

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. «Особые указания») и степень снижения АД на фоне проводимой терапии.

Артериальная гипертензия

Престариум® А можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с выраженной активацией системы РААС (особенно при реноваскулярной гипертензии, гипо-

волемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации хронической сердечной недостаточности или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 10 мг 1 раз в сутки.

В начале терапии препаратом Престариум® А может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Престариум® А у данной группы пациентов.

Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Престариум® А (см. «Особые указания»).

При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата Престариум® А должна составлять 2,5 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем, в случае необходимости, доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2,5 мг/сут. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 5 мг/ сут, а затем до максимальной дозы — 10 мг/сут с учетом состояния функции почек (см. табл. 1).

Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью препаратом Престариум® А в комбинации с не калийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами, рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2,5 мг 1 раз в день, утром. Через 2 нед лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг 1 раз в день при условии хорошей переносимости дозы 2,5 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например, со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, гиповолемии или приеме диуретиков, перед началом приема препарата Престариум® А, по возможности, перечисленные состояния должны быть скорректированы.

Такие показатели как величина АД, функция почек и содержание калия в плазме крови должны контролироваться как перед началом, так и в процессе терапии.

Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 2,5 мг в течение первых двух недель, затем, повышая дозу до 5 мг в течение последующих двух недель до применения индапамида.

Терапию следует начинать в любое (от двух недель до нескольких лет) время после перенесенного инсульта.

ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию препаратом Престари-

П

ум® А следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки.

Через 2 нед, при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки.

Пожилым пациентам следует начинать терапию с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 1 нед, затем — по 5 мг 1 раз в сутки в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки (см. табл. 1). Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учетом Cl креатинина.

Таблица 1

Дозировка препарата Престариум® А при почечной недостаточности

Cl креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
более или равен 60	5 мг/сут
более 30 и менее 60	2,5 мг/сут
более 15 и менее 30	2,5 мг через день
Пациенты на гемодиализе* (менее 15)	2,5 мг в день диализа

*Диализный клиренс периндоприлата — 70 мл/мин. Препарат следует принимать после проведения процедуры диализа.

Печеночная недостаточность

Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется (см. «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Возраст до 18 лет

Престариум® 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. Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в клинических исследованиях и которые наблюдались при применении периндоприла, являются: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, чрезмерное снижение АД, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, нарушение вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и астения.

Частота побочных реакций, которые были отмечены в ходе клинических исследований и/или пострегистрационного применения периндоприла, 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). Классификация показателей частоты рекомендована ВОЗ.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: нечасто* — эозинофилия; очень редко — снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. «Особые указания»).

Метаболические нарушения: нечасто* — гипогликемия (см. «Особые указания» и «Взаимодействие»), гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. «Особые указания»), гипонатриемия.

Со стороны ЦНС: часто — парестезии, головная боль, головокружение, вертиго; нечасто — нарушение сна, лабильность настроения, сонливость*, обморок*; очень редко — спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто — нарушения зрения.
Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.
Со стороны ССС: часто — чрезмерное снижение АД и связанные с этим симптомы; нечасто* — васкулит, тахикардия, ощущение сердцебиения; очень редко — нарушения сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. «Особые указания»).
Со стороны дыхательной системы: часто — кашель, одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.
Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диспепсия, диарея; нечасто — сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко — панкреатит.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит (холестатический или цитолитический) (см. «Особые указания»).
Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожная зуд, сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. «Особые указания»); очень редко — мультиформная эритема; нечасто* — фотосенсибилизация, пузырчатка, повышенное потоотделение.
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц; нечасто* — артралгия, миалгия.
Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.
Со стороны репродуктивной системы: нечасто — эректильная дисфункция.
Общие расстройства и симптомы: часто — астения; нечасто — боль в грудной клетке*, периферические отеки*, слабость*, лихорадка*, падения*.
Лабораторные показатели: редко — повышение активности печеночных трансаминаз и билирубина в сыворотке крови; нечасто* — повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.

Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях

В исследовании *EUROPA* проводилась регистрация только серьезных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 16 (0,3%) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0,2%) пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, у 3 пациентов — ангионевротический отек, у 1 пациента — внезапная остановка сердца. Частота отмены препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости, была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию*

Некоторые лекарственные препараты или препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), НПВП, гепарин, такие иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)

Алискирен. У пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции

П

почек (СКФ <60 мл/мин) возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Одновременное применение не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»)

Алискирен. У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Двойная блокада РААС

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Эстрамустин. Одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид, спиронолактон и его производное эплеренон), соли калия

Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. «Особые указания»). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития. При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

Одновременное применение, которое требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь). Применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен. Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, дозировку гипотензивных препаратов.

Калийнесберегающие диуретики. У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии перин-

доприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.
При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ, (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.
При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.
Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 до 50 мг/сут и низких доз ингибиторов АПФ:
- при терапии сердечной недостаточности II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка <40% и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.
Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек.
Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут). Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.
Одновременное применение, которое требует определенной осторожности
Гипотензивные препараты и вазодилататоры. Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными, сосудорасширяющими средствами, включая нитраты короткого и пролонгированного действия.
Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, витаглиптин). Совместное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) глиптином.
Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии. Одновременное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипер-

П

тензивного действия (см. «Особые указания»).

Симпатомиметики. Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота. При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, пациентами, получающими в/в препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о передозировке препарата ограничены.

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма — промывание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует ввести в/в 0,9% раствор натрия хлорида. При необходимости можно ввести в/в раствор катехоламинов. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма путем диализа. При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию.* При развитии нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии препаратом Престариум® А следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия. Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. «Взаимодействие» и «Побочные действия»). У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престариум® А.

Подобный подход применяется и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью

(ХСН) и нормальным или сниженным АД Престариум® А может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Престариум® А, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (Cl креатинина <60 мл/мин) начальную дозу препарата Престариум® А выбирают в зависимости от значения Cl креатинина (см. «Способ применения и дозы») и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль Cl креатинина и калия в сыворотке крови (см. «Побочные действия»).

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обусловливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови на протяжении первых нескольких недель терапии.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении диуретических средств. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы препарата Престариум® А и/или диуретика.

Гемодиализ. У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран.

Трансплантация почки. Данные о применении препарата Престариум® А у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, язы-

П

ка, голосовых складок и/или гортани (см. «Побочные действия»). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент 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 симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в т.ч. подкожное введение эпинефрина (адреналина) и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным 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. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, УЗИ или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. «Побочные действия»).

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП. В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации. Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ пациентам, получающим иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации.

Нарушение функции печени. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата (см. «Побочные действия»), пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять Престариум® А у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Престариум® А таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические различия. Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, Престариум® А менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы.

Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель. На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Применение ингибиторов АПФ у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении препаратов для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Прием препарата Престариум® А нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Гиперкалиемия. Может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием препарата Престариум® А и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. «Взаимодействие»).

П

Пациенты с сахарным диабетом. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. «Взаимодействие»).

Препараты лития. Одновременное применение препарата Престариум® А и препаратов лития не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки. Не рекомендуется одновременное назначение препарата Престариум® А и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. «Взаимодействие»).

Двойная блокада РААС. Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется.

Сочетание с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) (см. «Противопоказания» и «Взаимодействие»).

Влияние на способность управлять автотранспортом и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций. Престариум® А следует с осторожностью применять пациентам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки диспергируемые в полости рта, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.* По 30 табл. во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. 1 флакон с 30 табл. с инструкцией по медицинскому применению помещен в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРЕСТАРИУМ® А (PRESTARIUM® A)

Периндоприла аргинин* *400*

Les Laboratoires Servier (Франция)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 2,5 мг . . . . 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . . 2,5 мг (что соответствует 1,6975 мг периндоприла)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 36,29 мг; магния стеарат — 0,225 мг; мальтодекстрин — 4,5 мг; кремния диоксид коллоидный гидрофобный — 0,135 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 1,35 мг

оболочка: премикс для пленочной оболочки белого цвета *Sepifilm 37781 RBC* (глицерол (Е422а) — 4,5%; гипромеллоза (Е464) — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид — (Е171) — 14,4%) — 0,966 мг; макрогол 6000 — 0,034 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5 мг . . 1 табл.

активное вещество:

периндоприла аргинин . . . . . 5 мг (что соответствует 3,395 мг периндоприла)

табл. п.п.о. 5 мг или 10 мг, фл. п/пропилен. 30 [с доз.], пач. картон. 1
Престариум® А

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 72,58 мг; магния стеарат — 0,45 мг; мальтодекстрин — 9 мг; кремния диоксид коллоидный гидрофобный — 0,27 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2,7 мг

оболочка: премикс для пленочной оболочки светло-зеленого цвета *Sepifilm 4193* (глицерол (Е422а) — 4,5%; гипромеллоза (Е464) — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид — (Е171) — 14,328%, медный хлорофиллин (Е141(ii) — 0,072%) — 1,931 мг; макрогол 6000 — 0,069 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 10 мг. . . . . 1 табл.

активное вещество:
периндоприла аргинин . . . . 10 мг (что соответствует 6,79 мг периндоприла)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 145,16 мг; магния стеарат — 0,9 мг; мальтодекстрин — 18 мг; кремния диоксид коллоидный гидрофобный — 0,54 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 5,4 мг

оболочка: премикс для пленочной оболочки зеленого цвета *Sepifilm NT 3407* (глицерол (Е422а) — 4,5%; гипромеллоза (Е464) — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид — (Е171) — 14,11%, медный хлорофиллин (Е141(ii) — 0,29%) — 4,828 мг; макрогол 6000 — 0,172 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки по 2,5 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.
Таблетки по 5 мг: продолговатые, покрытые пленочной оболочкой, закругленные с двух сторон, светло-зеленого цвета, с насечками с двух боковых сторон и гравировкой в виде логотипа фирмы на одной из лицевых сторон.
Таблетки по 10 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, зеленого цвета, с гравировкой в виде ▽ на одной стороне и логотипа фирмы — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ингибирующее АПФ, гипотензивное, сосудорасширяющее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Механизм действия
Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II.
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. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопро-

П

вождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система ПГ. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов препаратов данного класса (например, кашля).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты препарата не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне применения препарата отмечается снижение как сАД, так и дАД в положении лежа и стоя.

Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД, при этом периферический кровоток ускоряется без изменения ЧСС.

Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Снижение АД достигается достаточно быстро. У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахикардии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного эффекта. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

У больных с хронической сердечной недостаточностью, получавших периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Исследование препарата по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема препарата Престариум® А 2,5 мг у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II–III функциональный класс по классификации NYHA), статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

Цереброваскулярные заболевания

Результаты исследования ПРОГРЕСС, где оценивалось влияние активной терапии периндоприлом (монотерапия или в комбинации с индапамидом) в течение 4 лет на риск развития повторного инсульта у пациентов, имеющих цереброваскулярные заболевания в анамнезе. После вводного периода применения периндоприла третбутиламина по 2 мг (эквивалент периндоприла аргинину 2,5 мг) 1 раз в день в течение 2 нед и затем по 4 мг (эквивалент периндоприла аргинину 5 мг) 1 раз в день в течение последующих 2 нед,

6105 пациентов были рандомизированы на две группы: плацебо (n=3054) и периндоприл третбутиламин по 4 мг (соответствует 5 мг периндоприла аргинина) (монотерапия) или в комбинации с индапамидом (n=3051). Индапамид дополнительно назначался пациентам, не имеющим прямых показаний или противопоказаний для применения диуретиков. Данная терапия назначалась дополнительно к стандартной терапии инсульта и/или артериальной гипертензии или других патологических состояний. Все рандомизированные пациенты имели в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет. Величина АД не являлась критерием включения: 2916 пациентов имели артериальную гипертензию и 3189 — нормальное АД. После 3,9 года терапии величина сАД/дАД снизилась в среднем на 9/4 мм рт. ст. Также было показано значительное снижение риска возникновения повторного инсульта (как ишемического, так и геморрагического) порядка 28% (95% CI (17; 38), p <0,0001) по сравнению с плацебо (10,1% vs 13,8%).

Дополнительно было показано значительное снижение риска:

- фатальных или приводящих к инвалидности инсультов;
- основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в т.ч. с летальным исходом;
- деменции, связанной с инсультом;
- серьезных ухудшений когнитивных функций.

Это было отмечено как у больных артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Стабильная ИБС

Показано, что на фоне приема периндоприла третбутиламина в дозе 8 мг/сут (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) у пациентов со стабильной ИБС, отмечается существенное снижение абсолютного риска осложнений, предусмотренных основным критерием эффективности (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с последующей успешной реанимацией) на 1,9%. У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру коронарной реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2,2% по сравнению с группой плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в ЖКТ, C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч. $T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч.

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата, образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема внутрь.

Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Распределение

V_d свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, незначительная и носит дозозависимый характер.

Выведение

Периндоприлат выводится почками. $T_{1/2}$ свободной фракции составляет 3–5 ч. Эффективный $T_{1/2}$ составляет

П

приблизительно 17 ч, равновесное состояние достигается в течение 4 сут.

Особые группы пациентов

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и коррекции дозы препарата не требуется (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- стабильная ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу, другим ингибиторам АПФ, вспомогательным веществам (см. «Состав»), входящим в состав препарата;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ;
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м^2) (см. «Особые указания» и «Взаимодействие»);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью (см. также «Особые указания» и «Взаимодействие»): двусторонний стеноз почечных артерий или наличие только одной функционирующей почки, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, гемодиализ с использованием высокопроточных мембран, десенсибилизирующая терапия, аферез ЛПНП, состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, применение у пациентов негроидной расы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Беременность

Престариум® А противопоказан к применению при беременности (см. «Противопоказания»).

Престариум® А не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или ее наступлении во время применения препарата Престариум® А, следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности.

Известно, что 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).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование новорожденного для оценки состояния костей черепа и функции почек.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли периндоприл в грудное молоко. В связи с чем применение препарата Престариум® А в период кормления грудью не рекомендуется.

Если применение препарата необходимо в период лактации, то грудное вскармливание необходимо отменить.

Фертильность

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия периндоприла на репродуктивную функцию у крыс обоего пола.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь.

Рекомендуется принимать 1 раз в день, утром, перед приемом пищи.

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. «Особые указания») и степень снижения АД на фоне проводимой терапии.

Артериальная гипертензия. Престариум® А можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Рекомендуемая начальная доза — 5 мг 1 раз в день, утром.

У пациентов с выраженной активностью РААС (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации хронической сердечной недостаточности или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 10 мг 1 раз в сутки.

В начале терапии препаратом Престариум® А может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Престариум® А у данной группы пациентов.

Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Престариум® А (см. «Особые указания»).

При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата Престариум® А должна составлять 2,5 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В последующем, при необходимости, доза препарата может быть увеличена. При

необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2,5 мг/сут. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 5 мг/сут, а затем до максимальной дозы — 10 мг/сут с учетом состояния функции почек (см. табл. 1).

Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью препаратом Престариум® А в комбинации с калийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2,5 мг 1 раз в день, утром. Через 2 нед лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг 1 раз в день при условии хорошей переносимости дозы 2,5 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например, со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, гиповолемии или приеме диуретиков, перед началом приема препарата Престариум® А по возможности перечисленные состояния должны быть скорректированы. Такие показатели как величина АД, функция почек и содержание калия в плазме крови должны контролироваться как перед началом, так и в процессе терапии.

Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 2,5 мг в течение первых 2 нед, затем повышая дозу до 5 мг в течение последующих 2 нед до применения индапамида.

Терапию следует начинать в любое (от 2 нед до нескольких лет) время после перенесенного инсульта.

ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки.

Через 2 нед, при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки.

Пожилым пациентам следует начинать терапию с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки в течение одной недели, затем по 5 мг 1 раз в сутки в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки (см. табл. 1). Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учетом клиренса креатинина.

Таблица 1

Дозировка препарата Престариум® А при почечной недостаточности

Cl креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
более или равен 60	5 мг/сут
более 30 и менее 60	2,5 мг/сут
более 15 и менее 30	2,5 мг через день
Пациенты на гемодиализе* менее 15	2,5 мг в день диализа

* диализный клиренс периндоприлата: 70 мл/мин. Препарат следует применять после проведения процедуры диализа.

Печеночная недостаточность

Пациентам с нарушением функции печени, коррекции дозы не требуется (см. «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Возраст до 18 лет
Престариум® 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. Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в клинических исследованиях и которые наблюдались при применении периндоприла, являются: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, чрезмерное снижение АД, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, нарушение вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и астения.

Частота побочных реакций, которые были отмечены в ходе клинических исследований и/или пострегистрационного применения периндоприла, 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). Классификация показателей частоты рекомендована ВОЗ.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто* — эозинофилия; очень редко — снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. «Особые указания»).

Метаболические нарушения: нечасто* — гипогликемия (см. «Особые указания» и «Взаимодействие»), гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. «Особые указания»), гипонатриемия.

Со стороны ЦНС: часто — парестезия, головная боль, головокружение, вертиго; нечасто — нарушения сна, лабильность настроения, сонливость*, обморок*; очень редко — спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто — нарушения зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны ССС: часто — чрезмерное снижение АД и связанные с этим симптомы; нечасто* — васкулит, тахикардия, ощущение сердцебиения; очень редко — нарушения сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. «Особые указания»).

Со стороны дыхательной системы: часто — кашель, одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диспепсия, диарея; нечасто — сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко — панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит (холестатический или цитолитический) (см. «Особые указания»).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто — кожный зуд, сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. «Особые указания»); очень редко — мультиформная эритема; нечасто* — фотосенсибилизация, пузырчатка, повышенное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц; нечасто* — артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.
Со стороны репродуктивной системы: нечасто — эректильная дисфункция.
Общие расстройства и симптомы: часто — астения; нечасто — боль в грудной клетке*, периферические отеки*, слабость*, лихорадка*, падения*.
Лабораторные показатели: редко — повышение активности печеночных трансаминаз и билирубина в сыворотке крови; нечасто* — повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.

Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях

В исследовании EUROPA проводилась регистрация только серьезных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 16 (0,3%) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0,2%) пациентов в группе плацебо.

В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, у 3 пациентов — ангионевротический отек, у 1 пациента — внезапная остановка сердца. Частота отмены препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *ЛС, вызывающие гиперкалиемию*

Некоторые лекарственные препараты или препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), НПВП, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано (см. «Противопоказания»)

Алискирен. У пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин) возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Одновременное применение не рекомендуется (см. «Особые указания»)

Алискирен. У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Двойная блокада РААС

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Эстрамустин. Одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид, спиронолактон и его производное эплеренон), соли калия

Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при наруше-

нии функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. «Особые указания»). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития. При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

Одновременное применение, которое требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь). Применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен. Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, дозировку гипотензивных препаратов.

Калийнесберегающие диуретики. У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/ или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ, (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

- при терапии сердечной недостаточности II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка <40% и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек.

П

Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут). Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Одновременное применение, которое требует определенной осторожности

Гипотензивные препараты и вазодилататоры. Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными, сосудорасширяющими средствами, включая нитраты короткого и пролонгированного действия.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, виталиптин). Совместное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) глиптином.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии. Одновременное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия (см. «Особые указания»).

Симпатомиметики. Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота. При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, пациентами, получающими в/в препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о передозировке препарата ограничены.

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса; почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или приему активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса. При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует в/в ввести 0,9% раствор натрия хлорида. При необходимости можно ввести в/в раствор катехоламинов. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма путем диализа. При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее пере-*

несших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию. При развитии нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии препаратом Престариум® А следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия. Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. «Взаимодействие» и «Побочные действия»). У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престариум® А.

Подобный подход применяется и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи в/в введения 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нормальным или сниженным АД Престариум® А может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Престариум® А, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 60 мл/мин) начальную дозу препарата Престариум® А выбирают в зависимости от значения Cl креатинина (см. «Способ применения и дозы») и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови (см. «Побочные действия»).

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обусловливает

П

повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.
Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови на протяжении первых нескольких недель терапии.
У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении диуретических средств. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы препарата Престариум® А и/или диуретика.
Гемодиализ. У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран.
Трансплантация почки. Данные о применении препарата Престариум® А у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.
Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. «Побочные действия»). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент 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 симптомов могут применяться антигистаминные средства.
Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в т.ч. п/к введение эпинефрина (адреналина) и/или обеспечение проходимости дыхательных путей.
Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.
У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным 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. При этом у пациентов отмечается боль в животе, как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, УЗИ или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность

развития ангионевротического отека кишечника (см. «Побочные действия»).

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП. В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации. Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ пациентам, получающим иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации.

Нарушение функции печени. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз 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 (см. «Побочные действия»), пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/ тромбоцитопения/анемия. На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следуют применять Престариум® А у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Престариум® А таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические различия. Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, Престариум® А менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы.

Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель. На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Применение ингибиторов АПФ у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство с

применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении препаратов для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Прием препарата Престариум® А нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Гиперкалиемия. Может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч., и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием препарата Престариум® А и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие»).

Пациенты с сахарным диабетом. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. «Взаимодействие»).

Препараты лития. Одновременное применение препарата Престариум® А и препаратов лития не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки. Не рекомендуется одновременное назначение препарата Престариум® А и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. «Взаимодействие»).

Двойная блокада РААС. Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется.

Сочетание с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) (см. «Противопоказания» и «Взаимодействие»).

Влияние на способность управлять автотранспортом и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций. Престариум®А следует с осторожностью применять пациентам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации

внимания и быстрой реакции, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.*

Таблетки по 2,5 мг, 10 мг

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Таблетки по 5 мг

По 14 и 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

При расфасовке (упаковке)/производстве на ООО «Сердикс», Россия

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.

Таблетки по 5 мг

По 14 и 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Таблетки по 10 мг

По 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: по 30 табл. во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 флакона по 30 таблеток табл. с инструкциями по медицинскому применению вложены в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

По 30 флаконов по 30 таблеток табл. в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению вложены в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРОНОРАН® (PRONORAN®)

Пирибедил* *415*

Les Laboratoires Servier (Франция)

СОСТАВ

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой ... ..1 табл.

активное вещество:

пирибедил ....50 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 5 мг; повидон — 20 мг; тальк — 130 мг

оболочка: кармеллоза натрия —0,71 мг; полисорбат 80 —0,3 мг; краситель пунцовый Понсо 4R — 3,87 мг; повидон — 6,31 мг; натрия гидрокарбонат —0,15 мг; кремния диоксид коллоидный —0,27 мг; сахароза — 57,17 мг; тальк — 50,37 мг; титана диоксид — 0,78 мг; воск пчелиный белый — 0,07 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, красного цвета. Допускается незначительная неоднородность окрашивания, степени глянцевости и наличие незначительных вкраплений.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противопаркинсоническое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Активное вещество пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровоток головного мозга, где связывается с дофаминергическими рецепторами головного мозга, проявляя высокое сродство и селективность по отношению к дофаминер-

П

табл. с контролир. высвоб. п.о. 50 мг, бл. 30, пач. картон. 1
Прономан®

гическим рецепторам типа D_2 и D_3. Механизм действия пирибедила обусловливает основные клинические свойства препарата для лечения болезни Паркинсона как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания с воздействием на все основные моторные симптомы. Пирибедил помимо воздействия на дофаминергические рецепторы проявляет активность антагониста двух основных α-адренергических рецепторов ЦНС (типа α_{2A} и α_{2C}). Синергическое действие пирибедила как антагониста α_2-рецепторов и агониста дофаминергических рецепторов головного мозга было продемонстрировано на различных моделях на животных с болезнью Паркинсона: длительное применение пирибедила приводит к развитию менее выраженной дискинезии, чем применение леводопы, со сходной эффективностью по отношению к обратимой акинезии, сопутствующей болезни Паркинсона.

В ходе фармакодинамических исследований у людей было показано возбуждение коркового электрогенеза дофаминергического типа, как при пробуждении, так и во время сна, с проявлением клинической активности по отношению к различным функциям, контролируемым дофамином, данная активность была продемонстрирована при использовании поведенческой или психометрической шкалы. Было показано, что у здоровых добровольцев пирибедил улучшает внимание и бдительность, связанные с когнитивными задачами.

Эффективность Пронорана® в качестве монотерапии или в комбинации с леводопой при лечении болезни Паркинсона изучалась в ходе трех двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (2 исследования по сравнению с плацебо и одно — по сравнению с бромокриптином). В исследованиях участвовало 1103 пациента 1–3-й стадии по шкале Хен и Яра (*Hoehn & Jahr*), 543 из которых получали Прономан®.

Показано, что Прономан® в дозировке 150–300 мг/сут эффективен при действии на все моторные симптомы с 30% улучшением по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (*UPDRS*, III часть — двигательная) в течение более 7 мес при монотерапии и 12 мес в комбинации с леводопой. Улучшение по II части шкалы *UPDRS* — активность в повседневной жизни — было оценено в тех же значениях.

При монотерапии статистически значимое соотношение пациентов, нуждающихся в экстренном лечении леводопой, получавших пирибедил (16,6%), было меньше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (40,2%).

Наличие дофаминергических рецепторов в сосудах нижних конечностей объясняет вазодилатирующее действие пирибедила (увеличивает кровоток в сосудах нижних конечностей).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Пирибедил быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ и интенсивно распределяется.

C_{max} пирибедила в плазме крови достигается через 3–6 ч после перорального приема лекарственной формы с контролируемым высвобождением. Связывание с белками плазмы — среднее (несвязанная фракция составляет 20–30%). В связи с низкой связываемостью пирибедила с белками плазмы риск лекарственного взаимодействия при применении с другими препаратами низкий.

Плазменная элиминация пирибедила носит двуфазный характер и состоит из первоначальной фазы и второй более медленной фазы, приводящей к поддержанию устойчивой концентрации пирибедила в плазме крови в течение более чем 24 ч.

В ходе комбинированного фармакокинетического анализа было показано, что $T_{1/2}$ пирибедила после в/в введения составляет в среднем 12 ч и не зависит от введенной дозы.

Пирибедил интенсивно метаболизируется в печени и выводится главным образом с мочой: 75% абсорбированного пирибедила экскретируется почками в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

- вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивных функций и нейросенсорном дефиците в процессе старения (расстройства внимания, памяти и т.д.);
- болезнь Паркинсона: монотерапия (при формах, преимущественно включающих тремор) и в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор;
- в качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромоте, возникающей вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (2-я стадия по классификации *Leriche* и *Fontaine*);
- терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к пирибедилу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- коллапс;
- острый инфаркт миокарда;
- совместный прием с нейролептиками (кроме клозапина);
- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных).

С осторожностью: в связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом сукрозоизомальтазы (редкое нарушение обмена веществ) препарат принимать не рекомендуется.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат в основном применяется у пожилых пациентов, у которых возникновение беременности маловероятно. Было показано, что у мышей пирибедил проникает через плацентарный барьер и распределяется в органах плода.

В связи с отсутствием данных препарат не должен применяться во время беременности и в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды, не разжевывая, запивая 1/2 стакана воды.

По всем показаниям, кроме болезни Паркинсона — по 50 мг (1 табл.) 1 раз в день. В более тяжелых случаях — по 50 мг 2 раза в день.

Болезнь Паркинсона: монотерапия — от 150 до 250 мг (от 3 до 5 табл.) в

день, рекомендуется разделить на 3 приема; при необходимости приема препарата в дозе 250 мг рекомендуется принять 2 табл. по 50 мг утром и днем и 1 табл. вечером; в комбинации с препаратами леводопы — 150 мг (3 табл.) в день, рекомендуется разделить на 3 приема.

При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая ее на 1 табл. (50 мг) каждые 2 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Отмеченные побочные реакции при приеме пирибедила носят дозозависимый характер и главным образом связаны с его дофаминергической активностью. Носят умеренный характер, встречаются главным образом в начале лечения и проходят после отмены препарата.

При приеме препарата могут встречаться следующие побочные реакции:

Со стороны ЖКТ: часто (≥1/100, <1/10) — незначительные желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, метеоризм), данные побочные реакции носят обратимый характер при подборе соответствующей индивидуальной дозы. Подбор дозы путем постепенного увеличения дозировки (по 50 мг каждые 2 нед до достижения рекомендованной дозы) приводит к значительному снижению проявления данных побочных эффектов.

Со стороны ЦНС: часто (≥1/100, <1/10) — могут отмечаться психические расстройства, такие как спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение или головокружение, исчезающие при отмене препарата.

Прием пирибедила сопровождается сонливостью и в крайне редких случаях может сопровождаться выраженной сонливостью в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания.

Со стороны ССС: нечасто (≥1/1000, <1/100) — гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием, или лабильностью АД.

Аллергические реакции: риск развития аллергических реакций на краситель пунцовый, входящий в состав препарата.

У пациентов с болезнью Паркинсона, получавших терапию агонистами дофамина, включая пирибедил, отмечалась склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переедание.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В связи с взаимным антагонизмом между дофаминергическими противопаркинсоническими препаратами и нейролептиками, одновременное назначение с нейролептиками (за исключением клозапина) противопоказано.

1. Пациентам с экстрапирамидным синдромом, вызванным приемом нейролептиков, следует назначать терапию антихолинергическими ЛС и не следует назначать дофаминергические противопаркинсонические ЛС (вследствие блокирования нейролептиками дофаминергических рецепторов).

2. Дофаминергические противопаркинсонические средства могут вызывать или усиливать психотические расстройства. Если требуется назначение нейролептиков пациентам с болезнью Паркинсона, получающим лечение дофаминергическими противопаркинсоническими средствами, доза последних должна постепенно снижаться до окончательной отмены (внезапная отмена дофаминергических препаратов связана с риском развития злокачественного нейролептического синдрома).

3. Противорвотные нейролептики (следует применять противорвотные препараты, не вызывающие экстрапирамидных симптомов).

В связи с взаимным антагонизмом между дофаминергическими противопаркинсоническими препаратами и тетрабеназином одновременное назначение этих препаратов не рекомендуется.

Не рекомендуется применение пирибедила совместно с алкоголем.

Следует соблюдать осторожность при назначении пирибедила с другими ЛС, обладающими седативным действием.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* рвота, что обусловлено действием на хеморецепторную триггерную зону, лабильность АД (повышение или снижение), нарушение функции ЖКТ (тошнота, рвота).

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У некоторых больных (особенно у пациентов с болезнью Паркинсона) на фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания. Данное явление наблюдается крайне редко, но тем не менее, пациенты, управляющие автомобилем и/или работающие на оборудовании, требующем высокой степени внимания, должны быть предупреждены об этом. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом.

Учитывая возраст популяции, получающей терапию пирибедилом, следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотензией или спутанностью сознания.

Пациенты и их опекуны должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства поведения (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переедание) при приеме препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом.

Краситель пунцовый, входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергической реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентам, имевшим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедилом, следует воздержаться от управления транспортными средствами и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, 50 мг.*

По 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал). По 1 блистеру с инструкцией по применению вложены в пачку картонную.

При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс» помещают по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 блистеру с инструкцией по применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Разагилин (Rasagiline*)*

Синонимы

Азилект: табл. *(Teva)* 39

РЕКОГНАН® (RECOGNAN)

Цитиколин* *628*

ГЕРОФАРМ (Россия)

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . 1 амп.

активное вещество:

цитиколина мононатриевая соль ....522,5/1045 мг

(эквивалентно 500/1000 мг цитиколина)
вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота или натрия гидроксид до pH 6,5–7,5; вода для инъекций — до 4 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нейрометаболическое, ноотропное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия — способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. В остром периоде инсульта цитиколин уменьшает объем поражения ткани головного мозга, улучшает холинергическую передачу.

При ЧМТ уменьшает длительность посттравматической комы и выраженность неврологических симптомов, кроме этого, способствует уменьшению продолжительности восстановительного периода. Цитиколин эффективен в лечении когнитивных, чувствительных и двигательных неврологических нарушении дегенеративной и сосудистой этиологии. При хронической ишемии головного мозга цитиколин эффективен в лечении таких расстройств, как ухудшение памяти, безынициативность, затруднения, возникающие при выполнении повседневных действий и самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Метаболизм.* При в/в и в/м введении цитиколин метабилизируется в печени с образованием холина и цитидина. После введения концентрация холина в плазме крови существенно повышается.

Распределение. Цитиколин в значительной степени распределяется в структурах головного мозга, с быстрым внедрением фракций холина в структурные фосфолипиды и фракции цитидина — в цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Цитиколин проникает в головной мозг и активно встраивается в клеточные, цитоплазматические и митохондриальные мембраны, образуя часть фракций структурных фосфолипидов.

Выведение. Только 15% введенной дозы цитиколина выводится из организма человека: менее 3% — почками и через кишечник и около 12% — с выдыхаемым воздухом.

В экскреции цитиколина с мочой можно выделить 2 фазы: первая фаза, длящаяся около 36 ч, в ходе которой скорость выведения быстро снижается, и вторая фаза, в ходе которой скорость экскреции снижается намного медленнее. То же самое наблюдается в выдыхаемом воздухе — скорость выведения быстро снижается приблизительно через 15 ч, а затем снижается намного медленнее.

ПОКАЗАНИЯ

- острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии);
- восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов;
- черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный периоды;
- когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- больные с ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы);
- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием достаточных клинических данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Достаточные данные по применению цитиколина у беременных женщин отсутствуют. Хотя в исследованиях на животных отрицательного влияния не выявлено, в период беременности лекарственный препарат Рекогнан® назначают только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При назначении препарата Рекогнан® в период лактации женщинам следует прекратить грудное вскармливание, поскольку данные о выделении цитиколиа с женским молоком отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в* (в виде медленной в/в инъекции (в течение 3–5 мин, в зависимости от назначенной дозы) или капельного в/в вливания со скоростью 40–60 капель/мин) или *в/м*.

В/в путь введения предпочтительнее, чем в/м. При в/м введения следует избегать повторного введения препарата в одно и то же место.

Рекомендуемый режим дозирования

Острый период ишемического инсульта и ЧМТ: 1000 мг каждые 12 ч с первых суток после постановки диагноза. Длительность лечения не менее 6 нед. Через 3–5 дней после начала лечения (если не нарушена функция глотания) возможен переход на пероральные формы препарата Рекогнан®.

Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Возможно применение пероральных форм препарата Рекогнан®.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. При назначении препарата Рекогнан® пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

Раствор в ампуле предназначен для однократного применения. Он должен быть немедленно использован после вскрытия ампулы.

Препарат совместим со всеми видами в/в изотонических растворов и растворов декстрозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Очень редко (<1/10000) (включая индивидуальные случаи)*

Аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, анафилактический шок), головная боль, головокружение, чувство жара, тремор, тошнота, рвота, диарея, галлюцинации, отеки, одышка, бессонница, возбуждение, снижение аппетита, онемение в парализованных конечностях, изменение активности печеночных ферментов.

В некоторых случаях препарат может стимулировать парасимпатическую систему, а также кратковременно изменять АД.

Если любые из указанных в описании побочных эффектов усугубляются или были замечены любые другие побочные эффекты, не указанные в описании, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Цитиколин усиливает эффекты леводопы.

Не следует назначать одновременно с ЛС, содержащими меклофеноксат.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не описаны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.* В пе-

риод лечения следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора и т.п.).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 500 мг/4 мл, 1000 мг/4 мл.*
По 4 мл в бесцветных стеклянных ампулах нейтрального стекла (гидролитический класс I) с полосой или точкой для разлома. По 5 амп. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ или из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.
1 или 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона коробочного.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РЕКОГНАН® (RECOGNAN)

Цитиколин* *628*

ГЕРОФАРМ (Россия)

СОСТАВ
Раствор для приема внутрь . . . . . 100 мл
активное вещество:
цитиколина мононатриевая соль . . . . . 10,45 г (эквивалентно 10 г цитиколина)
вспомогательные вещества: сорбитол — 20 г; глицерол — 5 г; пропиленгликоль — 1,04 г; метилпарагидроксибензоат — 0,16 г; пропилпарагидроксибензоат — 0,04 г; калия сорбат — 0,14 г; натрия цитрата дигидрат — 0,6 г; натрия сахаринат — 0,02 г; краситель азорубин (Е122) — 0,002 г; ароматизатор клубничный *FRESA S. 1487S* — 0,04 г; лимонная кислота — до pH 6; вода очищенная — до 100 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная жидкость розового цвета с характерным клубничным запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ноотропное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия — способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. В остром периоде инсульта уменьшает объем поражения ткани головного мозга, улучшает холинергическую передачу. При ЧМТ уменьшает длительность посттравматической комы и выраженность неврологических симптомов, кроме этого, способствует уменьшению продолжительности восстановительного периода.
Цитиколин эффективен в лечении когнитивных, чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии. При хронической ишемии головного мозга цитиколин эффективен в лечении таких расстройств, как ухудшение памяти, безынициативность, затруднения, возникающие при выполнении повседневных действий в самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Цитиколин хорошо абсорбируется при приеме внутрь. Абсорбция после перорального применения практически полная, а биодоступность приблизительно такая же, как и после в/в введения.
Метаболизм. Препарат метаболизируется в кишечнике и печени с обра-

зованием холина и цитидина. После приема концентрация холина в плазме крови существенно повышается.

Распределение. Цитиколин в значительной степени распределяется в структурах головного мозга, с быстрым внедрением фракций холина в структурные фосфолипиды и фракции цитидина — в цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Цитиколин проникает в головной мозг и активно встраивается в клеточные, цитоплазматические и митохондриальные мембраны, образуя часть фракции структурных фосфолипидов.

Выведение. Только 15% введенной дозы цитиколина выводится из организма человека: менее 3% — почками и через кишечник и около 12% — с выдыхаемым воздухом.

В экскреции цитиколина с мочой можно выделить 2 фазы: 1-я фаза, длящаяся около 36 ч, в ходе которой скорость выведения быстро снижается, и 2-я, в ходе которой скорость экскреции снижается намного медленнее. То же самое наблюдается в выдыхаемом воздухе — скорость выведения быстро снижается приблизительно через 15 ч. А затем снижается намного медленнее.

ПОКАЗАНИЯ

- острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии);
- восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов;
- черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный периоды;
- когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- больные с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы);
- редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы;
- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием достаточных клинических данных).

С осторожностью: информации об относительных противопоказаниях при применении препарата нет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Достаточные данные по применению цитиколина у беременных женщин отсутствуют.

Хотя в исследованиях на животных отрицательное влияние не выявлено, в период беременности лекарственный препарат Рекогнан® назначают только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При назначении препарата Рекогнан® в период лактации, женщинам следует прекратить грудное вскармливание, поскольку данные о выделении цитиколина с женским молоком отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, во время еды или между приемами пищи. Перед применением препарат можно развести в небольшом количестве воды (120 мл или 1/2 стакана).

Рекомендуемый режим дозирования. По 500–2000 мг в день (5–10 мл 1–2 раза в день или 1 пак. (1000 мг) 1–2 раза в день).

Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст. При назначении препарата Рекогнан® пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

Инструкция по использованию прилагаемой к флакону пипетки дозирующей

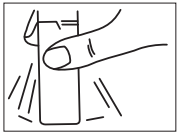
1. Поместить пипетку дозирующую во флакон (поршень пипетки полностью опущен).

2. Осторожно потянуть за поршень пипетки дозирующей, пока уровень раствора не сравняется с соответствующей отметкой на пипетке.

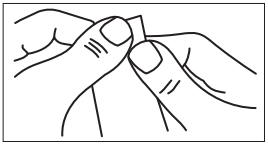
3. Перед приемом нужное количество раствора можно развести в 1/2 стакана воды (120 мл).

После каждого использования, рекомендуется промывать пипетку дозирующую водой.

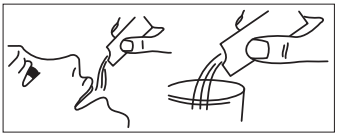
Рекомендации по применению препарата Рекогнан® в пакетиках



1. Взять пакетик препарата Рекогнан®, 1000 мг, за край и встряхнуть.



2. Оторвать край пакетика в месте, обозначенном пунктиром.



3. Содержимое пакетика выпить непосредственно после вскрытия или растворить в 1/2 стакана питьевой воды (120 мл) и выпить.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Очень редко (<1/10000) (включая индивидуальные случаи)*

Аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, анафилактический шок), головная боль, головокружение, чувство жара, тремор, тошнота, рвота, диарея, галлюцинации, отеки, одышка, бессонница, возбуждение, снижение аппетита, онемение в парализованных конечностях, изменение активности печеночных ферментов. В некоторых случаях препарат Рекогнан® может стимулировать парасимпатическую систему, а также оказывать кратковременное действие на уровень АД.

Если любые из указанных в описании побочных эффектов усугубляются или были замечены любые другие побочные эффекты, не указанные в описании, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Цитиколин усиливает эффекты леводопы. Не следует назначать одновременно с ЛС, содержащими меклофеноксат.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не описаны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. На холоде может образоваться незначительное количество кристаллов вследствие временной частичной кристаллизации консерванта. При дальнейшем хранении в рекомендуемых условиях кристаллы растворяются в течение нескольких месяцев. Наличие кристаллов не влияет на качество препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакции (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора и т.п.).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для приема внутрь, 100 мг/мл.*

Флакон. По 30 мл препарата во флаконах из прозрачного стекла (гидролитический класс III), укупоренных белыми навинчивающимися крышками из полипропилена с внутренней прокладкой из ПЭНП и контролем первого вскрытия. Флакон с пипеткой дозирующей помещают в пачку из картона коробочного.

Пакетики. По 10 мл препарата в пакетиках из многослойного комбинированного материала (ПЭТ-ПЭНП-алюминий-ПЭ). Пакетики в количестве 5 или 10 шт. помещают в пачку из картона коробочного.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ривароксабан (Rivaroxaban*)*

Синонимы

Ксарелто®: табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 282

Рисперидон (Risperidone*)*

Синонимы

Рисперидон Органика: табл. п.п.о. *(Органика)* 469

РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА (RISPERIDONE)

Рисперидон* **469**

Органика (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.

активное вещество:

рисперидон . . . . . 2/4 мг

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный — 43,3/86,6 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 0,5/1 мг; магния стеарат — 0,3/0,6 мг; стеариновая кислота — 0,6/1,2 мг; МКЦ — 43,3/86,6 мг; *Opadry II* белый (спирт поливиниловый — 2/4 мг, тальк — 0,74/1,48 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) — 1,01/2,02 мг, титана диоксид — 1,25/2,5 мг) — 5/10 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклой формы. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или белого со слабым кремоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нейролептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Рисперидон является антипсихотическим средством, оказывает также седативное, противорвотное и гипотермическое действие. Рисперидон Органика является селективным антагонистом 5-HT_2-серотониновых и дофаминовых D_2-рецепторов, связывается также с α_1-адренорецепторами и при не-

Р

табл. п.п.о. 2 мг или 4 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 2

Рисперидон Органика

сколько меньшей афинности с H_1-гистаминовыми и α_2-адренорецепторами. Не обладает тропностью к холинорецепторам. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых D_2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие — блокадой дофаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие — блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса. Снижает продуктивную симптоматику шизофрении (бред, галлюцинации), агрессивность, автоматизм. Вызывает меньшее подавление двигательной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические нейролептики (антипсихотические ЛС). Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину может уменьшать риск возникновения экстрапирамидной симптоматики и расширять терапевтическое воздействие препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении. Рисперидон Органика может вызывать дозозависимое увеличение концентрации пролактина в плазме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь рисперидон полностью всасывается (независимо от приема пищи) и C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч.

Рисперидон подвергается метаболизму изоферментом CYP2D6 с образованием 9-гидроксирисперидона, который обладает аналогичным фармакологическим действием. Рисперидон и 9-гидроксирисперидон представляют собой эффективную антипсихотическую фракцию. Дальнейший метаболизм рисперидона заключается в N-дезалкилировании. При приеме внутрь рисперидон выводится с $T_{1/2}$ около 3 ч. Установлено, что $T_{1/2}$ 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 ч. У большинства пациентов C_{ss} рисперидона наблюдается через 1 день после начала лечения. Равновесное состояние 9-гидроксирисперидона в большинстве случаев достигается через 3–4 дня после начала лечения. Концентрация рисперидона в плазме пропорциональна дозе препарата (в пределах терапевтических доз). Рисперидон быстро распределяется в организме. V_d составляет 1–2 л/кг. В плазме рисперидон связан с альбумином и кислым α_1-гликопротеином.

Фракция рисперидона и 9-гидроксирисперидона, которая связана белками плазмы, составляет 88 и 77% соответственно. Выводится почками — 70% (из них 35–45% — в виде фармакологически активной фракции) и 14% — с желчью. Остальное количество составляют неактивные метаболиты.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. У пожилых пациентов, а также у пациентов с почечной недостаточностью концентра-

ция препарата в плазме увеличивается, а $T_{1/2}$ возрастает. Концентрация рисперидона в плазме у пациентов с печеночной недостаточностью не изменяется.

ПОКАЗАНИЯ

- шизофрения (острая и хроническая) и другие психотические состояния с продуктивной и/или негативной симптоматикой;
- злоупотребление ЛС или лекарственная зависимость;
- в качестве вспомогательной терапии: при лечении маний при биполярных расстройствах, расстройств поведения у подростков с 15 лет и взрослых пациентов со сниженным интеллектуальным уровнем или задержкой умственного развития, в случаях, если деструктивное поведение (агрессивность, импульсивность, аутоагрессия) является ведущим в клинической картине болезни.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст младше 15 лет (из-за отсутствия сведений по использованию для лечения шизофрении у детей младше 15 лет);
- период лактации.

С осторожностью: заболевания ССС (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы); обезвоживание и гиповолемия; нарушения мозгового кровообращения; болезнь Паркинсона; судороги (в т.ч. в анамнезе); тяжелая почечная или печеночная недостаточность (см. «способ применения и дозы»); злоупотребление ЛС или лекарственная зависимость (см. «способ применения и дозы»); состояния, предрасполагающие к развитию тахикардии типа «пируэт» (брадикардия, нарушение электролитного баланса, сопутствующий прием ЛС, удлиняющих интервал QT); опухоль мозга; кишечная непроходимость; случаи острой передозировки лекарств; синдром Рейе (противорвотный эффект Рисперидона Органика может маскировать симптомы этих состояний).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность Рисперидона Органика у беременных не изучалась. Во время беременности препарат применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Поскольку Рисперидон Органика и 9-гидроксирисперидон проникают в грудное молоко, женщинам, применяющим препарат, не следует кормить грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь.

Шизофрения

Взрослые и дети старше 15 лет. Рисперидон Органика может назначаться 1 или 2 раза в сутки. Начальная доза — 2 мг/сут. На второй день дозу следует увеличить до 4 мг/сут. С этого момента дозу можно либо сохранить на прежнем уровне, либо при необходимости скорректировать индивидуально. Обычно оптимальной дозой является 4–6 мг/сут. В ряде случаев может быть оправдано более медленное повышение дозы и более низкие начальная и поддерживающая дозы. Дозы выше 10 мг/сут не показали более высокой эффективности по сравнению с меньшими дозами, но могут вызвать появление экстрапирамидных симптомов. В связи с тем, что безопасность доз выше 16 мг/сут не изучалась, дозы выше этого уровня применять нельзя.

Злоупотребление ЛС или лекарственная зависимость

Рекомендуемая суточная доза препарата — 2–4 мг.

Мании при биполярных расстройствах

Рекомендованная начальная доза препарата — 2 мг в день в 1 прием. При необходимости эта доза может

быть повышена на 2 мг в день, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 2–6 мг/сут.

Длительный прием Рисперидона Органика у подростков должен проводиться под постоянным контролем врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота возникновения нежелательных реакций классифицировалась следующим образом: очень часто (>10%); часто (>1% и <10%); нечасто (>0,1% и <1%); редко (>0,01% и <0,1%); очень редко (<0,01%).

Инфекции: очень часто — инфекции мочевыводящих путей у пожилых пациентов с деменцией; часто — назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, инфекции мочевыводящих путей, у пожилых пациентов с деменцией — пневмония, флегмона, ринит, гриппоподобные заболевания; нечасто — инфекции уха, вирусные инфекции, фарингит, тонзиллит, бронхит, инфекции глаз, локализованные инфекции, цистит, онихомикоз, акродерматит, бронхопневмония, инфекции дыхательных путей, трахеобронхит.

Со стороны ЦНС: очень часто — головная боль, бессонница, паркинсонизм, включая экстрапирамидные симптомы (тремор, ригидность, гиперсаливация, брадикинезия, акатизия, острая дистония); часто — головокружение, сонливость, неясность зрения; нечасто — снижение способности к концентрации внимания, повышенная утомляемость; очень редко — мания или гипомания, ажитация, тревожность, инсульт у пожилых больных с предрасполагающими факторами. У больных шизофренией нечасто — гиперволемия (либо из-за полидипсии, либо из-за синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона), поздняя дискинезия (непроизвольные ритмические сокращения преимущественно мышц языка и/или лица); редко — злокачественный нейролептический синдром (гипертермия, мышечная ригидность, нестабильность автономных функций (профузное потоотделение, тахикардия и другие нарушения ритма сердца, колебания АД, бледность кожи, одышка, нарушение мочеиспускания), нарушение сознания и повышение активности КФК), нейролептический злокачественный синдром нарушения терморегуляции; эпилептические припадки (данные о частоте отсутствуют).

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота или рвота, диспепсия, сухость слизистой оболочки рта, запор, боль в животе; нечасто — повышение активности печеночных трансаминаз, гипо- или гиперсаливация, анорексия и/или усиление аппетита, повышение или снижение массы тела.

Со стороны ССС: часто — рефлекторная тахикардия; нечасто — ортостатическая гипотензия или повышение АД; очень редко — фибрилляция предсердий.

Респираторные, торакальные нарушения и нарушения со стороны средостения: часто — заложенность носа, одышка, носовое кровотечение, заложенность пазух носа, у пожилых пациентов с деменцией — кашель, ринорея; нечасто — свистящее дыхание, аспирационная пневмония, дисфония, продуктивный кашель, закупорка дыхательных путей, влажные хрипы, нарушение дыхания, отек носа, гипервентиляция; очень редко — синдром апноэ во сне.

Со стороны органов кроветворения: часто — анемия; нечасто — гранулоцитопения; очень редко — тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: нечасто — гиперчувствительность; очень редко — анафилактический шок.

Со стороны эндокринной системы: нечасто — галакторея, нарушение

РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА

антипсихотическое средство (нейролептик)

Купирование острых приступов
и длительная поддерживающая терапия:

- **острой, хронической шизофрении и других психотических расстройств;**

Вспомогательная терапия:

- **поведенческих расстройств у подростков с 15 лет и взрослых пациентов** *(со сниженным интеллектуальным уровнем или задержкой умственного развития, в случаях преобладания деструктивного поведения в клинической картине болезни);*
- **в качестве стабилизатора настроения при лечении маний, в случаях биполярных расстройств.**

Идеальное соотношение – эффективность переносимость качество цена

ОРГАНИКА
Вместе к исцелению!
www.organica-nk.ru

г. Новокузнецк, Кузнецкое шоссе 3,
тел. (3843) 37-46-40, факс 37-24-96,
e-mail: inform@organica.su

Применение рисперидона в составе комбинированной терапии затяжных резистентных обсессивно-фобических расстройств

Ястребов Д.В., к.м.н., ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России

Затяжные обсессивно-фобические расстройства (ОФР) трудно поддаются выявлению, диагностической квалификации и лечению. Однако пристальное клиническое внимание к ним недостаточно. Дальнейшее изучение позволит расширить понимание их взаимоотношений с сопутствующими расстройствами и оптимизировать подходы к терапии. Предпринятое нами исследование показало, что рисперидон (АО «Органика») в дозе 2 мг/сут в комбинации с антидепрессантами СИОЗС является эффективным препаратом для лечения большинства затяжных ОФР, приводя к улучшению у 73% пациентов и направленно воздействуя на весь спектр нарушений уже в первые 2–4 недели терапии.

Неконтролируемое исследование эффективности атипичного антипсихотического препарата Рисперидон Органика в составе комбинированной терапии проведено в отделе терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России на клинической базе ПКБ №12 Москвы.

Включено 30 пациентов от 18 лет с резистентными к одному и более курсам монотерапии СИОЗС затяжными ОФР, коморбидными с личностной патологией или с шизотипным расстройством.

Критерии исключения: галлюцинаторно-бредовые нарушения, хронический алкоголизм и наркомания; сопутствующие органические заболевания ЦНС и тяжелая соматическая патология, тяжелые аллергические реакции в анамнезе.

Рисперидон назначался в фиксированной дозе 2 мг/сут в дополнение к уже проводимой антидепрессивной терапии. Длительность лечения составила 12 нед.

Пролечено 30 амбулаторных пациентов (17 женщин, 13 мужчин; средний возраст – 29 лет).

Критерием эффективности было достижение показателей «улучшение» или «выраженное улучшение» по Шкале общего клинического впечатления (ОКВ/*CGI*). Регистрировались возникшие при лечении нежелательные явления.

За время терапии разделы «тяжесть состояния» и «улучшение» шкалы ОКВ показали заметную динамику в виде улучшения; отличия достигли уровня статистической значимости уже с 14-го и 28-го дней терапии соответственно. Клинически улучшение проявилось в выраженном снижении тревоги в первые 3 нед лечения, что позволяет оценить эффект рисперидона как достаточный для его применения без анксиолитиков.

У 73,3% больных зарегистрирован положительный ответ на терапию, у 13,3% – незначительный; еще у 13,3% улучшение не отмечено.

Выраженность нежелательных явлений (11 наблюдений: акатизия, седация, сухость во рту, головная боль) в большинстве случаев была клинически незначимой, а сами они редуцировались в первую неделю терапии.

Результаты исследования показали, что рисперидон при комбинированном применении с СИОЗС высокоэффективен для лечения резистентных ОФР. Его назначение в дозе 2 мг/сут позволяет добиться быстрого и равномерного терапевтического воздействия.

Полная версия статьи опубликована в Российском психиатрическом журнале (2015.- №5.-С.92–100) и на сайте *www.organica-nk.ru*

На правах рекламы

менструального цикла, аменорея, увеличение массы тела; редко — гинекомастия; очень редко — гипергликемия и обострение существовавшего ранее сахарного диабета, нарушение секреции АДГ.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — недержание мочи; нечасто — боль при мочеиспускании; очень редко — задержка мочевыделения.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто — отсутствие эякуляции; нечасто — нарушение менструаций, аменорея, гинекомастия, выделения из влагалища, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, увеличение груди, сексуальная дисфункция, ретроградная эякуляция; очень редко — приапизм.

Аллергические реакции: часто — ринит, сыпь; нечасто — ангионевротический отек, фотосенсибилизация.

Со стороны кожных покровов: нечасто — сухость кожи, гиперпигментация, зуд, себорея.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боли в спине, артралгия, боли в конечностях, у пожилых пациентов с деменцией — нарушения походки, опухание суставов; нечасто — мышечные боли в груди, скованность в суставах, мышечная слабость, рабдомиолиз.

Общие нарушения: часто — усталость, астения, лихорадка, боли в области грудной клетки, у пожилых пациентов с деменцией — периферический отек, нарушение походки; нечасто — жажда, гриппоподобное состояние, отеки, плохое самочувствие, отек лица, общий отек, озноб, похолодание конечностей, синдром отмены; очень редко — гипотермия.

Нарушения лабораторных и инструментальных показателей: часто — увеличение активности КФК, учащение сердечного ритма, у пожилых пациентов с деменцией — повышение температуры тела; нечасто — увеличение активности АЛТ, нарушение ЭКГ, увеличение количества эозинофилов в крови, увеличение активности АСТ, увеличение количества лейкоцитов в крови, увеличение уровня глюкозы в крови, уменьшение концентрации гемоглобина, уменьшение гематокрита, уменьшение температуры тела, снижение АД; очень редко — удлинение интервала QT на ЭКГ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. С учетом того что Рисперидон Органика оказывает действие в первую очередь на ЦНС, его следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами центрального действия и сочетать с алкоголем.

Рисперидон Органика уменьшает эффективность леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов.

Клозапин снижает клиренс Рисперидона Органика.

При использовании карбамазепина отмечалось снижение концентрации активной антипсихотической фракции Рисперидона Органика в плазме (аналогичные эффекты могут наблюдаться при применении других индукторов микросомальных ферментов печени).

Производные фенотиазина, трициклические антидепрессанты и некоторые бета-адреноблокаторы могут повышать концентрации Рисперидона Органика в плазме, однако это не влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции.

Флуоксетин может повышать концентрацию Рисперидона Органика в плазме, однако в меньшей степени — концентрацию активной антипсихотической фракции, поэтому дозы Рисперидона Органика следует корректировать.

При применении Рисперидона Органика вместе с другими препаратами, в высокой степени связывающимися с белками плазмы, клинически значи-

мого вытеснения какого-либо препарата из белковой фракции плазмы не наблюдается.

Гипотензивные ЛС усиливают выраженность снижения АД на фоне Рисперидона Органика.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В случае передозировки должна быть рассмотрена возможность передозировки в результате взаимодействия с другими препаратами.

Симптомы: сонливость, седативный эффект, угнетение сознания, тахикардия, снижение АД, экстрапирамидные расстройства, в редких случаях — удлинение интервала QT.

Лечение: необходимо обеспечить свободную проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватной вентиляции и оксигенации, промывание желудка (после интубации, если больной без сознания) и назначение активированного угля в сочетании со слабительными средствами. Симптоматическая терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций организма. Для своевременного диагностирования возможных нарушений ритма сердца необходимо как можно быстрее начать мониторирование ЭКГ. Тщательное медицинское наблюдение и мониторирование ЭКГ проводят до полного исчезновения симптомов интоксикации. Специфический антидот отсутствует. Снижение АД и коллапс следует устранять в/в инфузиями жидкости и/или симпатомиметическими препаратами. В случае развития острых экстрапирамидных симптомов следует назначить м-холиноблокаторы (тригексифенидил).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами. При шизофрении, в начале лечения Рисперидоном Органика, рекомендуется постепенно отменить предыдущую терапию, если это клинически оправдано. Если пациенты переводятся с терапии депо-формами антипсихотических препаратов, то прием Рисперидона Органика рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость продолжения терапии противопаркинсоническими ЛС. В связи с α-адреноблокирующим действием Рисперидона Органика может возникать ортостатическая гипотензия, особенно в период начального подбора дозы. При снижении АД следует рассмотреть вопрос о снижении дозы. У пациентов с заболеваниями ССС, а также при обезвоживании, гиповолемии или цереброваскулярных нарушениях дозу следует увеличивать постепенно, согласно рекомендациям. Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска для развития поздней дискинезии. В случае возникновения признаков и симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть вопрос об отмене всех антипсихотических препаратов.

Назначение антипсихотических препаратов, включая Рисперидон Органика, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви должно проводиться с осторожностью, т.к. у обеих групп пациентов увеличена чувствительность к антипсихотическим препаратам (включая притупление болевой чувствительности, спутанность сознания, постуральную нестабильность с частыми падениями и экстрапирамидные симптомы), а также повышен риск возникновения злокачественного нейролептического синдрома, характеризующегося гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью автономных функций, нарушениями сознания и повышением активности КФК (также может наблюдаться миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность), в этих случаях необходимо отменить все антипсихотические ЛС, включая Рисперидон Органика.

При отмене карбамазепина и других индукторов печеночных ферментов доза Рисперидона Органика должна быть снижена.

У пожилых пациентов с деменцией при лечении атипичными антипсихотическими средствами, включая Рисперидон, наблюдается повышенная смертность по сравнению с плацебо. При применении Рисперидона для данной популяции частота смертельных случаев составила 4% для пациентов, принимающих Рисперидон, по сравнению с 3,1% для плацебо. Средний возраст умерших пациентов составляет 86 лет (диапазон 67–100 лет). У пожилых пациентов с деменцией, принимающих пероральные формы Рисперидона, наблюдалась повышенная смертность у пациентов, принимавших фуросемид и Рисперидон (7,3%, средний возраст 89 лет, диапазон 75–97 лет) по сравнению с группой, принимавшей только Рисперидон (4,1%, средний возраст 84 года, диапазон 75–96 лет) и группой, принимавшей только фуросемид (3,1%, средний возраст 80 лет, диапазон 67–90 лет). Не установлено патофизиологических механизмов, объясняющих данное наблюдение. Тем не менее, следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата в таких случаях. Не обнаружено увеличения смертности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики вместе с Рисперидоном. Независимо от лечения, дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться у пожилых пациентов с деменцией.

При лечении препаратом наблюдались гипергликемия, сахарный диабет или обострение уже имеющегося сахарного диабета. Установление взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и нарушениями обмена глюкозы осложнено повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией и распространенностью сахарного диабета в общей популяции. Учитывая эти факторы, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических препаратов и развитием побочных действий, связанных с гипергликемией, не полностью установлена. У всех пациентов необходимо проводить клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии и сахарного диабета.

При лечении Рисперидоном наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить контроль массы тела пациентов при терапии препаратом Рисперидон. Следует соблюдать осторожность при назначении Рисперидона Органика пациентам с сердечными аритмиями в анамнезе, пациентам с врожденным удлинением интервала QT и при совместном применении с препаратами, увеличивающими интервал QT. Известна способность типичных нейролептиков снижать порог судорожной готовности. Следует с осторожностью назначать Рисперидон Органика пациентам с эпилепсией. Терапия мощным антагонистом D_2-рецепторов Рисперидоном Органика может приводить к развитию опухолей гипофиза, гиперпролактинемии и галактореи.

Применение антипсихотических препаратов может вызвать дисфагию и нарушение моторики пищевода. Рисперидон Органика и другие антипсихотические средства нужно применять с осторожностью у больных с деменцией Альцгеймера, имеющих повышенный риск аспирационной пневмонии. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от переедания в связи с возможностью увеличения массы тела.

Во время лечения необходимо воздержаться от приема алкоголя.

Рекомендуется постепенная отмена препарата, т.к. после резкого прекращения лечения высокими дозами

нейролептиков возможно развитие синдрома отмены (рвота, тошнота, повышенное потоотделение, бессонница).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.* Во время лечения необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг или 4 мг.* По 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РОЗИСТАРК® (ROZISTARK)

Розувастатин*. 491

BELUPO d.d. (Республика Хорватия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.

активное вещество:

розувастатин . . . . . 10 мг / 20 мг / 40 мг

(в виде розувастатина кальция — 10,4; 20,8 или 41,6 мг соответственно)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 89,64/179,28/229,645 мг; МКЦ — 42,685/85,37/109,355 мг; кросповидон — 6/12/16 мг; магния стеарат — 1,275/2,55/3,4 мг

оболочка пленочная: лактозы моногидрат — 1,8/3,6/4,8 мг; гипромеллоза — 1,26/2,52/3,36 мг; титана диоксид — 1,0778/2,1555/2,874 мг; триацетин — 0,36/0,72/0,96 мг; хинолин желтый — 0,0022/0,0045/0,006 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг:* круглые, двояковыпуклые, от светло-желтого до желтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «15» на другой стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг: круглые, двояковыпуклые, от светло-желтого до желтого цвета, с гравировкой «20» на одной стороне и «15» на другой стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг: круглые, двояковыпуклые, от светло-желтого до желтого цвета, с гравировкой «40» на одной стороне и «15» на другой стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гиполипидемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия.* Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, которая является предшественником холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенное содержание ХС-ЛПНП, общего ХС и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/ АпоА-I.

табл. п.п.о. 20 мг, бл. 14, пач. картон. 1
Розистарк®

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом, через 2 нед лечения достигает 90% от максимального возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается через 4 нед лечения и поддерживается при дальнейшем регулярном приеме препарата.

Клиническая эффективность. Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии, вне зависимости от их расовой принадлежности, пола или возраста, а также при лечении пациентов с сахарным диабетом и наследственной формой семейной гиперхолестеринемии.

Розувастатин эффективен у пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП — около 4,8 ммоль/л). У 80% таких пациентов, получавших 10 мг розувастатина, концентрация достигает целевых значений уровня ХС-ЛПНП, установленных Европейским сообществом по исследованию атеросклероза — менее 3 ммоль/л. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля.

В результате титрования доз до суточной дозы 40 мг (12 нед терапии) отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л, соответствующая целевым нормам руководства Европейского сообщества по исследованию атеросклероза.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22%. У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, принимавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз в сутки в течение 6 нед, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой (более 1 г/сут) в отношении содержания ХС-ЛПВП. У пациентов с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале — менее 10%), со средней концентрацией ХС-ЛПНП 4 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом, который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» сонных артерий (ТКИМ), розувастатин в дозе 40 мг/сут значительно замедлял скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием –0,0145 мм/год (95% доверительный интервал (CI): от –0,0196 до –0,0093; p <0,001).

Исследование проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для кото-

рых доза 40 мг не является рекомендованной. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования по применению статинов для первичной профилактики показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений со снижением относительного риска на 44%.

Эффективность терапии была отмечена через 6 мес применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48% комбинированного критерия, включающего смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт и инфаркт миокарда, уменьшение на 54% возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда и на 48% — фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20% в группе розувастатина. Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был схож с профилем безопасности в группе плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция и распределение*

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Метаболизм

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП. V_d розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10%). Розувастатин является достаточно непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин, который на 50% менее активен, чем розувастатин, и лактоновые метаболиты, которые являются фармакологически неактивными. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитом.

Выведение

Примерно 90% от принимаемой дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин), оставшаяся часть выводится почками. $T_{1/2}$ составляет примерно 19 ч, не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации — 21,7%). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик ХС, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Изменений фармакокинетических параметров при приеме препарата несколько раз в сутки не отмечается.

Особые группы

Возраст и пол. Не оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетические параметры розувастатина.

Этнические группы. Сравнительные исследования фармакокинетики показали приблизительно двукратное

увеличение среднего значения AUC и T_{max} препарата в плазме крови у пациентов монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с показателями у представителей европеоидной расы. У индусов было отмечено повышение среднего значения AUC и T_{max} примерно в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимые различия в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной расы.

Почечная недостаточность. У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности плазменная концентрация розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность. У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности с 7 баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина. Однако у 2 пациентов с 8 и 9 баллами по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение $T_{1/2}$ примерно в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. Розистарк®, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующих в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза соответственно по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по Фредриксону) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт, артериальная реваскуляризация) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких, как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего развития ишемической болезни сердца).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Для таблеток 10 и 20 мг*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности сывороточных трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина <30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- предрасположенность к развитию миотоксических осложнений;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детородный возраст у женщин, не применяющих надежные средства контрацепции;
- повышение концентрации КФК в крови более чем в 5 раз по сравнению с ВГН;
- совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Для таблеток 40 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности сывороточных трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- почечная недостаточность средней степени тяжести (Cl креатинина <60 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- одновременный прием фибратов;
- беременность и период грудного вскармливания;
- женщины детородного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции;
- повышение концентрации КФК в крови более чем в 5 раз по сравнению с ВГН;
- совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз;
- пациенты монголоидной расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: для таблеток 10 и 20 мг — наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз; личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия;

расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременный прием фибратов; одновременное применение с колхицином и эзетимибом; *для таблеток 40 мг* — почечная недостаточность средней степени тяжести (Cl креатинина >60 мл/мин); возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; одновременное применение с колхицином и эзетимибом.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Данные о применении препарата у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Розистарк® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные и адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза ХС имеют большое значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае диагностирования беременности в процессе терапии прием препарата следует немедленно прекратить.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат можно применять в любое время суток независимо от приема пищи.

Перед началом лечения пациенту следует начать соблюдать диету с применением продуктов с низким содержанием ХС, которую необходимо продолжать и во время всего периода лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально, в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов.

При необходимости приема препарата в дозе 5 мг возможно применение препарата розувастатин в другой лекарственной форме или дозировке, например таблетки по 5 мг или таблетки по 10 мг с риской (таблетку 10 мг следует разделить на две части по риске). Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровень ХС у каждого конкретного пациента и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 нед доза может быть увеличена.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг (см. «Побочные действия»), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4 нед терапии, может проводиться только под наблюдением врача у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут желаемый результат терапии (см. «Особые указа-

ния»). При назначении дозы 40 мг рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу.

После 2–4 нед терапии и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости дозу следует скорректировать.

Дозу препарата следует корректировать при необходимости его совместного применения с ЛС, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата должна составлять 5 мг 1 раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения ЛС, взаимодействующих с розувастатином (см. «Взаимодействие», таблица 1).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. Не требуется коррекция дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью. Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелой формой почечной недостаточности (Cl креатинина <30 мл/мин) применение препарата противопоказано. Препарат в дозе 40 мг противопоказан пациентам с умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина 30–60 мл/мин). Пациентам с умеренным нарушением функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Препарат противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. «Противопоказания»).

Этнические группы. У пациентов монголоидной расы возможно повышение системной концентрации розувастатина. Следует учитывать этот факт при назначении препарата данным группам пациентов. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано (см. «Противопоказания»).

Генетический полиморфизм. У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 C.521TT и ABCG2 C.421CC. Для пациентов – носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розистарк® составляет 20 мг 1 раз в сутки (см. «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с предрасположенностью к миопатии составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано.

Сопутствующая терапия. Розувастатин связывается с различными транспортными белками, в частности с OATP1B1 и BCRP. При совместном применении препарата Розистарк® с ЛС (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз (см. «Особые указания» и «Взаимодействие»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Ро-

зистарк®. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розистарк® и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. «Взаимодействие).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты, связанные с приемом препарата Розистарк®, обычно умеренно выраженные и проходят самостоятельно. Частота возникновения побочных эффектов носит в основном дозозависимый характер, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Для обозначения частоты побочных эффектов используется следующая классификация: часто (>1/100 и <1/10); нечасто (>1/1000 и <1/100); редко (>1/10000 и <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Со стороны кожных покровов: нечасто — кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны пищеварительного тракта: часто — запор, тошнота, боль в животе; редко — панкреатит.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение; очень редко — полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны иммунной системы: редко — повышенная чувствительность, включая ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто — сахарный диабет типа 2.

Прочие: часто — астенический синдром; неуточненной частоты — периферические отеки.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит), рабдомиолиз; неуточненной частоты — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Действие на скелетные мышцы, вызывающее миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях — рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг. Дозозависимое повышение активности КФК выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. В случае повышения активности КФК более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, терапия должна быть приостановлена (см. «Особые указания»).

Со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 и 20 мг, и примерно у 3% пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг.

Незначительное изменение количества белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня +), наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек. Очень редко — гематурия, микрогематурия.

Со стороны печени: при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев это повышение незначительно, бессимптомно и временно.

Лабораторные показатели: при применении розувастатина наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активно-

сти ГГТ, ЩФ, нарушение функции щитовидной железы.

Со стороны системы кроветворения: неуточненной частоты — тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: неуточненной частоты — кашель, одышка.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: неуточненной частоты — гинекомастия.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция.

При длительном применении розувастатина сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние применения других препаратов на розувастатин*

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1, «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилась в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. «Противопоказания»). Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Одновременное применение препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Эзетимиб: при одновременном применении розувастатина и эзетимиба не наблюдаются изменения AUC или C_{max} обоих препаратов. Однако нельзя исключить риск возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина (см. «Особые указания»). На основании данных исследования специфических взаимодействий, не ожидается фармакокинетически значимое взаимодействие с фенофибратом, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липиднижающих дозах (1 г/сут и более) при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно в связи с тем, что они могут вызвать миопатию и при применении в качестве монотерапии. Одновременный прием 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан (см. «Особые указания» и «Противопоказания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими липидоснижающими средствами в дозе более 1 г/сут начальная доза препарата Розистарк® не должна превышать 5 мг.

Ингибиторы протеазы ВИЧ: несмотря на то что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 20 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых

добровольцев выявлено повышение в 2 раза AUC_{0-24} и в 5 раз C_{max} розувастатина. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Антациды: одновременный прием розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Это действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучалась.

Эритромицин: одновременный прием розувастатина и эритромицина может привести к уменьшению AUC_{0-t} розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина — на 30%. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Изоферменты цитохрома Р450: результаты проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих изоферментов. Не было выявлено клинически значимое взаимодействие между розувастатином и флуконазолом (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитор изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Одновременное применение розувастатина и итраконазола (ингибитор изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически значимо).

Колхицин: случаи миопатии, включая рабдомиолиз, были зарегистрированы при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая розувастатин, и колхицин.

Влияние розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К: как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно непрямые антикоагулянты (например варфарин или другие кумариновые антикоагулянты) может привести к увеличению ПВ (МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия: одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов может привести к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, поэтому нельзя исключать аналогичное действие при применении данного сочетания. Однако такая комбинация препаратов широко использовалась в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие ЛС: не ожидается клинически значимое взаимодействие при одновременном применении розувастатина и дигоксина.

Взаимодействие с ЛС, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)

Дозу препарата Розистарк® следует корректировать при необходимости его совместного применения с ЛС, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розистарк®

должна составлять 5 мг 1 раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розистарк® так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения ЛС, взаимодействующих с розувастатином. Например максимальная суточная доза препарата Розистарк® при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавирром/атазанавиром — 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1

Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) — результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин, 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 мес	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир, 300 мг/ритонавир, 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Лопинавир, 400 мг/ ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Гемфиброзил, 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг, 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир, 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир, 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон, 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол, 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Ззетимиб, 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир, 700 мг/ритонавир, 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар, 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин, 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат, 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин, 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол, 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол, 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин, 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин, 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Специфического лечения при передозировке розувастатина не существует. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение и поддерживающие функции жизненно важных органов и систем мероприятия. Следует контролировать функцию печени и активность КФК. Гемодиализ в данном случае, вероятно, малоэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Почечные эффекты*. Протеинурия, преимущественно канальциевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме высоких доз розувастатина, в осо-

бенности 40 мг, которая в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. У таких пациентов во время лечения препаратом Розистарк® рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Со стороны опорно-двигательного аппарата. При применении препарата Розистарк® во всех дозировках, и в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявилась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз.

Определение активности КФК. Исследование не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации результатов. Если исходный уровень КФК существенно повышен (более чем в 5 раз выше ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторное измерение подтверждает исходный уровень КФК (в 5 раз выше по сравнению с ВГН).

До начала терапии. Розистарк®, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза.

У таких пациентов следует оценивать соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса лечения.

Во время терапии. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если активность КФК более чем в 5 раз превысила ВГН или симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если активность КФК в 5 раз меньше ВГН. Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розистарк® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при применении розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому

одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г/сут).

Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов (см. «Взаимодействие» и «Побочные действия»). Через 2–4 нед после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розистарк® необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

Не следует назначать препарат пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию, или возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, судороги, эндокринные нарушения, водно-электролитные нарушения) (см. «Противопоказания», *«С осторожностью»*).

Печень. Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Розистарк® следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим заболевания печени в анамнезе. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 мес после начала терапии. Если активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН, следует прекратить прием препарата Розистарк® или уменьшить дозу препарата (см. «Способ применения и дозы»).

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения розувастатином.

Этнические группы. В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина у пациентов китайского и японского происхождения по сравнению с показателями, полученными у пациентов — представителей европеоидной расы (см. «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Лактоза. Не следует применять препарат у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Интерстициальное заболевание легких. При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, сухой кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет типа 2. У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л применение розувастатина приводит к повышенному риску развития сахарного диабета типа 2.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами. Исследования по изучению влияния розувастатина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. На основании фармакодинамических свойств препарата можно предположить, что розувастатин не должен оказывать такого воздействии, однако необходимо учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг.*

10 мг: По 14 табл., покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 1, 2 или 4 бл. помещают в картонную пачку.

20 мг и 40 мг: По 7 табл., покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 2, 4 или 8 бл. помещают в картонную пачку.

10 мг, 20 мг и 40 мг: По 10 табл., покрытых пленочной оболочкой, в ПА/Ал/ПВХ блистере; 3 бл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Розувастатин (Rosuvastatin*)*

Синонимы

Розистарк®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)* 478
Розувастатин-СЗ: табл. п.п.о. *(Северная звезда)* 491
Розулип®: табл. п.п.о. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 503
Роксера®: табл. п.п.о. *(KRKA)* 512
Тевастор®: табл. п.п.о. *(Teva)* 555

РОЗУВАСТАТИН-СЗ (ROSUVASTATIN-SZ)

Розувастатин* *491*

ЗАО «Северная звезда» (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой ..... 1 табл.

активное вещество:

розувастатин (в виде розувастатина кальция) ..... 5 мг / 10 мг / 20 мг / 40 мг

вспомогательные вещества

ядро: лактозы моногидрат (сахар молочный) — 32,9/44,3/67,6/

табл. п.п.о. 10 мг или 20 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Розувастатин-СЗ

55,2 мг; кальция гидрофосфата дигидрат — 5/10/20/40 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) — 3/6/9/13 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) — 3/4/6,6/8,3 мг; натрия стеарилфумарат — 0,8/1,2/2/2,5 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 0,3/0,5/0,8/1 мг; МКЦ — 30/44/74/90 мг

оболочка пленочная: Opadry II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный — 0,88/1,76/2,64/3,52 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 — 0,247/0,494/0,741/0,988 мг, тальк — 0,4/0,8/1,2/1,6 мг, титана диоксид (Е171) — 0,3834/0,7668/1,1502/1,5336 мг, лецитин соевый (Е322) — 0,07/0,14/0,21/0,28 мг, алюминиевый лак на основе красителя индигокармин — 0,0012/0,0024/0,0036/0,0048 мг, алюминиевый лак на основе красителя азорубин — 0,0102/0,0204/0,0306/0,0408 мг, алюми-

ниевый лак на основе красителя пунцовый (Понсо 4R) — 0,0082/0,0164/0,0246/0,0328 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе — ядро белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гиполипидемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия.* Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина (ХС). Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез ХС и катаболизм ЛПНП. Розувастатин увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин-СЗ снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/ АпоА-I. Терапевтический эффект развивается в течение 1 нед после начала терапии препаратом Розувастатин-СЗ, через 2 нед лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й нед терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Розувастатин-СЗ эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих Розувастатин-СЗ в дозе 20–80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 нед терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих Розувастатин-СЗ в дозе 20 и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22%.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших Розувастатин-СЗ в дозе от 5 до 40 мг один раз в сутки в течение 6 нед, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (см. «Особые указания»).

По результатам клинических исследований, пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний должна назначаться доза препарата Розувастатин-СЗ 40 мг.

Результаты клинического исследования («Обоснование применения ста-

тинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина») показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция и распределение*. T_{max} розувастатина в плазме крови — приблизительно 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%. Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП. V_d розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм. Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитами.

Выведение. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный $T_{1/2}$ составляет примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик ХС, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Особые группы пациентов

Возраст и пол. Пол и возраст не оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетику розувастатина.

Этнические группы. Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с европеоидами; у индусов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимые различия в фармакокинетике среди европеоидов и представителей негроидной расы.

Нарушение функции почек. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени. У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности (7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью) не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина. У двух пациентов с 8 и 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и *BCRP* (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (*BCRP*) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза соответственно по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидоснижающей терапии (например ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете;
- замедление прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт, артериальная реваскуляризация) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ишемической болезни сердца).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для всех суточных доз

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- одновременный прием циклоспорина;
- повышение концентрации КФК в крови более чем в 5 раз по сравнению с ВГН;
- совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз;
- миопатия;
- отсутствие адекватных методов контрацепции;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

Дополнительно для препарата Розувастатин-СЗ в суточной дозе 5, 10, и 20 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови

(более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений.

Дополнительно для препарата Розувастатин-СЗ в суточной дозе 40 мг
- почечная недостаточность средней и тяжелой степени (Cl креатинина менее 60 мл/мин);
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) у пациентов с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:

- гипотиреоз;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный прием фибратов;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- пациенты монголоидной расы.

С осторожностью

Для всех суточных доз: пациенты старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки; одновременное применение с колхицином и эзетимибом.

Дополнительно для препарата Розувастатин-СЗ в суточной дозе 5, 10, и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное назначение с фибратами (см. «Фармакокинетика»).

Дополнительно для препарата Розувастатин-СЗ в суточной дозе 40 мг: почечная недостаточность легкой степени тяжести (Cl креатинина более 60 мл/мин).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные или опыт применения препарата у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. «Фармакодинамика» и «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Розувастатин-СЗ противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку ХС и продукты биосинтеза ХС важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае возникновения беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить (см. «Противопоказания»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, не разжевывая и не измельчая, проглатывая целиком, запивая

водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Розувастатин-СЗ пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально, в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат или переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Розувастатин-СЗ 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальным содержанием ХС и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 нед (см. «Фармакодинамика»).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. «Побочные действия») увеличение дозы до 40 мг (после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4 нед терапии) может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. «Особые указания»). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2–4 нед терапии и/или при повышении дозы препарата Розувастатин-СЗ необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. Не требуется коррекция дозы.

Нарушение функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) применение препарата Розувастатин-СЗ противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (Cl креатинина 30–60 мл/мин) (см. «Фармакодинамика» и «Особые указания»). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Нарушение функции печени. Розувастатин-СЗ противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. «Противопоказания»).

Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев (см. «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розувастатин-СЗ данным группам пациентов. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. «Противопоказания»).

Генетический полиморфизм. У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (*BCRP*) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Для пациентов-носителей генотипов с.521CC или с.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розувастатин-СЗ составляет 20 мг 1 раз в сутки (см. «Фармакокинетика», «Взаимодействие» и «Особые указания»).

Пациенты, предрасположенные к миопатии. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. «Противопоказания»). При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. «Противопоказания»).

Сопутствующая терапия. Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности с OATP1B1 и *BCRP*). При совместном применении препарата Розувастатин-СЗ с лекарственными препаратами (такие как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. «Взаимодействие» и «Особые указания»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розувастатин-СЗ. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розувастатин-СЗ и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. «Взаимодействие»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Розувастатин-СЗ, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит в основном дозозависимый характер.

Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: часто — ≥1/100, <1/10; нечасто — ≥1/1000, <1/100; редко — ≥1/10000, <1/1000; очень редко — <1/10000; неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: редко — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто — сахарный диабет типа 2.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительного тракта: часто — запор, тошнота, боли в животе; редко — панкреатит.

Со стороны кожных покровов: нечасто — кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.

Прочие: часто — астенический синдром.

Со стороны мочевыводящей системы: у пациентов, получавших Розувастатин-СЗ, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до «++» или больше) наблюдаются у менее 1% пациентов, получавших 10–20 мг препарата, и у приблизительно 3% пациентов, получавших 40 мг препарата. Незначительное изменение количе-

ства белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: при применении препарата Розувастатин-СЗ во всех дозах, и в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих реакциях со стороны опорно-двигательного аппарата — миалгия, миопатия (включая миозит); редко — рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение активности КФК наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) терапия должна быть приостановлена (см. «Особые указания»).

Со стороны печени: при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

Лабораторные показатели: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТП, ЩФ, нарушение функции щитовидной железы.

Постмаркетинговое применение

Со стороны системы кроветворения: неуточненной частоты — тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительного тракта: очень редко — желтуха, гепатит; редко — повышение активности печеночных трансаминаз; неуточненной частоты — диарея.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — артралгия; неуточненной частоты — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Со стороны ЦНС: очень редко — полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны дыхательной системы: неуточненной частоты — кашель, одышка.

Со стороны мочевыводящей системы: очень редко — гематурия.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неуточненной частоты — синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: неуточненной частоты — гинекомастия.

Прочие: неуточненной частоты — периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние применения других препаратов на розувастатин*

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности с OATP1B1 и *BCRP*. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1, «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин-СЗ противопоказан пациентам, принимающим

циклоспорин (см. «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ: несмотря на то что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1). Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (лопинавир, 400 мг + ритонавир, 100 мг), у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Особые указания», таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается ФКВ с фенофибратом, возможно ФДВ.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидоснижающие дозы никотиновой кислоты увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызвать миопатию при применении в монотерапии (см. «Особые указания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах (более 1 г/сут) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Эзетимиб: одновременное применение препарата Розувастатин-СЗ в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за ФДВ между препаратом Розувастатин-СЗ и эзетимибом.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникнуть в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изоферменты цитохрома Р450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Поэтому не ожидается взаимодействие розувастатина с другими ЛС на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома Р450.

Не отмечено клинически значимое взаимодействие розувастатина с флуконазолом (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитор изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействие с ЛС, которое требует коррекцию дозы розувастатина (см. таблицу 1)

Дозу препарата Розувастатин-СЗ следует корректировать при необходимости его совместного применения с ЛС, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розувастатин-СЗ должна составлять 5 мг 1 раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин-СЗ так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения ЛС, взаимодействующих с розувастатином. Например максимальная суточная доза препарата Розувастатин-СЗ при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром — 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1

Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) — результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин, 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 мес	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир, 300 мг + ритонавир, 100 мг, 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Лопинавир, 400 мг + ритонавир, 100 мг, 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Гемфиброзил, 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг, 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир, 600 мг + ритонавир, 100 мг, 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир, 500 г + ритонавир, 200 мг, 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон, 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол, 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб, 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир, 700 мг + ритонавир, 100 мг, 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар, 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин, 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат, 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин, 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол, 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол, 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин, 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин, 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

Влияние розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К: начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например варфарин), может

приводить к увеличению МНО. Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению препарата Розувастатин-СЗ и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие ЛС: не ожидается клинически значимое взаимодействие розувастатина с дигоксином.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение: рекомендуется проводить симптоматическую терапию и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Почечные эффекты*

У пациентов, получавших высокие дозы препарата Розувастатин-СЗ (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении препарата Розувастатин-СЗ во всех дозах, и в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих реакциях со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, миопатия; в редких случаях — рабдомиолиз.

Определение КФК

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше, чем ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН).

До начала терапии

При назначении препарата Розувастатин-СЗ, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. *С осторожностью*), необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и провести клиническое наблюдение.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленно сообщить врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов

следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розувастатин-СЗ или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечены признаки увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата Розувастатин-СЗ и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ- КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Розувастатин-СЗ и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розувастатин-СЗ и фибратов или липидоснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Розувастатин-СЗ в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. «Противопоказания» и «Взаимодействие»).

Через 2–4 нед после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розувастатин-СЗ необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Печень

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 мес после начала терапии. Прием препарата Розувастатин-СЗ следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розувастатин-СЗ.

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у китайских и японских пациентов по сравнению с показателями пациентов-европеоидов (см. «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. «Противопоказания» и «Взаимодействие»).

Лактоза

Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточно-

стью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет типа 2

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия препаратом Розувастатин-СЗ ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета типа 2.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не проводились исследования по изучению влияния препарата Розувастатин-СЗ на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг.* В контурной ячейковой упаковке, 10 или 14 шт.

В банке полимерной или во флаконе полимерном, 20 или 90 шт.

Каждая банка или флакон, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 табл. или 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 табл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РОЗУЛИП® (ROSULIP)

Розувастатин*..... 491

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

табл. п.п.о. 10 мг, бл. 7, пач. картон. 4
РОЗУЛИП®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... . . 1 табл.

активное вещество:

розувастатин цинка . . . . . 5,34 мг
10,68 мг
21,36 мг
42,72 мг

(эквивалентно 5 мг; 10 мг; 20 мг и 40 мг розувастатина соответственно)

вспомогательные вещества: лудипресс (лактозы моногидрат — 60,5988 (93%)/121,1976 (93%)/242,3952 (93%)/484,7904 (93%) мг, повидон — 2,2806 (3,5%)/4,5612 (3,5%)/9,1224 (3,5%)/18,2448 (3,5%) мг) — 65,16/130,32/260,64/521,28 мг; кросповидон — 2,2806 (3,5%)/4,5612 (3,5%)/9,1224 (3,5%)/ 18,2448 (3,5%) мг; кросповидон — 3,75/7,5/15/30 мг; магния стеарат — 0,75/1,5/3/6 мг

Р

оболочка пленочная: Opadry II белый 85F 18422 (поливиниловый спирт — 0,76 (40%)/1,52 (40%)/3 (40%)/6 (40%) мг, титана диоксид — 0,475 (25%)/0,95 (25%)/ 1,875 (25%)/3,75 (25%), макрогол 3350 — 0,3838 (20,2%)/0,7676 (20,2%)/1,515 (20,2%)/3,03 (20,2%) мг, тальк — 0,2812 (14,8%)/0,5624 (14,8%)/ 1,11 (14,8%)/2,22 (14,8%) мг) — 1,9/ 3,8/7,5/15 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 5 мг:* круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «Е» на одной стороне и «591» — на другой, без или почти без запаха.

Таблетки, 10 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «Е» на одной стороне и «592» — на другой стороне, без или почти без запаха.

Таблетки, 20 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «Е» и «593» на одной стороне, без или почти без запаха.

Таблетки, 40 мг: овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «Е» и «594» на одной стороне, без или почти без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гиполипидемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*

Розувастатин — это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы — фермента, катализирующего преобразование ГМГ-КоА в мевалонат, который является предшественником холестерина (Хс). Розувастатин увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, за счет чего усиливается поглощение и катаболизм ЛПНП, а также подавляется синтез ЛПОНП в печени. В результате снижается общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Фармакодинамические эффекты

Снижает повышенную концентрацию Хс-ЛПНП, общего Хс и триглицеридов, а также повышает концентрацию Хс-ЛПВП. Кроме того, розувастатин снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП, Хс-ЛПОНП, триглицеридов ЛПОНП (ТГ-ЛПОНП) и увеличивает содержание аполипопротеина А-I (АпоА-I). Также розувастатин снижает соотношение Хс-ЛПНП/ Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП, Хс-неЛПВП/ Хс-ЛПВП и АпоВ/ АпоА-I.

Терапевтический эффект препарата проявляется в течение одной недели после начала лечения. За 2 нед терапии эффективность достигает уровня, который составляет 90% от максимально возможного. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме.

Безопасность и эффективность розувастатина в детской популяции не доказаны. Для этой категории пациентов опыт применения препарата ограничивается небольшим количеством пациентов (возраст 8 лет и старше) с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность препарата составляет около 20%.

Распределение. Розувастатин интенсивно поглощается печенью, где происходит основной синтез Хс и выведение Хс-ЛПНП. V_d розувастатина достигает 134 л.

Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм. Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%) в печени. Является непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитами.

Выведение. Приблизительно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник. Приблизительно 5% дозы препарата выводится почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ препарата из плазмы крови составляет приблизительно 19 ч и не меняется при увеличении дозы препарата. Плазменный клиренс розувастатина достигает в среднем 50 л/ч (коэффициент вариации — 21,7%).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик Xc, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Системная биодоступность розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При применении препарата несколько раз в сутки фармакокинетические параметры не изменяются.

Особые группы пациентов

Пол и возраст не оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетику розувастатина.

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина в плазме крови у пациентов азиатской расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с представителями европеоидной расы; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Анализ не выявил клинически значимые различия в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметил существенно не меняется.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметил в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина (пациенты с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью). У 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;

- гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия, в качестве дополнения к диете и другим методам лечения, направленным на снижение уровня липидов в крови (например аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону), в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза, в качестве дополнения к диете у пациентов, в т.ч. которым показана терапия для снижения концентрации общего Хс и Хс-ЛПНП;
- профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, артериальная реваскуляризация) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет — для мужчин и старше 60 лет — для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ишемической болезни сердца.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг*

- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз или повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- тяжелые нарушения функции почек (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией;
- предрасположенность к развитию миотоксических осложнений;
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных эффективность и безопасность не установлены, см. «Особые указания»);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью: риск развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; пациенты старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; пациенты азиатской расы; одновременное применение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз или повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН; опыт применения препарата у

пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует;
- одновременный прием циклоспорина;
- наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность средней степени тяжести (Cl креатинина менее 60 мл/мин); гипотиреоз; личный или семейный анамнез мышечных заболеваний; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; пациенты азиатской расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией;
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных эффективность и безопасность не установлены, см. «Особые указания»).

С осторожностью: почечная недостаточность легкой степени тяжести (Cl креатинина более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Розулип® противопоказан при беременности и в период лактации (грудное вскармливание). При диагностировании беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции. Поскольку Хс и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат Розулип® можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи.

Перед тем как начинать лечение препаратом Розулип®, пациенту необходимо назначить стандартную диету с низким содержанием Хс. Пациент должен соблюдать диету в течение всего курса терапии. Дозу препарата следует подбирать индивидуально, в зависимости от показаний и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов.

Рекомендуемая начальная доза препарата Розулип® для пациентов, начинающих принимать препарат или переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг один раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием Хс у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 нед доза может быть увеличена.

После приема в течение 4 нед дозы, превышающей рекомендуемую начальную, последующее ее повышение до 40 мг можно проводить только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме в дозе 20 мг и которые будут находиться под наблюдением специалиста. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Для лечения пациентов старше 65 лет рекомендуемая начальная доза 5 мг. Необходимость в других изменениях дозы препарата, связанных с возрастом пациентов, отсутствует.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек (Cl креатинина менее 60 мл/мин) рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренными нарушениями функции почек. При тяжелой почечной недостаточности препарат Розулип® противопоказан в любых дозах (см. «Противопоказания»).

При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатской расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам азиатской расы (см. «Противопоказания»).

При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов, предрасположенных к миопатии, составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. «Противопоказания»).

После 2–4 нед терапии и/или при повышении дозы препарата Розулип® необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. На фоне терапии розувастатином регистрировались преимущественно легкие и преходящие нежелательные явления. Аналогично другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций, связанных с терапией розувастатином, характеризуется зависимостью от дозы.

Классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты возникновения: часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно определить исходя из доступных данных).

Со стороны иммунной системы: редко — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение; очень редко — полинейропатия, потеря или снижение памяти.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, тошнота, боль в животе; нечасто — незначительное бессимптомное транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз; редко — панкреатит; очень редко — желтуха, гепатит; частота неизвестна — диарея.

Со стороны кожи и подкожных структур: нечасто — кожный зуд, сыпь и крапивница; частота неизвестна — синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее; частота неизвестна — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. Дозозависимое повышение активности КФК наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначитель-

ным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить. Очень редко — артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия (менее 1% пациентов, получающих дозу 10–20 мг, и около 3% пациентов, получающих дозу 40 мг). В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Очень редко — гематурия.

Со стороны органов дыхания: частота неизвестна — кашель, одышка.

Со стороны лабораторных показателей: редко — тромбоцитопения; частота неизвестна — гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина, билирубина, активности ГГТП, ЩФ.

Прочие: часто — астенический синдром; очень редко — гинекомастия; частота неизвестна — возможны нарушения функции щитовидной железы.

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы на фоне терапии некоторыми статинами: частота неизвестна — нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, депрессия; сексуальная дисфункция; единичные случаи интерстициального заболевания легких (особенно при длительном применении).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Циклоспорин.* При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина — в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз, плазменная концентрация циклоспорина при этом не меняется.

Антагонисты витамина К. Начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например варфарин), может приводить к увеличению ПВ и МНО. Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Гемфиброзил и гиполипидемические средства. Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина. Возможно ФДВ. Гемфиброзил, другие фибраты и никотиновая кислота в липиднижающих дозах (более 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании в качестве монотерапии. При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г/сут) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Терапия розувастатином в дозе 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов.

Эзетимиб. Одновременное применение препарата Розулип® и эзетимиба не сопровождалось изменением AUC и C_{max} обоих лекарственных препаратов. Тем не менее, между розувастатином и эзетимибом нельзя исключить ФДВ с развитием побочных эффектов.

Ингибиторы протеаз. Несмотря на то что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеаз может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибито-

ра протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина соответственно. Поэтому не рекомендуется одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеаз при лечении пациентов с ВИЧ.

Антациды. Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если суспензия антацидов применяется через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия. Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов на фоне применения препарата Розулип®. Фармакокинетические данные по одновременному применению препарата Розулип® и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при использовании этого сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные препараты. Не ожидается клинически значимое взаимодействие розувастатина с дигоксином.

Изоферменты цитохрома P450. Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не было отмечено клинически значимое взаимодействие между розувастатином и флуконазолом (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитор изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитор изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействие, связанное с системой цитохрома P450.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Лечение:* специфического антидота нет. Рекомендуется проводить симптоматическую терапию и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК в сыворотке крови. Эффективность гемодиализа маловероятна.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При применении препарата Розулип® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек.

При применении препарата Розулип® во всех дозах, особенно более 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза.

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что

может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает повышенную активность КФК (в 5 раз выше ВГН).

При назначении препарата Розулип® (также как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) у пациентов с имеющимися факторами риска рабдомиолиза необходимо рассмотреть соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска и проводить клиническое наблюдение.

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розулип® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Не отмечены признаки увеличения токсического воздействия на скелетную мускулатуру при применении препарата Розулип® в составе комбинированной терапии. Сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск возникновения миопатии при одновременном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата Розулип® и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска при совместном применении препарата Розулип® и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут).

Через 2–4 нед после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розулип® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Рекомендуется проводить определение активности трансаминаз до начала терапии и через 3 мес после начала терапии. Прием препарата Розулип® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапию основных заболеваний следует проводить до начала лечения препаратом Розулип®.

Клинический опыт и данные по применению препарата у пациентов с нарушениями функции печени, превышающими показатель 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, отсутствуют.

Очень редкие случаи интерстициального заболевания легких регистрировались у больных, получавших неко-

торые препараты из группы статинов. Как правило, эти случаи наблюдались при долговременной терапии статинами. Интерстициальное заболевание легких проявляется одышкой, непродуктивным кашлем и ухудшением общего состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). Если заподозрено интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что у пациентов азиатской расы биодоступность розувастатина выше, чем у европейцев.

Этот препарат не должны принимать пациенты с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, т.к. препарат содержит лактозу.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять Розулип® у детей.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. во время терапии может возникать головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг.* По 7 табл. в блистере из комбинированной пленки *cold* (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевой фольги. 2, 4 или 8 бл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РОКСЕРА® (ROXERA)

Розувастатин*. 491

KRKA, d.d., Novo mesto (Словения)

табл. п.п.о. 15 мг, бл. 10, пач. картон. 9
Роксера®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.

ядро

активное вещество:

розувастатин кальция . . . . 5,21 мг
10,42 мг
15,62 мг
20,83 мг
31,25 мг
41,66 мг

(эквивалентно 5, 10, 15, 20, 30 или 40 мг розувастатина соответственно)

вспомогательные вещества: МКЦ — 95,08/89,87/134,81/179,75/269,62/359,5 мг; лактоза — 40/40/60/ 80/120/160 мг; кросповидон — 7,5/7,5/11,25/15/22,5/30 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,33/0,33/0,5/0,66/0,99/1,32 мг; магния стеарат — 1,88/1,88/2,82/ 3,76/5,64/7,52 мг

оболочка пленочная: бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1] — 1,1/1,1/1,65/2,2/3,3/4,4 мг; макрогол 6000 — 0,9/0,9/1,35/1,8/ 2,7/3,6 мг; титана диоксид — 0,5/0,5/0,75/1/1,5/2 мг; лактозы моногидрат — 2/2/3/4/6/8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 5 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне маркировка «5», нанесенная методом тиснения*.

Таблетки, 10 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне маркировка «10», нанесенная методом тиснения*.

Таблетки 15 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне маркировка «15», нанесенная методом тиснения*.

Таблетки, 20 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской*.

Таблетки, 30 мг: капсуловидные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах*.

Таблетки, 40 мг: капсуловидные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета*.

* На поперечном разрезе видны два слоя, ядро — белого цвета.

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

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Роксера® — гиполипидемическое средство. Действующее вещество препарата — розувастатин — является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы — фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А в мевалоновую кислоту — предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где происходит синтез холестерина (Хс) и катаболизм ЛПНП. Увеличивает число печеночных рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает повышенные плазменные концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП). Он также снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-1) в плазме крови.

Розувастатин снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-неЛПВП/ Хс- ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1. Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии, через 2 нед лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й нед терапии и поддерживается при дальнейшем регулярном приеме препарата.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с сопутствующей гипертриглицеридемией или без нее, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом или семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация Хс-ЛПНП примерно 4,8 ммоль/л) на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л. У пациентов с гомозиготной семейной ги-

перхолестеринемией розувастатин применялся в дозах 20–40 мг, среднее снижение составило 22%. Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах в отношении концентрации Хс-ЛПВП.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция и распределение*

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%. Метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным органом, синтезирующим холестерин и метаболизирующим ХС-ЛПНП. V_d розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является неспецифическим субстратом цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию плазменной ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитами.

Выведение

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет примерно 19 ч (не изменяется при увеличении дозы препарата). Средний геометрический плазменный клиренс — 50 л/ч (коэффициент вариации — 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Особые группы пациентов

Возраст и пол. Пол и возраст не оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетику розувастатина.

Этнические группы. Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидной расой; у индийцев показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидной и негроидной рас.

Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациен-

тов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность. У пациентов с хронической алкогольной болезнью печени плазменная концентрация розувастатина умеренно повышается. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени у пациентов с печеночной недостаточностью (7 и ниже баллов по шкале Чайлд-Пью) C_{max} и AUC розувастатина повышаются на 60 и 5% соответственно; у пациентов с печеночной недостаточностью (8–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) данные показатели повышаются на 100 и 21% соответственно. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью — выше 9 баллов) отсутствует.

Генетический полиморфизм. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза соответственно по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa) или смешанная дислипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете при неэффективности диеты и других немедикаментозных методов лечения (например физические нагрузки, снижение массы тела);
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия как дополнение к диете и другой гиполипидемической терапии (например ЛПНП-аферез) или если такая терапия неэффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) как дополнение к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения плазменной концентрации ХС и ХС-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, артериальная реваскуляризация) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная плазменная концентрация С-реактивного белка (≥2 г/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как: артериальная гипертензия, низкая плазменная концентрация ХС- ЛПВП, курение, раннее начало ИБС в семейном анамнезе).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Суточная доза до 30 мг*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- беременность, период грудного вскармливания;

- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет.

Суточная доза 30 мг и более

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- почечная недостаточность средней и тяжелой степени (Cl креатинина менее 60 мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение циклоспорина;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- беременность, период грудного вскармливания;
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в т.ч. в семейном);
- миотоксичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- одновременное применение фибратов;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- пациенты монголоидной расы;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью

Суточная доза до 30 мг. Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в т.ч. в семейном) и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса — японцы и китайцы); одновременное применение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги, одновременное применение с эзетимибом.

Суточная доза 30 мг и более. Почечная недостаточность легкой степени тяжести (Cl креатинина более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги, одновременное применение с эзетимибом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Роксера® противопоказан при беременности и в период лактации.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает

пользу от применения препарата при беременности.

В случае наступления беременности в процессе терапии применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют (известно, что другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы способны выделяться с грудным молоком), поэтому в период кормления грудью применение препарата необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, таблетку не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой, возможен прием в любое время суток независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Роксера® пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально, в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание рекомендации по целевым концентрациям липидов в плазме крови.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Роксера® 1 раз в сутки.

При одновременном применении препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сут пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина в плазме крови и принимать во внимание возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений; необходимо также учитывать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости доза может быть увеличена через 4 нед.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при применении дозы 40 мг/сут, по сравнению с более низкими дозами препарата, повышение дозы до 40 мг/сут после дополнительного применения дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4 нед терапии может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при применении дозы 20 мг/сут и которые будут находиться под наблюдением врача. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг/сут.

Не рекомендуется применение дозы 40 мг/сут у пациентов, ранее не обращавшихся к врачу. После 2–4 нед терапии и/или при повышении дозы препарата Роксера® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) применение препарата Роксера® противопоказано. Применение препарата в дозе более 30 мг/сут пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (Cl креатинина менее 60 мл/мин) противопоказано. Пациентам с почечной недостаточностью средней степени рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг/сут.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Препарат Роксера® противопоказан пациентам с заболеваниями

печени в активной фазе. Опыт применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов (класс С) по шкале Чайлд-Пью, отсутствует.

Применение у пациентов пожилого возраста. Пациентам в возрасте старше 65 лет рекомендуется начинать применение препарата с дозы 5 мг/сут.

Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при применении препарата Роксера® у данных групп пациентов. При применении доз 10 и 20 мг/сут рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг/сут. Пациентам монголоидной расы применение препарата Роксера® в дозе 40 мг противопоказано.

Генетический полиморфизм. У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Роксера® составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Пациенты, предрасположенные к миотоксическим осложнениям. Применение препарата Роксера® в дозе 40 мг пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений противопоказано. При необходимости применения доз 10 и 20 мг/сут рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг.

Сопутствующая терапия. Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Роксера® с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз). В таких случаях следует оценить возможность применения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Роксера®. При необходимости применения указанных выше препаратов, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Роксера® и рассмотреть возможность снижения его дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто — >1/10; часто — >1/100, но <1/10; нечасто — >1/1000, но <1/100; редко — >1/10000, но <1/1000; очень редко — <1/10000, включая отдельные сообщения; частота неизвестна — не может быть оценена на основе имеющихся данных.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота возникновения побочных эффектов зависит от принимаемой дозы.

Со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна — тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто — сахарный диабет типа 2.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение;

очень редко — полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна — кашель, одышка.

Со стороны ЖКТ: часто — запор, тошнота, боль в животе; редко — панкреатит; частота неизвестна — диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — повышение активности печеночных трансаминаз; очень редко — желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожный зуд, кожная сыпь, крапивница; частота неизвестна — синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз; очень редко — артралгия; частота неизвестна — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Дозозависимое повышение активности КФК наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно является незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: протеинурия наблюдается у менее 1% пациентов, получающих дозу 10–20 мг/сут и у около 3% пациентов, получающих дозу 40 мг/сут. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирующего сопутствующего заболевания почек; очень редко — гематурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна — гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — астения; частота неизвестна — периферические отеки.

Лабораторные показатели: при применении розувастатина также наблюдались повышение активности КФК, концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности ГГТП, ЩФ, изменение плазменной концентрации гормонов щитовидной железы.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние применения других препаратов на розувастатин*

Ингибиторы транспортных белков. Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в частности, OATP1B1 и BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. табл. 1, «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Циклоспорин. При одновременном применении розувастатина и циклоспорина, AUC розувастатина в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечается у здоровых добровольцев (см. табл. 1). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови. Применение розувастатина противопоказано пациентам, принимающим циклоспорин (см. «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ может значительно

повышать экспозицию розувастатина (см. табл. 1).

Одновременное применение 20 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) сопровождается повышением AUC_{0-24} и C_{ss} розувастатина в 2 и 5 раз соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. «Способ применения и дозы», табл. 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства. Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в плазме крови в 2 раза (см. «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липиднижающие дозы никотиновой кислоты (дозы большие или эквивалентные 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. «Особые указания»). Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 30 мг противопоказано. У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг/сут (см. «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Эзетимиб. Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. табл. 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития нежелательных реакций.

Антациды. Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC_{0-t} розувастатина на 20% и его C_{max} на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

Изоферменты цитохрома Р450. Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этой системы изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими ЛС на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома Р450.

Клинически значимое взаимодействие между розувастатином, флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не отмечено.

Взаимодействие с ЛС, которое требует коррекцию дозы розувастатина (см. табл. 1)

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его одновременного применения с ЛС, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг 1 раз в сутки.

Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения ЛС, взаимодействующих с розувастатином. Например максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром — 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1

Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) — результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 мес	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг /ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг /ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например варфарин), может приводить к увеличению МНО. Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

Контрацептивы для приема внутрь/заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Одновременное применение розувастатина и контрацептивов для приема внутрь увеличивает AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться

при подборе дозы гормональных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие ЛС. Клинически значимое взаимодействие розувастатина с дигоксином не ожидается.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Клиническая картина передозировки не описана.

При единовременном приеме нескольких суточных доз препарата фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение передозировки симптоматическое, необходим контроль функции печени и активности КФК; специфического антидота не существует, гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Нарушение функции почек*. У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг/сут), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром заболевании или прогрессировании сопутствующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек, отмеченная при постмаркетинговом изучении розувастатина, выше при приеме дозы 40 мг/сут. У пациентов, принимающих препарат Роксера® в дозе 30 или 40 мг/сут, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения (не реже чем 1 раз в 3 мес).

Влияние на опорно-двигательный аппарат. При применении розувастатина во всех дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг/сут, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба. Такая комбинация должна применяться с осторожностью, так как нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота рабдомиолиза при постмаркетинговом применении препарата Роксера® выше при применении дозы 40 мг/сут.

Определение активности КФК. Активность КФК нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности; это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше ВГН), через 5–7 дней следует провести повторный анализ. Нельзя начинать терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую активность КФК (более чем 5-кратное превышение ВГН).

Перед началом терапии

В зависимости от суточной дозы препарат Роксера® должен назначаться с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза или применение препарата противопоказано (см. «Противопоказания» и «С осторожностью»).

К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном);
- миотоксические явления при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- возраст старше 65 лет;

- состояния, при которых может повышаться концентрация розувастатина в плазме крови;
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов необходимо оценить риск и возможную пользу терапии. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если исходная активность КФК выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, терапию препаратом Роксера® начинать нельзя.

В период терапии препаратом

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к врачу в случае неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК не более чем в 5 раз превышает ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Роксера® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении. Контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время терапии или при прекращении применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (например гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), противогрибковыми средствами — производными азола, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Роксера® и гемфиброзила не рекомендуется. Преимущества дальнейшего изменения плазменной концентрации липидов при комбинированном применении препарата Роксера® с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах должны быть тщательно взвешены с учетом возможного риска. Препарат Роксера® в дозе 30 мг/сут противопоказан для комбинированной терапии с фибратами.

В связи с увеличением риска рабдомиолиза препарат Роксера® не следует применять пациентам с острыми состояниями, которые могут привести к миопатии или состояниям, предрасполагающим к развитию почечной недостаточности (например сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

Печень. В зависимости от суточной дозы, препарат Роксера® должен с

осторожностью применяться у пациентов с чрезмерным употреблением алкоголя и/или имеющих в анамнезе заболевания печени или его применение противопоказано (см. «Противопоказания» и «С осторожностью»). Рекомендуется проводить определение функциональных проб печени до начала терапии и через 3 мес после ее начала. Применение препарата Роксера® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома до начала лечения препаратом Роксера® должна проводиться терапия основных заболеваний.

Этнические особенности. В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина.

Препарат Роксера® содержит лактозу, в связи с чем его не следует применять пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Интерстициальное заболевание легких. При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка).

При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Сахарный диабет типа 2. У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета типа 2.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Исследования по изучению влияния препарата Роксера® на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводились. Тем не менее, учитывая возможность развития головокружения и других побочных эффектов, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг.*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг: по 10 или 14 табл. в блистере из комбинированного материала ОПА/Al/ПВХ-алюминиевой фольги. 1, 2, 3, 6, 9 бл. (10 табл.) или 1, 2, 4, 6 бл. (14 табл.) упакованы в картонную пачку.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг и 40 мг: по 10 или 7 табл. в блистере из комбинированного материала ОПА/А1/ПВХ-алюминиевой фольги. 1, 2, 3, 6, 9 бл. (10 табл.) или 2, 4, 8, 12 бл (7 табл.) упакованы в картонную пачку.

КОММЕНТАРИЙ. Роксера® — самый изученный генерический розувастатин.

Препарат Роксера® доказал свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях с участием более 7300 пациентов, как в реальной клинической практике (неинтервенционных исследованиях), так и в международном многоцентровом контролируемом исследовании ROSU-PATH.

В крупномасштабное исследование, проведенное в Словении, было вклю-

чено 6366 пациентов с атеросклерозом, гиперлипидемией, АГ, ИБС, инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, сахарным диабетом. Исследование показало, что терапия препаратом Роксера® была оценена как эффективная у 96% пациентов, при этом у 97% пациентов не было отмечено побочных явлений.

Российская часть международного многоцентрового исследования ROSU-PATH (клинические центры в 7 европейских странах: Россия, Хорватия, Чехия, Венгрия, Словения, Украина, Румыния) включала 130 пациентов. В данном исследовании препарат Роксера® доказал выраженное снижение Хс-ЛПНП на 50% и отличную переносимость у широкой группы пациентов.

Литература.

Smrekar J. The efficacy and safety of rosuvastatin dose titration in the treatment of patients with hyperlipidemia (ROSU-PATH).- Statistical analysis report.- Data on file.- Krka, d. d.- Novo mesto.- 2014.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

СЕЛИНКРО

Налмефен 353

H. Lundbeck A/S (Дания)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

налмефена гидрохлорида дигидрат ..... 21,917 мг

в пересчете на налмефена гидрохлорид — 20 мг; на налмефен — 18,06 мг

вспомогательные вещества: МКЦ — 61,4 мг; лактоза безводная — 60,683 мг; кросповидон (тип А) — 4,5 мг; магния стеарат — 1,5 мг

оболочка пленочная: Opadry OY-S-28849 белый (гипромеллоза (5мПа·с), макрогол 400, титана диоксид (Е171)) — 4,5 мг

табл. п.п.о. 18 мг, бл. 14, пач. картон. 1
Селинкро

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Овальные, двояковыпуклые, белые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «S» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиалкогольное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*

Налмефен является модулятором опиоидной системы с выраженным сродством к μ-, δ- и κ-рецепторам.

Исследования *in vitro* показали, что налмефен является селективным лигандом опиоидных рецепторов, проявляя свойства антагониста в отношении μ- и δ- рецепторов и частичного агониста в отношении κ- рецепторов.

Исследования *in vivo* показали, что налмефен снижает потребление алкоголя, по всей видимости, модулируя кортико-мезолимбические функции.

Данные, полученные из доклинических исследований, клинических исследований и литературы, не предполагают наличия у налмефена способ-

ности вызывать зависимость или злоупотребление.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность налмефена в снижении потребления алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью оценивалась в двух исследованиях. Из исследований исключались пациенты с алкогольным делирием в анамнезе, галлюцинациями, судорожными припадками, серьезными психическими расстройствами, пациенты со значительным нарушением функций печени. Также исключались пациенты, у которых на момент скрининга или рандомизации были выявлены выраженные физические симптомы отмены алкоголя. Бóльшая часть пациентов (80%), включенных в исследования, на момент скрининга имела высокий или очень высокий уровень риска развития вредных последствий употребления алкоголя (согласно определению ВОЗ, прием >60 г/сут чистого алкоголя для мужчин и >40 г/сут чистого алкоголя для женщин), из них 65% сохранили высокую или очень высокую степень риска до момента рандомизации.

Оба исследования являлись рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями в параллельных группах, и через 6 мес лечения пациенты, получавшие налмефен, были повторно рандомизированы, чтобы получать либо налмефен, либо плацебо в течение 1 мес т.н. *run-out* периода. Эффективность налмефена также изучалась в 1-годичном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах. Всего в этих исследованиях был пролечен 1941 пациент, из которых 1144 пациента получали налмефен в дозе 18 мг (по необходимости).

Во время первого визита оценивался клинический статус пациента, социальная ситуация и характер потребления алкоголя (со слов пациента). При рандомизации, которая проводилась спустя 1–2 нед, повторно оценивался уровень риска развития вредных последствий употребления алкоголя и назначалась терапия налмефеном в комплексе с психосоциальной интервенцией *(BRENDA)*, направленной на поддержание приверженности лечению и снижение потребления алкоголя. Налмефен принимался по необходимости, что составило в среднем половину дней пребывания в исследовании.

Эффективность налмефена оценивалась по двум основным критериям: изменение количества дней тяжелого пьянства (ДТП) в месяц за период между исходным обследованием и 6-м мес и изменение суточной дозы алкоголя (СДА) за период между исходным обследованием и 6-м мес. ДТП определялся как день, в который потреблялось ≥60 г чистого алкоголя мужчинами и ≥40 г женщинами.

В период между исходным визитом (скринингом) и рандомизацией у некоторых пациентов было отмечено значимое уменьшение ДТП и СДА, обусловленное нефармакологическими эффектами. В исследованиях 1 (n=579) и 2 (n = 655) 18 и 33% от общего числа пациентов, принимавших участие в исследовании, соответственно, значительно снизили потребление алкоголя в период между скринингом и рандомизацией. Что касается пациентов с изначально высоким и очень высоким риском развития вредных последствий употребления алкоголя, то из них у 35% показатели улучшились в связи с нефармакологическими причинами в период между скринингом и рандомизацией. У этих пациентов к моменту рандомизации количество потребляемого алкоголя было настолько небольшим, что возможности дальнейшего улучшения были очень ограниченными (исходный уровень почти соответствовал минимальному).

Пациенты, сохранившие высокий и очень высокий уровни риска развития вредных последствий употребления алкоголя между скринингом и рандомизацией, ретроспективно составили целевую популяцию. В этой группе эффект лечения был более значимым, чем в популяции в целом.

Клиническая эффективность налмефена и достоверность данных анализировались у пациентов с высоким и очень высоким риском развития вредных последствий употребления алкоголя при скрининге и рандомизации. Изначально у таких пациентов наблюдалось в среднем 23 ДТП/мес (у 11% пациентов — менее 14 ДТП/мес) при суточном потреблении 106 г чистого алкоголя. У большинства пациентов уровень алкогольной зависимости, измеренный по шкале алкогольной зависимости, был низким (0–13 баллов у 55% пациентов) или промежуточным (14–21 балл у 36% пациентов).

Ретроспективный анализ эффективности у пациентов с высоким и очень высоким уровнем риска развития вредных последствий употребления алкоголя на момент рандомизации

В Исследовании 1 доля пациентов, выбывших из исследования, была выше в группе налмефена, чем в группе плацебо (50 и 32% соответственно). Количество ДТП при исходном обследовании составило 23 дня в месяц как в группе налмефена (n=171), так и в группе плацебо (n=167). Среди пациентов, продолживших участие в исследовании, и у которых были получены данные по эффективности через 6 мес, количество ДТП составило 9 дней в месяц в группе налмефена (n=85) и 14 дней в месяц в группе плацебо (n=114). При исходном обследовании СДА составила 102 г в группе налмефена и 99 г в группе плацебо. Среди пациентов, продолживших участие в исследовании, и у которых были получены данные по эффективности через 6 мес, СДА составила 40 г в группе налмефена и 57 г в группе плацебо.

В Исследовании 2 доля пациентов, выбывших из исследования, была выше в группе налмефена, чем в группе плацебо (30 и 28% соответственно). При исходном обследовании количество ДТП составило 23 дня в месяц в группе налмефена (n=148) и 22 дня в месяц в группе плацебо (n=155). Среди пациентов, продолживших участие в исследовании, и у которых были получены данные по эффективности через 6 мес, количество ДТП составило 10 дней в месяц в группе налмефена (n=103) и 12 дней в месяц в группе плацебо (n=111). При исходном обследовании СДА составила 113 г в группе налмефена и 108 г в группе плацебо. Среди пациентов, продолживших участие в исследовании, и у которых были получены данные по эффективности через 6 мес, СДА составила 44 г в группе налмефена и 52 г в группе плацебо.

Анализ обобщенных данных по пациентам, принимавшим участие в двух исследованиях, ответившим на терапию, приведен в таблице 1.

Таблица 1

Обобщенные результаты анализа пациентов с высоким и очень высоким риском развития вредных последствий употребления алкоголя на момент скрининга и рандомизации, ответивших на терапию

Ответ[a]	Плацебо,%	Налмефен, %	Коэффициент неравенства (95% CI)	p-величина
СДА R70[b]	19,9	25,4	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0–4 ДТП[c]	16,8	22,3	1,54 (1,02; 2,35)	0,04

[a] При проведении анализа пациентов, выбывших из исследования, классифицировали как не ответивших на терапию.

[b] Уменьшение на ≥70% от первоначального уровня СДА к 6 мес (28-дневный период).

[c] От 0 до 4 ДТП в месяц к 6-му мес (28-дневный период).

С

Для группы налмефена имеются лишь ограниченные данные по эффективности, полученные в течение 1-месячного *run-out* периода.

Годичное исследование

В исследование было включено 665 пациентов, 52% из них имели высокий или очень высокий риск развития вредных последствий употребления алкоголя на момент скрининга, в свою очередь, 52% этих пациентов (27% от общей популяции) сохранили высокую или очень высокую степень риска к моменту рандомизации. В данной целевой популяции среди досрочно прекративших лечение пациентов больше пациентов было в группе налмефена (45%) в сравнении с прекратившими лечение пациентами в группе плацебо (31%). При исходном обследовании количество ДТП составило 19 дней в месяц как в группе налмефена (n = 141), так и в группе плацебо (n=42). Среди пациентов, продолживших участие в исследовании и у которых были получены данные по эффективности через 1 год, количество ДТП составило 5 дней в месяц в группе налмефена (n=78) и 10 дней в месяц в группе плацебо (n=29). При исходном обследовании СДА составила 100 г в группе налмефена и 101 г в группе плацебо. Среди пациентов, продолживших участие в исследовании и у которых были получены данные по эффективности через 1 год, СДА составила 24 г в группе налмефена и 47 г в группе плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*. После введения однократной пероральной дозы 18,06 мг налмефен быстро всасывается. C_{max} в плазме крови — 16,5 нг/мл — достигается приблизительно через 1,5 ч. Экспозиция (AUC) составляет 131 нг·ч/мл.

Абсолютная биодоступность налмефена после приема внутрь составляет 41%. Одновременный прием с пищей с высоким содержанием жиров увеличивает общую экспозицию (AUC) на 30% и C_{max} на 50%, при этом T_{max} в плазме крови увеличивается на 30 мин, что не считается клинически значимым.

Распределение. Связывание с белками плазмы составляет около 30%. Кажущийся V_d — около 3200 л.

По данным, полученным в ходе исследования позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), после однократного и повторного приема налмефена в суточной дозе 18,06 мг связывание 94–100% рецепторов достигается уже через 3 ч, что предполагает, что налмефен легко проникает через ГЭБ.

Биотрансформация. При приеме внутрь налмефен подвергается экстенсивному метаболизму до основного метаболита налмефен-3-О-глюкуронида, главным образом под действием изофермента UGT2B7 и в меньшей степени за счет изоферментов UGT1A3 и UGT1A8. Относительно небольшое количество налмефена метаболизируется до норналмефена под действием изофермента CYP3A4/5 и налмефен-3-О-сульфата сульфированием. Норналмефен в свою очередь превращается в норналмефен-3-О-глюкуронид и норналмефен-3-О-сульфат. Метаболиты не вносят значимого вклада в фармакодинамические эффекты, связанные с воздействием на опиоидные рецепторы у людей, за исключением налмефен-3-О-сульфата, который имеет сравнимую с налмефеном активность. Однако концентрация налмефен-3-О-сульфата составляет менее 10% от концентрации налмефена. По этой причине маловероятно, что данный метаболит вносит значимый вклад в развитие фармакологических эффектов налмефена.

Выведение. Связывание с глюкуронидами является главным механизмом, определяющим клиренс налмефена. Почечная экскреция является основ-

ным путем выведения налмефена и его метаболитов. 54% выводится с мочой в виде налмефен-3-О-глюкуронида, сам же налмефен и другие его метаболиты определяются в моче в количестве, не превышающем 3% каждый.

Клиренс налмефена при приеме внутрь составляет 169 л/ч. Конечный $T_{1/2}$ равен 12,5 ч. Приведенные данные о распределении, метаболизме и выведении налмефена свидетельствуют о его высоком печеночном клиренсе.

Линейность/нелинейность. Фармакокинетика налмефена носит дозонезависимый линейный характер в диапазоне доз от 18,06 до 72,24 мг. В равновесном состоянии по сравнению с однократным приемом налмефена наблюдается увеличение C_{max} в 4,4 раза и общей экспозиции препарата ($AUC_{0-\tau}$) в 4,3 раза. Не выявлено значимых различий в фармакокинетике налмефена в зависимости от пола, возраста или этнической принадлежности. Обнаружено, что размер тела в минимальной степени влияет на фармакокинетические параметры налмефена (с увеличением размера тела клиренс возрастает), но, вероятно, это различие не является клинически значимым.

Нарушение функции почек. В настоящее время нет данных по фармакокинетике налмефена при пероральном приеме у пациентов с почечной недостаточностью. Введение 1 мг налмефена в/в пациентам с тяжелой почечной недостаточностью приводило к увеличению экспозиции налмефена (скорректированная с учетом дозы AUC_{inf}) в 1,6 раза по сравнению со здоровыми субъектами. $T_{1/2}$ увеличивался до 26 ч по сравнению со здоровыми субъектами.

Нарушение функции печени. При приеме однократной дозы налмефена 18,06 мг у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции налмефена по сравнению со здоровыми субъектами. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции препарата в 1,5 раза и снижение клиренса приблизительно на 35%. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью экспозиция возрастала в 2,9 раза, C_{max} в 1,7 раза, а клиренс снижался примерно на 60%. Изменения T_{max} и $T_{1/2}$ не имели клиническое значение ни в одной группе пациентов. В настоящее время нет данных по фармакокинетике налмефена после перорального приема у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты. Специальных исследований фармакокинетики налмефена после перорального приема у пациентов в возрасте 65 лет и старше не проводилось. В исследовании с в/в введением налмефена не выявлены значимые различия фармакокинетики между возрастными группами.

ПОКАЗАНИЯ. Снижение потребления алкоголя у взрослых пациентов с алкогольной зависимостью, имеющих высокий риск злоупотребления алкоголем (см. «Фармакодинамика»), при отсутствии физических проявлений синдрома отмены или необходимости проведения немедленной детоксикации.

Селинкро рекомендовано применять в сочетании с продолжительной психосоциальной поддержкой, направленной на сохранение приверженности лечению и снижение потребления алкоголя.

Селинкро назначается после 2 нед наблюдения за пациентом с сохраняющимся высоким риском злоупотребления алкоголем.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к налмефену или любому из компонентов препарата;
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или

глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- применение у пациентов, принимающих в настоящее время опиоидные анальгетики;
- текущая или недавняя опиоидная зависимость;
- острые симптомы отмены опиоидов;
- подозрение на недавний прием опиоидов;
- тяжелая печеночная недостаточность (классификация по Чайлд-Пью);
- тяжелая почечная недостаточность (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин на 1,73 м^2);
- состояние отмены алкоголя (включая галлюцинации, судороги и алкогольный делирий) в недавнем прошлом;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет) (эффективность и безопасность применения не подтверждены).

С осторожностью: сопутствующие психические расстройства в фазе декомпенсации (в связи с отсутствием клинических данных); судорожные расстройства в анамнезе, включая судороги, развивающиеся при отмене алкоголя; легкая или умеренная почечная или печеночная недостаточность, повышенный уровень АЛТ и АСТ (более чем в 3 раза превышающий ВГН); одновременное применение мощных ингибиторов изофермента UGT2B7 в течение длительного времени; пожилые пациенты (≥65 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные по применению налмефена у беременных женщин ограничены (менее 300 случаев исходов беременности). Исследования у животных выявили репродуктивную токсичность налмефена.

Исследования у животных не выявили прямое вредное воздействие налмефена в отношении фертильности, беременности, эмбрио-фетального развития, родов и постнатального развития. В исследовании эмбрио-фетальной токсичности у кроликов наблюдалось снижение массы плода и задержка оссификации (процесса формирования костной ткани), какие-либо другие серьезные нарушения не были выявлены.

Экспозиция (AUC) при приеме высшей нетоксической дозы (NOAEL/ВНТД) при этих нежелательных эффектах была ниже экспозиции при приеме терапевтической дозы, рекомендуемой для человека. Увеличение частоты появления мертворожденных детенышей и уменьшение их постнатальной выживаемости наблюдалось в исследованиях пре- и постнатальной токсичности у крыс. Этот эффект считался косвенным и связанным с токсичностью у самок. Доклинические данные не выявили особую опасность налмефена для человека на основании стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности и канцерогенного потенциала.

Селинкро не рекомендовано применять во время беременности.

Доступные фармакодинамические и токсикологические данные у животных показали способность налмефена и метаболитов проникать в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли налмефен в грудное молоко человека.

В настоящее время нельзя исключить потенциальный риск для новорожденных/младенцев, поэтому Селинкро не рекомендовано применять во время грудного вскармливания.

Фертильность. Исследования на крысах не выявили влияние налмефена на фертильность, процесс спаривания, беременность или процесс сперматогенеза.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.
Режим дозирования
Во время первичного визита, до назначения Селинкро, врачу необходимо оценить клиническое состояние пациента и уровень потребления алкоголя (с его слов). В случаях, где требуется дополнительная информация, пациенту предлагается зарегистрировать уровень потребления алкоголя приблизительно в течение последующих 2 нед. Тем пациентам, у которых на протяжении этих 2 нед сохранился сопоставимый с начальным уровень потребления алкоголя, Селинкро может быть назначен при повторном визите.
Селинкро рекомендовано применять в сочетании с психосоциальной поддержкой, направленной на сохранение приверженности лечению и снижение уровня потребления алкоголя.
Селинкро не предназначен для достижения немедленного воздержания от алкоголя. Снижение потребления алкоголя является промежуточной целью на пути к полному воздержанию.
Селинкро применяется по необходимости. Решение о приеме препарата принимает сам пациент: в те дни, когда, по его мнению, высока вероятность употребления алкоголя, за 1–2 ч до предполагаемого момента принимается 1 табл. Селинкро в дозе 18 мг. Если пациент начал употреблять алкоголь, не приняв предварительно таблетку Селинкро, ему нужно это сделать как можно быстрее.
Максимальная суточная доза Селинкро составляет 1 табл.
В ходе клинических исследований максимальное улучшение наблюдалось в течение первых 4 нед терапии. Ответ пациента на лечение и целесообразность продолжения фармакотерапии необходимо оценивать регулярно (например ежемесячно). Врач должен постоянно определять прогресс пациента в снижении потребления алкоголя, его общее состояние, приверженность терапии и возникновение побочных эффектов. Длительность клинических исследований Селинкро не превышала 12 мес, поэтому его назначение на срок более одного года должно осуществляться с осторожностью.
Способ применения
Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать целиком. Таблетки не следует делить или иным способом нарушать их целостность, т.к. налмефен может вызвать раздражение в случае прямого контакта с кожей.
Особые группы пациентов
Пожилые пациенты (≥65 лет). У данной группы пациентов коррекция дозы не требуется.
Нарушения функции почек. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.
Нарушения функции печени. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.
Дети и подростки (до 18 лет). Безопасность и эффективность Селинкро у пациентов моложе 18 лет не установлена. Данные по этой возрастной группе отсутствуют.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В клинических исследованиях более 3000 пациентов получили лечение налмефеном. В целом, профиль безопасности выглядел сходным образом во всех проведенных исследованиях.
Наиболее распространенными нежелательными реакциями были тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Бóльшая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения.
Спутанность сознания и, реже, галлюцинации и диссоциативные расстройства также наблюдались в ходе клинических исследований. Бóльшая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась

лишь в начале лечения (первые часы или дни). Большинство подобных нежелательных реакций разрешалось при продолжении терапии и не возобновлялось при повторном применении препарата. Эти расстройства, в целом носящие кратковременный характер, могут являться симптомами алкогольных психозов, алкогольного похмельного синдрома или коморбидных психических расстройств.

Расчет частоты нежелательных побочных реакций проводился на основании результатов трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с алкогольной зависимостью (1144 пациента получали Селинкро в режиме «по необходимости» и 797 получали плацебо в режиме «по необходимости»).

Частота определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестно (не возможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 2

Органы и системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Со стороны обмена веществ и питания	Часто	Снижение аппетита
Нарушения психики	Очень часто	Бессонница
	Часто	Расстройства сна
		Спутанность сознания
		Беспокойство
		Снижение либидо (в т.ч. отсутствие)
	Частота неизвестна	Галлюцинации (в т.ч. слуховые, тактильные, зрительные и соматические)
		Диссоциативные расстройства
Со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение
		Головная боль
	Часто	Сонливость
		Тремор
		Расстройства внимания
		Парестезия
		Гипестезия
Со стороны сердца	Часто	Тахикардия
		Ощущение сердцебиения
Со стороны ЖКТ	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота
		Сухость во рту
Со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Повышенное потоотделение
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Мышечные спазмы
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Утомляемость
		Астения
		Недомогание
		Ощущение измененности состояния (в т.ч. ощущение тумана в голове, оцепенение)
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение массы тела

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Исследования взаимодействия с другими лекарственными препаратами *in vivo* не проводились.

В соответствии с данными исследований *in vitro*, нет оснований предполагать наличие клинически значимого взаимодействия между налмефеном или его метаболитами и лекарственными препаратами, подвер-

гающимися метаболизму с участием большинства изоферментов CYP450 и UGT или мембранными переносчиками. Одновременное применение с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента UGT2B7 (например диклофенак, флуконазол, медроксипрогестерона ацетат, меклофенамовая кислота), может значительно повысить экспозицию налмефена. Редкое применение данных лекарственных препаратов одновременно с налмефеном вряд ли может привести к клинически значимым последствиям. В тоже время, в случае длительного одновременного применения мощных ингибиторов изофермента UGT2B7, нельзя исключать потенциально возможное повышение экспозиции налмефена (см. «Особые указания»). Соответственно одновременное применение с индукторами UGT (например дексаметазон, фенобарбитал, рифампицин, омепразол) может потенциально привести к снижению концентрации налмефена в плазме ниже терапевтического уровня.

В случае применения налмефена одновременно с опиоидными агонистами (например некоторые противокашлевые, противопростудные, противодиарейные средства и опиоидные анальгетики) может наблюдаться снижение их терапевтического эффекта (см. «Особые указания»).

Не существует клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между налмефеном и алкоголем. После применения налмефена может отмечаться незначительное ухудшение когнитивных и психомоторных функций. Однако результат одновременного приема налмефена и алкоголя не превосходил сумму эффектов каждого вещества, применявшегося по отдельности.

Одновременное применение алкоголя и Селинкро не предотвращает развитие алкогольной интоксикации.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В исследовании у пациентов с диагнозом патологического пристрастия к азартным играм налмефен применялся в дозах до 90 мг/сут на протяжении 16 нед. В исследовании у пациентов с интерстициальным циститом 20 пациентов принимали налмефен в дозе 108 мг/сут на протяжении более 2 лет. Сообщалось о случае однократного приема налмефена в дозе 450 мг, который не сопровождался изменением АД, ЧСС, частоты дыхательных движений или температуры тела.

В данных случаях профиль безопасности налмефена соответствовал описанному выше в разделе «Побочные действия», однако опыт наблюдения ограничен.

Лечение: при передозировке рекомендуется симптоматическая терапия и наблюдение за состоянием пациента.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Селинкро не предназначен для достижения немедленного воздержания от алкоголя. Снижение потребления алкоголя является промежуточной целью на пути к полному воздержанию.

Применение опиоидов. В экстренной ситуации, когда пациенту, принимающему Селинкро, необходимо введение опиоидов, дозы последних, требующиеся для достижения желаемого эффекта, могут превышать стандартные. При этом следует внимательно отслеживать симптомы угнетения дыхания, являющегося результатом введения опиоидов, и другие нежелательные реакции.

Если для оказания помощи пациенту в экстренной ситуации необходимо введение опиоидов, их дозы должны подбираться индивидуально. В случае, когда требуется применение слишком высоких доз опиоидов, следует тщательно наблюдать за состоянием пациента.

Селинкро необходимо временно отменить за 1 нед до предполагаемого

применения опиоидов, например в ходе планового хирургического вмешательства.

Врач, назначающий Селинкро, должен рекомендовать пациенту сообщить медицинским работникам о времени последнего приема препарата в случаях, когда становится необходимым применение опиоидов.

Необходимо соблюдать осторожность в случае, когда лекарственные препараты, содержащие опиоиды (например противокашлевые препараты и опиоидные анальгетики), применяются у пациентов, уже получающих терапию Селинкро. Налмефен противопоказан у пациентов, принимающих в настоящее время опиоидные анальгетики.

Сопутствующие заболевания

Психические расстройства. В ходе проведения клинических исследований сообщалось о побочных реакциях со стороны психики (см. «Побочные действия»). Если у пациента возникают расстройства со стороны психики, не связанные с началом применения Селинкро и/или они не являются временными, врач должен учесть альтернативные причины возникновения данных симптомов и оценить необходимость продолжения терапии препаратом Селинкро.

Селинкро не исследовался у пациентов с нестабильным течением психических заболеваний. Следует назначать Селинкро с осторожностью пациентам с сопутствующими психическими заболеваниями в фазе декомпенсации, в т.ч. пациентам с диагнозом «большое депрессивное расстройство».

Судорожные расстройства. Опыт применения препарата у пациентов с судорожными расстройствами в анамнезе, включая судороги, развивающиеся при отмене алкоголя, ограничен. Рекомендуется соблюдать осторожность, если Селинкро применяется с целью уменьшения потребления алкоголя в данной группе пациентов.

Нарушения функции почек или печени. Селинкро активно метаболизируется в печени и выводится преимущественно с мочой. По этой причине следует соблюдать осторожность при назначении Селинкро пациентам с легкой или умеренной почечной или печеночной недостаточностью. Следует соблюдать осторожность при назначении Селинкро пациентам с повышенным уровнем АЛТ и АСТ (более чем в 3 раза превышающим ВГН), т.к. данная категория пациентов исключалась в ходе клинических исследований.

Пожилые пациенты (≥65 лет). Клинические данные по применению Селинкро у пациентов с алкогольной зависимостью в возрасте 65 лет и старше ограничены. Следует соблюдать осторожность при назначении Селинкро пациентам в возрасте 65 лет и старше.

Другие. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Селинкро с мощными ингибиторами изофермента UGT2B7.

Лактоза. Пациенты с такими редкими наследственными проблемами, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция не должны применять данный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Влияние налмефена на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалась. Селинкро может вызывать нежелательные реакции, такие как тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Бóльшая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения. Пациентам, принимающим Селинкро, не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами

до тех пор, пока не будет выяснена индивидуальная реакция на препарат.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 18 мг.* По 7 или 14 табл. в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. 1 бл. по 7 табл.; 1 или 2 бл. по 14 табл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

СПАСКУПРЕЛЬ® (SPASCUPREEL)

Biologische Heilmittel Heel GmbH (Германия)

табл. подъязычн. гомеопат., пен. 50, пач. картон. 1
Спаскупрель®

СОСТАВ

Таблетки подъязычные гомеопатические . . . . 1 табл.

активные вещества:

Citrullus colocynthis (цитруллюс колоцинтис) D4 . . . . . 30 мг

Ammonium bromatum (аммониум броматум) D4 . . . . . 30 мг

Atropinum sulfuricum (атропинум сульфурикум) D6 . . . . . 30 мг

Veratrum album (вератрум альбум) D6 . . . . . 30 мг

Magnesium phosphoricum (магнезиум фосфорикум) D6 . . . . . 30 мг

Gelsemium sempervirens (гельземиум семпервиренс) D6 . . . . . 30 мг

Passiflora incarnata (пассифлора инкарната) D2 . . . . . 15 мг

Agaricus muscarius (агарикус мускариус) D4 . . . . . 15 мг

Chamomilla recutita (хамомилла рекутита) D3 . . . . . 15 мг

Cuprum sulfuricum (купрум сульфурикум) D6 . . . . . 15 мг

Aconitum napellus (аконитум напеллюс) D6 . . . . . 60 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 1,5 мг; лактоза — до получения таблетки массой около 302 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые таблетки плоскоцилиндрической формы, с фаской, от белого до желтовато-белого цвета, иногда с желтыми, желтовато-коричневыми или черными вкраплениями. Запах практически отсутствует.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гомеопатическое.*

ПОКАЗАНИЯ

- спастический болевой синдром (спазмы желудка, кишечника, желчного пузыря и мочевыводящих путей);
- спазмы поперечно-полосатой мускулатуры (мышечная ригидность, мышечное напряжение).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст до 3 лет.

С

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В период беременности и кормления грудью препарат может применяться только после предварительной консультации с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Сублингвально,* по 1 табл. 3 раза в день рассасывать под языком за 0,5 ч до еды или спустя 1 ч после приема пищи. При обострениях — по 1 табл. каждые 15 мин на протяжении не более 2 ч.

Курс терапии — 2–3 нед; по указанию врача продолжительность лечения может быть увеличена.

Применение препарата у детей от 3 лет возможно по назначению и под контролем врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Назначение комплексных гомеопатических препаратов не исключает использование других ЛС, применяемых при данном заболевании.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При приеме гомеопатических ЛС могут временно обостряться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прервать прием препарата и обратиться к лечащему врачу. При появлении побочных эффектов, не описанных в инструкции по медицинскому применению, следует сообщить об этом врачу.

В состав препарата входит лактоза, в связи с чем его не рекомендуется принимать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы либо при врожденной лактозной недостаточности.

Указание для больных, страдающих сахарным диабетом: 1 табл. содержит 0,025 ХЕ.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки подъязычные гомеопатические.* По 50 табл. в белом пенале из полипропилена с крышкой из полипропилена. Каждый пенал помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

СПИТОМИН® (SPITOMIN®)

Буспирон* *100*

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки . . . . 1 табл.

активное вещество:

буспирона гидрохлорид . . . . . 5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 55,7/111,4 мг; МКЦ; натрия карбоксиметилкрахмал; магния стеарат; кремния диоксид коллоидный безводный

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 5 мг:* белые или почти белые, круглые плоские, с фаской, гравировкой «Е 151» на одной стороне и риской — на другой; без запаха или со слабым характерным запахом.

Таблетки, 10 мг: белые или почти белые, круглые плоские, с фаской, гравировкой «Е 152» на одной стороне и риской — на другой; без запаха или со слабым характерным запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анксиолитическое, антидепрессивное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Анксиолитическое (транквилизирующее) средство небензодиазепинового ряда, оказывает также антидепрессивное действие. В отличие от классических анксиолитиков, не обладает противоэпилептическим, седативным, снотворным и миорелаксирующим эффектами.

Механизм действия связан с влиянием буспирона на серотонинергическую и дофаминергическую системы. Селективно блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга. Кроме того, буспирон является се-

табл. 10 мг, бл. 10, кор. 6
Спитомин®

лективным частичным агонистом 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов. Буспирон не оказывает существенный эффект на бензодиазепиновые рецепторы и не влияет на связывание ГАМК, не обладает отрицательным влиянием на психомоторные функции, не вызывает толерантность, лекарственную зависимость и синдром отмены. Не потенцирует действие алкоголя. По анксиолитической активности буспирон примерно равен бензодиазепинам.

Терапевтический эффект развивается постепенно и отмечается через 7–14 дней от начала лечения, максимальный эффект регистрируется через 4 нед.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь буспирон быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ.

Буспирон подвергается интенсивному метаболизму первого прохождения через печень. Поэтому неизмененное вещество обнаруживается в системном кровотоке в небольшой концентрации, которая имеет значительные индивидуальные различия. Биодоступность составляет 4%. C_{max} в плазме крови достигается через 60–90 мин после приема препарата. У здоровых добровольцев буспирон имел линейную (пропорциональную дозе) фармакокинетику после приема 10–40 мг. Аналогичные фармакокинетические параметры обнаружены у пожилых пациентов. После однократного приема внутрь 20 мг препарата его уровни в плазме крови составляют от 1 до 6 нг/мл. Примерно 95% буспирона связывается с белками плазмы крови (86% — с альбумином плазмы, остальная часть — с α_1-кислым гликопротеином).

Буспирон подвергается окислительному метаболизму, в основном с участием изоферментов CYP3A4. Образуются различные гидроксилированные метаболиты. Основной метаболит (5-OH-буспирон) неактивен. Деалкилированный метаболит — 1-(2-пиримидинил)-пиперазин, 1-PP — активен. Его анксиолитическая активность в 4–5 раз ниже, чем у исходного вещества, но его уровень в плазме крови выше, и $T_{1/2}$ приблизительно в 2 раза продолжительнее, чем у буспирона. После однократного введения ^{14}C-меченого буспирона, 29–63% радиоактивности выделяется с мочой в течение 24 ч, в основном в форме метаболитов. Примерно 18–38% введенной дозы выводится с калом. После однократного приема 10–40 мг $T_{1/2}$ исходного вещества составляет примерно 2–3 ч, а $T_{1/2}$ активного метаболита равен 4,8 ч.

Одновременный прием пищи замедляет всасывание буспирона, но благодаря снижению досистемного клиренса (эффект первого прохождения) при этом значительно повышается биодоступность буспирона. После приема с пищей значение AUC буспирона повышается на 84%, а его C_{max} — на 16%.

C_{ss} в плазме крови может быть достигнута примерно через 2 дня после начала регулярного приема.

Кажущийся V_d составляет 5,3 л/кг.

Буспирон выделяется в грудное молоко, однако данные по плацентарной передаче отсутствуют.

Повышенные уровни буспирона в плазме и значения AUC, а также удлинение $T_{1/2}$ могут наблюдаться при нарушении функции печени. В связи с выделением неизмененного вещества в желчь, возможен второй пик концентрации буспирона в плазме крови. Пациентам с циррозом печени следует назначать препарат в более низких дозах или в тех же дозах с удлиненными интервалами.

При почечной недостаточности клиренс буспирона может снижаться на 50%. При почечной недостаточности буспирон следует назначать с осторожностью и в сниженных дозах.

Фармакокинетика буспирона у пожилых пациентов не изменена.

ПОКАЗАНИЯ

- генерализованное тревожное расстройство (ГТР);
- паническое расстройство;
- синдром вегетативной дисфункции;
- алкогольный абстинентный синдром (в качестве вспомогательной терапии);
- депрессивные расстройства — вспомогательная терапия (препарат не назначается для монотерапии депрессии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — ниже 10 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность (ПВ — более 18 с);
- одновременное применение ингибиторов МАО или 14-дневный период после отмены необратимого ингибитора МАО, или 1 день после отмены обратимого ингибитора МАО;
- глаукома;
- миастения;
- лактация;
- беременность или подозрение на беременность;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность буспирона для этой возрастной группы не доказаны).

С осторожностью: цирроз печени, почечная недостаточность (см. «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Ввиду отсутствия надлежащим образом контролируемых данных клинических исследований, применение буспирона во время беременности возможно только в том случае, когда польза от препарата оправдывает возможные риски. Женщинам детородного возраста во время курса лечения буспироном следует применять адекватные методы контрацепции, поскольку безопасность буспирона при беременности не доказана.

Буспирон выделяется в грудное молоко. Достаточные данные клинических исследований применения буспирона в период грудного вскармливания отсутствуют, поэтому кормящим матерям не рекомендуется принимать этот препарат.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, всегда в одно и то же время дня, до или после еды (чтобы избежать значительных колебаний концентрации активного вещества в плазме крови на протяжении суток).

Препарат нельзя принимать эпизодически для лечения тревоги, поскольку терапевтический эффект препарата Спитомин® развивается только после многократного приема и проявляется не ранее чем через 7–14 дней лечения.

Доза должна подбираться для каждого пациента индивидуально. Рекомендуемая начальная доза — 15 мг; ее

можно повышать по 5 мг/сут каждые 2 или 3 дня. Суточную дозу следует разделить на 2–3 приема. Обычная суточная доза 20–30 мг. Максимальная однократная доза составляет 30 мг; максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг.

Особые группы пациентов

Пожилые больные. Сам по себе пожилой возраст не требует уточнения дозы, поскольку фармакокинетика буспирона не претерпевает возрастных изменений.

Нарушение функции почек. При нарушении функции почек препарат следует применять с осторожностью и в сниженных дозах.

Нарушение функции печени. При нарушении функции печени препарат следует применять с осторожностью и в сниженных дозах, для чего уменьшают отдельные дозы или увеличивают интервал между дозами.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Буспирон обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и затем исчезают, несмотря на продолжение приема препарата. В некоторых случаях необходимо снижение дозы.

Для определения частоты возникновения побочных эффектов препарата применяют следующую классификацию: часто (более 1/100); нечасто (от 1/100 до 1/1000); редко (менее 1/1000); очень редко(<1/10000) (во многих случаях при отсутствии препарата сравнения связь нежелательных эффектов с приемом препарата не могла быть доказана).

Со стороны ССС: часто — боль в груди; нечасто — обморок, гипотония, гипертония; редко — нарушения мозгового кровообращения, декомпенсация сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, миокардиопатия, брадикардия.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль, повышенная нервная возбудимость, нарушения сна; нечасто — дисфорические реакции, деперсонализация, дисфория, повышенная чувствительность к шуму, эйфория, гиперкинезы, страх, апатия, галлюцинации, спутанность сознания, удлинение времени реакции, суицидальные мысли, эпилептические припадки, парестезии, нарушение координации движений, тремор; редко — клаустрофобия, непереносимость холода, ступор, заикание, экстрапирамидные расстройства, психотические расстройства.

Со стороны органов зрения и слуха: часто — шум в ушах, ларингит, отек слизистой носа; нечасто — нечеткость зрения, зуд в глазах, покраснение глаз, конъюнктивит, нарушение вкусовых и обонятельных ощущений; редко — нарушения внутреннего уха, боль в глазах, фотофобия, повышение ВГД.

Со стороны эндокринной системы: редко — галакторея и поражение щитовидной железы.

Со стороны ЖКТ: нечасто — тошнота, метеоризм, анорексия, повышение аппетита, слюнотечение, кишечное кровотечение; редко — диарея, жжение в языке.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — дизурические расстройства (в т.ч. учащенное мочеиспускание, задержка мочеиспускания), нарушения менструального цикла, снижение полового влечения; редко — аменорея, воспаление тазовых органов, ночное недержание мочи, задержка эякуляции, импотенция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — мышечные спазмы, ригидность мышц, артралгия; редко — мышечная слабость.

Со стороны органов дыхания: нечасто — гипервентиляция, нехватка воздуха, ощущение тяжести в груди; редко — носовое кровотечение.

Со стороны кожи: нечасто — отек, зуд, приливы, выпадение волос, сухость кожи, отек лица, ранимость кожи, сыпь.

Прочие: увеличение массы тела, лихорадка, снижение массы тела, боль в мышцах и костях; редко — злоупотребление алкоголем, потеря голоса, шум в ушах, икота.

Изменения лабораторных показателей: нечасто — повышение уровней АЛТ и АСТ сыворотки крови; редко — эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Учитывая фармакокинетические свойства препарата (низкая биодоступность, интенсивный метаболизм в печени, высокое связывание с белками), имеется высокая вероятность взаимодействия буспирона с одновременно вводимыми ЛС; однако поскольку буспирон имеет значительную терапевтическую широту, фармакокинетические взаимодействия не приводят к клинически существенным фармакодинамическим изменениям.

Ингибиторы МАО (ИМАО). Описано повышение АД и возникновение гипертонических кризов после одновременного введения буспирона и препаратов, действующих на МАО (моклобемид, селегилин); в связи с этим буспирон нельзя сочетать с ИМАО. После отмены необратимого ИМАО (например селегилин) до начала введения препарата Спитомин® (и наоборот) должно пройти не менее 14 дней. Аналогичным образом, должно пройти не менее 14 дней после отмены препарата Спитомин® до начала введения моклобемида (обратимый ИМАО). Однако Спитомин® можно давать через 1 день после отмены моклобемида.

Ингибиторы и индукторы CYP3A4. Исследования *in vitro* показали, что буспирон в основном метаболизируется изоферментами CYP3A4 цитохрома P450. Одновременное введение буспирона и ингибиторов CYP3A4 (эритромицин, итраконазол, нефазодон, дилтиазем, верапамил и грейпфрутовый сок) может привести к лекарственным взаимодействиям, а при введении сильного ингибитора также повысить уровень буспирона в плазме крови; поэтому необходимо снижение дозы буспирона (например до 2,5 мг 2 раза в день).

Сильные индукторы CYP3A4 (например рифампицин) могут значительно снизить уровни буспирона в плазме крови и ослабить его фармакодинамические эффекты.

Препараты, сильно связываемые белками. Поскольку буспирон сильно связывается с белками (95%), постоянно существует вероятность взаимодействия с другими белковосвязанными активными веществами. Исследования *in vitro* показали, что буспирон не может вытеснять из белков сильно связанные препараты (варфарин, фенитоин, пропранолол), но может замещать слабосвязанные препараты, например дигоксин.

При совместном введении *циметидина* с буспироном C_{max} буспирона возрастает на 40%, а его AUC не изменяется. Совместное введение этих препаратов требует тщательного медицинского наблюдения.

При совместном введении *диазепама* с буспироном уровень нордиазепама несколько повышается, и могут возникнуть побочные эффекты: системное головокружение, головная боль, тошнота.

Вещества, угнетающие ЦНС, и алкоголь. Совместное введение буспирона с триазоламом или флуразепамом не увеличивает длительность или силу эффекта этих бензодиазепинов. После однократной дозы 20 мг буспирона его эффекты на ЦНС не усиливаются. Опыт совместного применения буспирона и других анксиолитиков или других средств, действующих на ЦНС (например нейролептики и антидепрессанты), недостаточен. Поэтому в таких случаях необходимо тщательное медицинское наблюдение.

Другие ЛС. Из-за недостаточности соответствующих клинических данных

совместное применение буспирона с антигипертензивными препаратами, сердечными гликозидами, пероральными контрацептивами и противодиабетическими средствами возможно лишь в условиях тщательного медицинского наблюдения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* желудочно-кишечные нарушения, тошнота, рвота, головокружение и сонливость; угнетение сознания различной степени тяжести (при тяжелых формах).

Лечение: промывание желудка и симптоматическая терапия. Диализ неэффективен.

Имеющийся к настоящему времени опыт свидетельствует о том, что даже крайне высокие дозы (однократный прием внутрь 375 мг) не обязательно вызывают тяжелые симптомы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Печеночная недостаточность.* Буспирон подвергается интенсивному метаболизму в печени. Однократное введение 30 мг пациентам с циррозом печени повышает уровни буспирона плазмы крови и увеличивает AUC с удлинением продолжительности $T_{1/2}$ препарата. В связи с выделением неизмененного вещества в желчь возможен второй пик концентрации буспирона в плазме крови. Препарат противопоказан больным с тяжелой печеночной недостаточностью. Пациентам с циррозом печени следует назначать препарат в более низких дозах или в тех же дозах с удлиненными интервалами.

Почечная недостаточность. При умеренной или тяжелой почечной недостаточности клиренс буспирона может снижаться на 50%. Препарат противопоказан больным с тяжелой почечной недостаточностью при СКФ менее 10 мл/мин. При легкой (СКФ более 30 мл/мин) и умеренной (СКФ 10–30 мл/мин) почечной недостаточности буспирон можно применять, однако при этом следует соблюдать осторожность и назначать сниженные дозы.

Пожилые пациенты. Пожилой возраст сам по себе не требует уточнения дозы, однако рекомендуется соблюдение осторожности (например в связи с возможным снижением функции почек и/или печени и повышенной вероятности возникновения побочных эффектов). Пациентам следует назначать низшие возможные эффективные дозы, а в случае повышения дозы следует устанавливать тщательное наблюдение за пациентом.

Применение препарата требует особой осторожности у больных *прямоугольной глаукомой и миастенией.*

В случае непереносимости лактозы при составлении диеты следует учитывать содержание лактозы в таблетках (55,7 мг — в таблетках по 5 мг и 111,4 мг — в таблетках по 10 мг).

Пациентам следует рекомендовать не употреблять в пищу *грейпфруты* и не пить грейпфрутовый сок в значительных количествах, т.к. эти продукты могут повысить уровень буспирона в плазме крови и привести к увеличению частоты или тяжести побочных эффектов.

Перевод пациентов с бензодиазепинов на буспирон. Буспирон не может устранить симптомы отмены бензодиазепинов. Если пациента переводят на буспирон после длительной бензодиазепиновой терапии, буспирон следует назначать только после завершения периода постепенного снижения дозы бензодиазепинов.

Буспирон не вызывает пристрастия к препарату, однако его введение пациентам с установленной или подозреваемой предрасположенностью к лекарственной зависимости требует тщательного медицинского контроля.

Поскольку анксиолитический эффект проявляется после 7–14 дней приема препарата, а полный терапевтический эффект развивается при-

мерно за 4 нед, пациенты с сильной тревогой нуждаются в тщательном медицинском наблюдении в начальном периоде терапии.

На протяжении всего курса лечения буспироном следует избегать употребления алкогольных напитков.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Результаты клинических исследований показали, что монотерапия буспироном не влияет на показатели психомоторной деятельности пациентов. Несмотря на это, в начале курса лечения возможны преходящие нежелательные эффекты, в связи с чем пациентов следует предупреждать о том, что вождение транспортных средств и управление механизмами возможно только при полной уверенности пациента в своих психомоторных функциях. Способность пациента управлять транспортными средствами и механизмами следует определять индивидуально, в зависимости от реакции пациента на лечение и применения сопутствующей терапии.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 5 мг и 10 мг.* По 10 табл. в блистере из ПА/Ал/ПВДХ/Ал. 6 блистеров (60 табл.) в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

СУПРАДИН® (SUPRADYN®)

Поливитамины + Минералы *415*

Bayer Consumer Care AG (Германия)

СОСТАВ

Таблетки шипучие . . . . . 1 табл.

активные вещества:

витамин А (ретинол) . . . 3333 МЕ (в форме витамина А пальмитата)

витамин B_1 (тиамина гидрохлорид) . . . . . 20 мг (в форме тиамина монофосфорной кислоты эфира хлорида 24,7 мг)

витамин B_2 (рибофлавин) . . . . . 5 мг (в форме рибофлавина натрия фосфата дигидрата 6,82 мг)

витамин B_6 (пиридоксина гидрохлорид) . . . . . 10 мг

витамина B_{12} (цианокобаламин) . . . . . 5 мкг

витамин С (аскорбиновая кислота) . . . . . 150 мг

витамин D_3 (колекальциферол) . . . . . 500 МЕ

витамин Е (альфа-токоферола ацетат) . . . . . 10 мг

биотин . . . . . 0,25 мг

кальция пантотенат . . . . . 11,6 мг

фолиевая кислота . . . . . 1 мг

никотинамид . . . . . 50 мг

минералы и микроэлементы:

кальций (в форме кальция глицерофосфата и в форме кальция пантотената) . . . . . 51,3 мг

магний (в форме магния глицерофосфата) . . . . . 5 мг

железо (в форме железа карбоната сахарата) . . . . . 1,25 мг

марганец (в форме марганца сульфата (моногидрата) . . . . . 0,5 мг

фосфор (в форме кальция глицерофосфата в форме магния глицерофосфата в форме тиамина монофосфорной кислоты эфира хлорида) . . . . 47 мг

медь (в форме меди сульфата (безводного). . . . 0,1 мг

цинк (в форме цинка сульфата (моногидрата) . . . . 0,5 мг

молибден (в форме натрия молибдата (дигидрата) . . . . . 0,1 мг

вспомогательные вещества: ароматизатор лимонный *permaseal* 60.827-01 — 60 мг; ароматизатор лимонный *permastable* 3206 — 100 мг; маннитол — 17,25 мг; сахароза — 1086,384 мг; натрия сахарин — 18 мг; натрия гидрокарбонат — 1100 мг; тартаровая кислота — 1600 мг

табл. шип., туба 10,
пач. картон. 1, 2
Супрадин®

табл. п.о., бл. 10,
пач. картон. 1, 3, 10
Супрадин®

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

активные вещества:

витамин А (ретинола пальмитат) . . . . . 3333 МЕ
витамин B_1 (тиамина мононитрат) . . . . . 20 мг
витамин B_2 (рибофлавин) . . . . . 5 мг
витамин B_6 (пиридоксина гидрохлорид) . . . . 10 мг
витамин B_{12} (цианокобаламин) . . . . . 5 мкг
витамин С (аскорбиновая кислота) . . . . . 150 мг
витамин D_3 (колекальциферол) . . . . . 500 МЕ
витамин Е (токоферола ацетат) . . . . . 10 мг
биотин . . . . . 0,25 мг
кальция пантотенат . . . . . 11,6 мг
фолиевая кислота . . . . . 1 мг
никотинамид . . . . . 50 мг

минералы и микроэлементы:

кальций (фосфат, пантотенат) . . . . . 51,3 мг
магний (фосфат, стеарат, оксид) . . . . . 21,2 мг
железо (карбонат, сульфат, элемент) . . . . . 10 мг
марганец (сульфат) . . . . 0,5 мг
фосфор (фосфат) . . . . . 23,8 мг
медь (сульфат . . . . . 1 мг
цинк (сульфат) . . . . . 0,5 мг
молибден (молибдат) . . . . 0,1 мг

вспомогательные вещества: МКЦ; повидон; лактоза; кросповидон; маннитол; магния стеарат; сахароза

компоненты оболочки: сахароза; рисовый крахмал; тальк; титана диоксид; акации спрей сухой; кантаксантин (10%); водорастворимый парафин твердый; парафин жидкий легкий

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки шипучие:* цилиндрические, плоские таблетки, от бледно-желтого до светло-желтого цвета, с вкраплениями более темного и более светлого цвета, растворяется в воде с выделением пузырьков, образуя зеленовато-желтый, непрозрачный, с небольшим осадком раствор с запахом лимона.

Таблетки, покрытые оболочкой: овальные, двояковыпуклые таблетки,

покрытые оболочкой оранжево-красного цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит витаминов и макро- и микроэлементов.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Определяется комплексом входящих в состав препарата витаминов и минералов.

Витамин А необходим для нормального роста, участвует в формировании и поддержании структуры и функции костей, зубов, кожи; участвует в синтезе зрительного пигмента.

Витамин B_1 нормализует деятельность сердца и способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин B_2 способствует процессам регенерации тканей, в т.ч. клеток кожи.

Витамин B_6 способствует поддержанию структуры и функции костей, зубов, десен, оказывает влияние на эритропоэз, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин B_{12} участвует в эритропоэзе, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин С участвует в формировании и поддержании структуры и функции костей, зубов и десен; укрепляет стенки капилляров.

Витамин D_3 регулирует обмен фосфора и кальция в организме, содействуя всасыванию этих веществ в кишечнике, своевременному отложению их в костях.

Витамин Е обеспечивает нормальное функционирование эритроцитов, предохраняет от повреждений клеточные мембраны.

Биотин принимает участие в обменных процессах, способствует усвоению белка.

Пантотеновая кислота участвует в процессах метаболизма жиров, белков и углеводов.

Фолиевая кислота участвует в эритропоэзе.

Никотинамид принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, обеспечивает перенос водорода и фосфата.

Кальций участвует в формировании костей и зубов, способствует нормальной свертываемости крови.

Магний участвует в формировании мышечной и костной тканей, а также принимает участие в синтезе белка.

Железо участвует в эритропоэзе; является важной составной частью гемоглобина, который обеспечивает транспорт кислорода в ткани.

Фосфор, наряду с кальцием, участвует в формировании костей и зубов, а также в процессах энергетического обмена.

Марганец содействует правильной минерализации костей.

Медь необходима для нормальной функции эритроцитов и обмена железа.

Цинк входит в состав около 70 ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме гормонов (в основном ГКС), а также делении и взаимодействии иммунокомпетентных клеток.

Молибден входит в состав ферментов и коферментов, участвующих во многих окислительно-восстановительных реакциях в организме.

Супрадин® содержит 12 витаминов в сочетании с минералами и редкими элементами, являющихся важными факторами метаболических процессов.

Витамины необходимы для метаболизма углеводов, образования запасов энергии, метаболизма липидов, нуклеиновых кислот и белков, а также для синтеза коллагена, нейромедиаторов.

Витамины принимают участие в регуляции и координации метаболических процессов, необходимы для роста костей, заживления ран, для поддержания нормального состояния сосудов, микросомального метаболизма лекарств и детоксикации, поддержания иммунного статуса, для развития и дифференциации тканей.

Недостаток витаминов наблюдается в следующих случаях:
- при увеличенной потребности (период роста, беременность, период грудного вскармливания, пожилой возраст, период выздоровления, лечение антибиотиками, проведение курса химиотерапии);
- при сниженном потреблении (снижение веса и другие несбалансированные диеты, пожилой возраст, желудочно-кишечные заболевания).
При указанных состояниях редко наблюдается недостаток только одного из витаминов. Кроме того, нарушается поступление наиболее распространенных минералов и редких элементов.
Препарат Супрадин® создан как полный мультивитаминный комплекс, способствующий предупреждению общих авитаминозов и позволяющий проводить их лечение, а также предупреждать заболевания и поддерживать умственное и физическое состояние пациента.

ПОКАЗАНИЯ. При профилактике и лечении гипо- и авитаминозов и недостатке минеральных веществ, в т.ч.:
- неполноценное и несбалансированное питание (диеты);
- повышенные физические и умственные нагрузки;
- период выздоровления после продолжительных и/или тяжело протекавших заболеваний, в т.ч. инфекционных;
- комплексная терапия хронического алкоголизма;
- назначение антибиотикотерапии, химиотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Общее для всех лекарственных форм*
- гиперчувствительность, в т.ч. при аллергии на один или несколько компонентов препарата;
- гипервитаминоз A или D;
- гиперкальциемия;
- почечная недостаточность;
- период лечения ретиноидами.

Дополнительно для таблеток, покрытых оболочкой
- повышенная чувствительность к лактозе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Можно принимать во время беременности и в период грудного вскармливания при условии соблюдения рекомендуемой ежедневной дозы. Нет данных, указывающих на риск для плода в случае приема препарата в рекомендованных дозах во время беременности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* во время еды. Таблетки шипучие предварительно растворяют в стакане воды. Таблетки, покрытые оболочкой, проглатывают целиком, запивая 1/2 стакана воды.
Взрослым и подросткам старше 12 лет: 1 шипучая табл. или 1 табл., п.о. в день или — по указанию врача. Без рекомендации врача препарат не следует принимать в дозах, превышающих вышеуказанные, а также детям до 12 лет.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции на компоненты препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не принимать одновременно другие поливитаминные препараты.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Возможно окрашивание мочи в желтый цвет, что совершенно безвредно и объясняется наличием в препарате рибофлавина.
Таблетка шипучая содержит около 300 мг натрия (эквивалентно 700 мг поваренной соли). Пациентам, соблюдающим диету с минимальным потреблением соли, рекомендуется принимать драже.
Таблетка шипучая содержит около 1000 мг кристаллического сахара (сахарозы); таблетка, покрытая оболочкой — 300 мг. При приеме рекомендованной суточной дозы это количество пренебрежимо мало даже при необходимости соблюдения противодиабе-

тической диеты (1 г кристаллического сахара соответствует 0,1 ХЕ).
В случае повышенной чувствительности к лактозе следует принимать Супрадин® в форме шипучих таблеток.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки шипучие.* Алюминиевый или полипропиленовый цилиндр с пластиковой крышкой и дессикантом, содержащий 10 шипучих таблеток, завернутых в фольгу алюминий/бумага. 1 или 2 цилиндра упакованы в картонную коробку.
Таблетки, покрытые оболочкой. По 10 табл. в блистере из ПВХ/алюминий. 1, 3 или 10 блистеров упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ТАБЕКС® (TABEX®)

Цитизин *628*

Sopharma AD (Болгария)

табл. п.п.о. 1,5 мг, бл. 50 [с календ.], пач. картон. 2
Табекс®

СОСТАВ
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.
активное вещество:
цитизин . . . . . 1,5 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 28 мг; МКЦ — 67,5 мг; тальк — 2 мг; магния стеарат — 1 мг
оболочка пленочная: Опадрай II коричневый 85 F 26948 — 3 мг: поливиниловый спирт частично гидролизованный — 1,2 мг; титана диоксид (Е171) — 0,654 мг; макрогол 3350 — 0,606 мг; тальк — 0,444 мг; железа оксид желтый (Е172) — 0,062 мг, железа оксид красный (Е172) — 0,018 мг, железа оксид черный (Е172) — 0,016 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета.
Вид на изломе — от белого до бежевого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Н-холиномиметическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Алкалоид цитизин, являющийся активным веществом препарата, обладает н-холиномиметическим действием; возбуждает ганглии вегетативной нервной системы, рефлекторно стимулирует дыхательный центр, вызывает выделение адреналина из мозгового вещества надпочечников, повышает АД.
При близком сходстве с механизмом действия никотина, цитизин обладает гораздо более низкой токсичностью и бóльшим терапевтическим индексом.
Цитизин конкурентно подавляет взаимодействие никотина с соответствующими рецепторами, что ведет к постепенному уменьшению и исчезновению никотиновой зависимости.

ПОКАЗАНИЯ. Никотиновая зависимость (для облегчения отказа от курения).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ препарата;
- острый инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- аритмия сердца;
- недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения;
- атеросклероз;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- недостаточность лактазы, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (в состав препарата входит лактоза);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 и после 65 лет.

С осторожностью: ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания сосудов головного мозга; облитерирующие артериальные заболевания; гипертиреоидизм; язвенная болезнь желудка; сахарный диабет; почечная или печеночная недостаточность; некоторые формы шизофрении; наличие хромаффинных опухолей надпочечников; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лицам с длительным стажем курения и лицам старше 40–45 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Табекс® не следует применять женщинам во время беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

Препарат следует применять по следующей схеме: с 1-го по 3-й день — по 1 табл. 6 раз в день (каждые 2 ч), постепенно уменьшая число выкуренных сигарет. Если результат неудовлетворительный, лечение следует прекратить и через 2–3 мес можно начать его снова.

При хорошем эффекте лечение продолжают по следующей схеме: с 4-го по 12-й день — по 1 табл. каждые 2,5 ч; с 13-го по 16-й день — по 1 табл. каждые 3 ч; с 17-го по 20-й день — по 1 табл. каждые 5 ч; с 21-го по 25-й день — по 1–2 табл. в день.

Полный отказ от курения должен наступить не позднее 5-го дня от начала лечения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат обычно хорошо переносится, наблюдаемые побочные явления выражены слабо или умеренно. Большинство из них появляются в начале лечения и проходят самостоятельно. Чаще всего они связаны с никотиновой зависимостью и проявляются головокружением, головной болью и бессонницей.

В рекомендованных дозах препарат Табекс® не вызывает серьезных неблагоприятных эффектов.

Возможны следующие побочные действия:

Со стороны ССС: тахикардия, незначительное повышение артериального давления, ощущение сердцебиения.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница или сонливость, повышенная раздражительность.

Со стороны дыхательной системы: одышка.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, тошнота, боли в животе, запоры, диарея, изменения вкуса и аппетита.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боли в мышцах.

Со стороны обмена веществ и питания: снижение массы тела, повышенное потоотделение.

Прочие: боли в грудной клетке.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. После прекращения табакокурения могут усиливаться побочные действия теофиллина, ропинирола, клозапина и оланзапина.

При одновременном применении препарата Табекс® с ацетилхолином, карбахолом, галантамином, пиридостигмином, ревастигмином, дистигмином возможно усиление холино-

миметических побочных действий (слюнотечение, слезотечение, бронхиальная секреция с кашлем и риск возникновения приступа астмы, сужение зрачка, колики, тошнота, рвота, частое мочеиспускание, повышенный тонус мышц или внезапные сокращения мышц).

Применение препарата Табекс® одновременно ловастатином, симвастатином, флувастатином, правастатином и др. повышает риск появления болей в мышцах.

Одновременное применение препарата Табекс® с гипотензивными средствами (пропранолол и др.) может ослабить их эффект.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, расширение зрачков, общая слабость, тахикардия, клонические судороги, паралич дыхания.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, инфузионное введение водно-солевых растворов, а также 5 или 10% раствора глюкозы, назначение противосудорожных средств, кардиотоников, дыхательных аналептиков и других симптоматических средств. Следует отслеживать работу органов дыхания, АД и ЧСС.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Прием препарата следует начать только тогда, когда пациент имеет серьезное намерение отказаться от курения.

Лечение препаратом и продолжение курения может привести к усилению побочных действий никотина (никотиновая интоксикация).

Лекарственный препарат содержит вспомогательное вещество — лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазным дефицитом (тип *Lapp*) или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует применять лекарственный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг.* В бл. из ПВХ-пленки/фольги алюминиевой, 50 шт. 2 блистера в картонном вкладыше с календарем приема в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ТЕБАНТИН® (TEBANTIN®)

Габапентин* **163**

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Капсулы ....1 капс.

активное вещество:

габапентин .... 100 мг
300 мг
400 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 1,33/3,99/5,32 мг; тальк — 3,99/11,97/15,96 мг; крахмал прежелатинизированный — 5,54/16,62/22,16 мг; лактозы моногидрат — 22,14/66,42/88,56 мг

твердая желатиновая капсула крышечка: краситель железа оксид красный (Е172) — 0,47/0,47/0,47%; краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,45/0,45/0,45%; титана диоксид (Е171) — 1/1/1%; желатин — до 100/100/100%

корпус: краситель железа оксид красный (Е172) — -/0,008/0,06%; краситель железа оксид желтый (Е172) — -/0,2727/0,65%; титана диоксид (Е171) — 2/2/1,3333%; желатин — до 100/100/100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы, 100 мг:* Coni-Snap®, размер №3, крышечка — розовато-коричневого цвета, корпус — белого цвета.

Капсулы, 300 мг: Coni-Snap® размер №1, крышечка — розовато-коричневого цвета, корпус — светло -желтого цвета.

капс. 300 мг, бл. 10, пач. картон. 5, 10
Тебантин®

Капсулы, 400 мг: Coni-Snap® размер № 0, крышечка — розовато-коричневого цвета, корпус — желтовато-оранжевого цвета.

Содержимое капсул: белый или почти белый кристаллический порошок.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоэпилептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Габапентин по своей структуре сходен с нейротрансмиттером ГАМК. Является липофильным веществом. Однако механизм его действия отличается от такового некоторых других препаратов, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами, включая препараты вальпроевой кислоты, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансферазы, ингибиторы захвата ГАМК, агонисты ГАМК и пролекарственные формы ГАМК: он не обладает ГАМКергическими свойствами и не влияет на захват и метаболизм ГАМК. Предварительные исследования свидетельствуют о том, что габапентин связывается с α_2-δ-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов и подавляет поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли.

Другими механизмами, участвующими в действии габапентина при нейропатической боли, являются: уменьшение глутаматзависимой гибели нейронов, увеличение синтеза ГАМК, подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы. Габапентин в клинически значимых концентрациях не связывается с рецепторами других препаратов или трансмиттеров, включая рецепторы $ГАМК_A$ и $ГАМК_B$, бензодиазепиновые, глутамата, глицина или N-метил-D-аспартата. В отличие от фенитоина и карбамазепина, габапентин не взаимодействует с натриевыми каналами *in vitro*. Габапентин частично ослаблял эффекты агониста глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартата в некоторых тестах *in vitro*, но только в концентрации более 100 мкмоль, которая не достигается *in vivo*. Габапентин несколько уменьшает выброс моноаминовых нейротрансмиттеров и модифицирует активность ферментов ГАМК-синтетазы и глутамат-синтетазы *in vitro*. Применение габапентина у крыс приводило к повышению обмена ГАМК в некоторых участках головного мозга; этот эффект был сходен с таковым вальпроевой кислоты, хотя наблюдался в иных участках головного мозга. Значение этих эффектов габапентина для его противосудорожной активности не установлено. У животных габапентин легко проникает в ткань головного мозга и предупреждает судороги, вызванные максимальным электрошоком, химическими препаратами, включая ингибиторы синтеза ГАМК, а также обусловленные генетическими факторами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция быстрая. После приема внутрь C_{max} в плазме достигается через 3 ч. При повторном введении C_{max} достига-

ется приблизительно на 1 ч быстрее, чем при однократном приеме. Биодоступность габапентина не пропорциональна дозе: снижается при увеличении дозы. Абсолютная биодоступность габапентина в капсулах составляет около 60%. Пища, в т.ч. с большим содержанием жиров, не оказывает существенное влияние на фармакокинетику, в таких случаях имеет место ≈14% увеличение AUC и C_{max}. При приеме препарата в дозе от 300 до 4800 мг средние величины C_{max} и AUC возрастали по мере увеличения дозы. Отклонение от линейности в случае обоих показателей очень невелико при дозах, не превышающих 600 мг, при больших дозах увеличение также не столь значительно.

После приема внутрь габапентина однократно плазменная концентрация препарата у детей в возрасте от 4 до 12 лет сходна с таковой у взрослых пациентов. При повторных приемах равновесное состояние достигалось через 1–2 дня и сохранялось в течение всего курса лечения.

Ниже (таблица 1) приводятся фармакокинетические параметры габапентина при повторном приеме препарата каждые 8 ч.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры	300 мг (n=7)	400 мг (n=11)
C_{max}, μг/мл	4,02 (24)	5,5 (21)
T_{max}, ч	2,7(18)	2,1 (47)
$T_{1/2}$, ч	5,2 (12)	6,1 (не опр.)
AUC $_{0-\infty}$, μг·ч/мл	24,8 (24)	33,3 (20)
Ae, %	Отсутствует	63,6 (14)

Ae – количество габапентина, выведенного с мочой.

Метаболизм. Габапентин практически не метаболизируется в организме человека и не индуцирует окислительные ферменты печени со смешанной функцией, участвующие в метаболизме ЛС.

Распределение. Габапентин практически не связывается с белками плазмы (менее 3%), V_d составляет 57,7 л. Концентрация габапентина в ликворе составляет 20% от C_{ss} в плазме. Проходит через ГЭБ, проникает в грудное молоко.

Выведение габапентина из плазмы имеет линейную зависимость. $T_{1/2}$ составляет 5–7 ч, не зависит от дозы. Константа скорости выведения, клиренс из плазмы и почечный клиренс габапентина прямо пропорциональны Cl креатинина. Габапентин выводится почками в неизмененном виде. Удаляется из плазмы при гемодиализе.

Особые группы пациентов

Клиренс габапентина из плазмы снижается у пожилых больных и пациентов с нарушенной функцией почек, $T_{1/2}$ при Cl креатинина менее 30 мл/мин составляет около 52 ч. Пациентам с нарушением функции почек и пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется коррекция дозы.

ПОКАЗАНИЯ

- парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей старше 12 лет в качестве монотерапии или дополнительной терапии;
- парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у детей от 3 до 12 лет в качестве дополнительной терапии;
- нейропатические боли у больных старше 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- острый панкреатит;
- недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в лекарственной форме препарата содержится лактоза);

- период лактации;
- монотерапия у детей в возрасте от 3 до 12 лет;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствуют данные о применении препарата у беременных, поэтому габапентин следует применять во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери оправдывает возможный риск для плода.

Габапентин выводится с грудным молоком, влияние его на детей, вскармливаемых грудью, неизвестно, поэтому во время кормления грудью Тебантин® следует назначать только в том случае, если польза для матери явно перевешивает риск для младенца.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости. При трехкратном введении следует учитывать, что время между двумя дозами не должно превышать 12 ч.

Парциальные судороги

Взрослые и дети старше 12 лет: обычно противоэпилептический эффект обеспечивает доза от 900 до 1200 мг/сут. Желаемый терапевтический эффект достигается в течение нескольких дней после титрования.

Рекомендуемые схемы дозирования:

А. 1-й день — 300 мг/сут (по 1 капс. 300 мг/сут или по 1 капс. 100 мг 3 раза в сутки); 2-й день — 600 мг/сут (по 1 капс. 300 мг 2 раза в сутки или по 2 капс. 100 мг 3 раза в сутки); 3-й день — 900 мг/сут (по 1 капс. 300 мг 3 раза в сутки или по 3 капс. 100 мг 3 раза в сутки); с 4-го дня — суточную дозу можно повысить до 1200 мг, распределив на 3 приема в сутки (например по 1 капс. 400 мг 3 раза в сутки);

Б. Альтернативный режим дозирования. Исходная доза в 1-й день — по 1 капс. 300 мг 3 раза в сутки (соответствует 900 мг габапентина), после чего дозу можно повышать до 1200 мг/сут. В зависимости от полученного эффекта, дозу можно увеличивать на 300–400 мг/сут, но не превышая общей суточной дозы (при трехкратном приеме) в 2400 мг, что связано с недостаточным количеством данных об эффективности и безопасности применения более высоких доз.

Применение препарата в качестве дополнительной терапии у детей 3–12 лет с массой тела более 17 кг: в связи с недостаточными данными об эффективности и безопасности препарат не рекомендуется детям до 3 лет, а также детям от 3 до 12 лет в качестве монотерапии.

Рекомендуемая суточная доза препарата (распределенная на 3 приема) составляет 25–35 мг/кг/сут. Таблица 2 содержит рекомендуемые суточные дозы габапентина на 1 кг. Эффективная доза достигается с помощью титрования согласно следующей схеме: 1-й день — 10 мг/кг/сут; 2-й день — 20 мг/кг/сут; 3-й день — 30 мг/кг/сут, согласно приведенному в таблице методу. Затем при необходимости суточная доза габапентина (разделенная на 3 приема) может повышаться до 35 мг/кг/сут. Данные долгосрочных клинических исследований подтвердили хорошую переносимость доз 40–50 мг/кг/сут.

Таблица 2

Исходные дозы габапентина у детей 3–12 лет с массой тела более 17 кг

Масса ребенка, кг	Доза, мг	1-й день, мг/сут	2-й день, мг, 2 раза в день	3-й день, мг, 3 раза в день
17–25	600	200	200	200
≥26	900	300	300	300

Таблица 3

Поддерживающие дозы габапентина у детей 3–12 лет с массой тела более 17 кг

Масса, кг	Полная доза, мг/сут
17–25	600
26–36	900
37–50	1200
51–72	1800

Лечение нейропатической боли у взрослых (старше 18 лет)

Оптимальная терапевтическая доза при лечении нейропатической боли титруется лечащим врачом на основании эффективности и переносимости. В зависимости от индивидуальной реакции пациента, доза может достигать 3600 мг/сут.

Рекомендуемые схемы дозирования:

А. 1-й день — 300 мг/сут (по 1 капс. 300 мг/сут или по 1 капс. 100 мг 3 раза в сутки); 2-й день — 600 мг/сут (по 1 капс. 300 мг 2 раза в сутки или по 2 капс. 100 мг 3 раза в сутки); 3-й день — 900 мг/сут (по 1 капс. 300 мг 3 раза в сутки или по 3 капс. 100 мг 3 раза в сутки);

Б. Альтернативный режим дозирования при интенсивной боли. Исходная доза в 1-й день — по 1 капс. 300 мг 3 раза в сутки (соответствует 900 мг габапентина), после чего дозу можно повышать в течение 7 дней до 1800 мг/сут.

В некоторых случаях, для достижения желаемого анальгетического эффекта, дозу можно повышать максимально до 3600 мг/сут, распределив ее на 3 приема (в клинических исследованиях в течение 1-й нед дозу увеличивали до 1800 мг, а за 2-ю и 3-ю нед — до 2400 и 3600 мг соответственно).

Ослабленным больным, с низкой массой тела или перенесшим трансплантацию органов дозу можно повышать строго на 100 мг/сут.

Пожилым больным в соответствии с возрастным снижением клиренса креатинина, а также больным с почечной недостаточностью (Cl креатинина <80 мл/мин) или находящимся на гемодиализе терапевтическая доза подбирается индивидуально по следующей схеме, представленной в таблице 4.

Таблица 4

Рекомендуемые дозы габапентина при снижении функции почек

Cl креатинина, мл/мин	Полная дневная доза габапентина*, мг/сут
≥80 (нормальный клиренс)	900–2400
50–79	600–1800
30–49	300–900
15–29	150**–600
<15	150**–300

* Суточную дозу следует разделить на 3 приема.

** Прием дозы 3 раза по 100 мг через день.

Режим дозирования при гемодиализе

Больным, находящимся на гемодиализе и ранее не принимавшим габапентин, рекомендуется назначить насыщающую дозу, составляющую 300–400 мг, затем по 200–300 мг через каждые 4 ч гемодиализа. В дни, свободные от гемодиализа, габапентин принимать нельзя.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *При лечении парциальных судорог*

Общие: боль в спине, боль в груди, лихорадка, повышенная утомляемость, гриппоподобный синдром, астения, недомогание.

Со стороны нервной системы: сонливость, головокружение, головная боль, амнезия, атаксия, депрессия, эмоциональная лабильность, повышенная нервная возбудимость, нистагм (дозозависимый), тремор, подергивание мышц, гиперкинезы, дизартрия, нарушение координации, галлюцинации, двигательные расстройства (хореоатетоз, дискинезия, дистония), нарушение мышления,

спутанность сознания, тики, парестезии (дозозависимые), гиперкинезия, усиление, ослабление или отсутствие рефлексов, тревожность, беспокойство, враждебность, бессонница.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в животе, диспепсия, повышение аппетита, сухость во рту или глотке, запор, диарея, поражения зубов, панкреатит, гепатит, желтуха, повышение активности печеночных трансаминаз, метеоризм, анорексия, гингивит.

Со стороны ССС: сердцебиение, симптомы вазодилатации. При назначении с другими ЛС — повышение АД.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, переломы.

Со стороны дыхательной системы: фарингит, ринит, при назначении с другими противоэпилептическими ЛС — кашель, пневмония.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения (амблиопия, диплопия), шум в ушах.

Со стороны мочеполовой системы: импотенция, недержание мочи, острая почечная недостаточность, увеличение в объеме молочных желез, гинекомастия, при назначении с другими противоэпилептическими ЛС — инфекция мочевых путей.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка, ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона).

Прочие: пурпура, увеличение массы тела, изменение цвета эмали зубов, отек лица, периферические отеки, генерализованный отек, акне, алопеция, колебания концентрации глюкозы крови у больных сахарным диабетом.

При лечении нейропатической боли

Общие: случайные травмы, астения, боль в спине, гриппоподобный синдром, головная боль, инфекции, боль различной локализации.

Со стороны пищеварительной системы: запор, диарея, диспепсия, сухость во рту, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе.

Со стороны нервной системы: нарушение походки, дезориентация, парестезии, сонливость, нарушение мышления, тремор.

Со стороны дыхательной системы: одышка, фарингит.

Со стороны кожных покровов: кожная сыпь.

Со стороны органов чувств: амблиопия.

Прочие: периферические отеки, увеличение массы тела.

Кроме того, у детей младше 12 лет отмечалась враждебность и гиперкинезия при приеме габапентина в качестве дополнительной терапии.

После резкой отмены терапии габапентином наиболее часто отмечались беспокойство, бессонница, тошнота, боли различной локализации, потливость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противоэпилептические препараты:* взаимодействия между габапентином и фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой и фенобарбиталом не отмечено. Фармакокинетика габапентина в равновесном состоянии одинакова у здоровых людей и пациентов, получающих другие противоэпилептические средства.

Пероральные контрацептивные препараты: габапентин не влияет на фармакокинетику и эффективность пероральных контрацептивных препаратов, содержащих норэтистерон и/или этинилэстрадиол. Однако ухудшение/прекращение контрацептивного эффекта этих ЛС возможно при комбинировании препарата Тебантин® с другими противоэпилептическими средствами, понижающими эффективность пероральных контрацептивных средств.

Антациды: средства, нейтрализующие кислотность желудка, содержащие магний или алюминий, понижа-

ют биодоступность габапентина на 24%. Капсулы Тебантин® следует принимать спустя 2 ч после приема антацидов.

Циметидин: комбинация циметидина с габапентином несколько уменьшает выведение последнего почками, что, вероятно, не имеет клинического значения.

Алкоголь и другие препараты, влияющие на ЦНС: могут усилить нежелательные побочные эффекты габапентина на ЦНС (например сонливость, атаксия).

Пробенецид не влияет на почечную экскрецию габапентина.

Морфин: при совместном приеме габапентина и морфина, когда морфин в виде капсул с контролируемым высвобождением по 60 мг принимался за 2 ч до приема габапентина, наблюдалось увеличение AUC габапентина на 44% по сравнению с монотерапией габапентином, что сопровождалось и повышением болевого порога (холодовой прессорный тест). Клиническое значение этих изменений не установлено. Габапентин, назначаемый спустя 2 ч после введения морфина, не изменял фармакокинетические характеристики морфина. Побочные эффекты морфина при совместном применении с габапентином не отличались от наблюдаемых при приеме морфина с плацебо.

Лабораторные результаты определения белка в моче: при добавлении габапентина к другим противосудорожным средствам были зарегистрированы ложноположительные результаты при определении общего белка в моче с помощью полуколичественных тестов. При получении положительных результатов с помощью таких тестов рекомендуется пользоваться более специфичным методом преципитации сульфосалициловой кислотой или биуретовой пробой.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы* острого, угрожающего жизни отравления не наблюдались даже после суточного приема 49 г препарата. При передозировке возможны головокружение, двоение в глазах, нарушение речи, сонливость, летаргия и диарея.

Лечение: симптоматическое. Больным с тяжелой почечной недостаточностью может быть показан гемодиализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В процессе подбора оптимальной терапевтической дозы нет необходимости в определении концентрации препарата в плазме.

Препарат неэффективен для лечения абсансных эпилептических припадков.

Необходим контроль содержания глюкозы в крови у больных сахарным диабетом; иногда возникает необходимость в изменении дозы гипогликемического препарата.

При появлении первых признаков острого панкреатита (продолжительные боли в брюшной полости, тошнота, повторная рвота) следует прекратить лечение габапентином.

Больного следует подвергнуть тщательному обследованию (клинические и лабораторные тесты) с целью ранней диагностики острого панкреатита.

При непереносимости лактозы следует учесть, что капсула, 100 мг содержит 22,14 мг лактозы; 300 мг — 66,42 мг; 400 мг — 88,56 мг.

В случае необходимости снижать дозу, отменять препарат или заменять его на альтернативное ЛС следует постепенно, в течение минимум 1 нед. Резкое прекращение терапии может спровоцировать эпилептический статус. Безопасность и эффективность назначения габапентина детям в возрасте до 3 лет в качестве дополнительной терапии эпилепсии и у детей в возрасте до 12 лет в качестве монотерапии не установлены.

Безопасность и эффективность терапии нейропатии у пациентов в возрасте менее 18 лет не установлены.

В случае проявления у взрослых сонливости, атаксии, головокружения, повышенной утомляемости, тошноты и/или рвоты, прибавки массы

тела, а у детей сонливости, гиперкинезии и враждебности следует прекратить лечение и проконсультироваться с врачом.

Действие препарата на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности. В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 100 мг, 300 мг, 400 мг.* В блистере из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой по 10 шт. 5 или 10 бл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

табл. п.п.о. 5 мг, 10 мг или 20 мг, бл. 10, пач. картон. 3, 9
Тевастор®

ТЕВАСТОР® (TEVASTOR)

Розувастатин*. . . . . .* *. . . . 491*

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.

активное вещество:

розувастатин кальция . . . . 5,21 мг
10,42 мг
20,83 мг
41,67 мг

(эквивалентно 5, 10, 20 и 40 мг розувастатина соответственно)

вспомогательные вещества: МКЦ — 47,82/45,22/90,45/80,03 мг; кросповидон — 30/30/60/60 мг; лактоза — 54,97/52,36/104,72/94,3 мг; повидон К30 — 8,5/8,5/17/17 мг; натрия стеарилфумарат — 3,5/3,5/7/7 мг

оболочка пленочная

таблетки, 5 мг: Opadry II 85F23426 оранжевый (поливиниловый спирт частично гидролизированный — 1,8 мг, титана диоксид (Е171) — 1,025 мг, макрогол 3350 — 0,909 мг, тальк — 0,666 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,075 мг, краситель железа оксид черный (Е172) — 0,003 мг, краситель «Солнечный закат» желтый (Е110) — 0,022 мг)

таблетки, 10, 20 и 40 мг: Opadry II 85F24155 розовый (поливиниловый спирт частично гидролизированный — 1,8/3,6/3,6 мг, титана диоксид (Е171) — 1,105/2,21/2,21 мг, макрогол 3350 — 0,909/1,818/1,818 мг, тальк — 0,666/1,332/1,332 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,009/0,018/0,018 мг, краситель железа оксид красный (Е172) — 0,005/0,01/0,01 мг, краситель азорубин алюминиевый лак (Е122) — 0,005/0,009/0,009 мг, индигокармин алюминиевый лак (Е132) — 0,001/0,003/0,003 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 5 мг:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-жел-

того или светло-оранжевого (возможен сероватый оттенок) до оранжевого цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «5» — на другой.

Таблетки, 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «10» — на другой.

Таблетки, 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «20» — на другой.

Таблетки, 40 мг: овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с гравировкой «N» на одной стороне и «40» — на другой.

На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гиполипидемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалонат, предшественник холестерина (Хс). Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез Хс и катаболизм ЛПНП. Розувастатин увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенную концентрацию Хс-ЛПНП, общего Хс, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию Хс-ЛПВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП, Хс-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-1 (АпоА-1), снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-неЛПВП/ Хс- ЛПВП и соотношение АпоВ/ АпоА-1.

Терапевтический эффект проявляется в течение 1 нед после начала терапии розувастатином, через 2 нед лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й нед и поддерживается при регулярном приеме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность — примерно 20%.

Распределение. Розувастатин накапливается преимущественно в печени, основном органе синтеза Хс и клиренса Хс-ЛПНП. V_d — примерно 134 л. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%.

Метаболизм. Биотрансформируется в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитами.

Выведение. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом. Оставшаяся часть выводится с мочой. $T_{1/2}$ — примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации — 21,7%).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный анионный переносчик Хс, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол и возраст. Не оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетику розувастатина.

Раса. Сравнительные исследования фармакокинетики розувастатина у японских и китайских пациентов, проживающих в Азии, показали приблизительно двукратное увеличение средних значений AUC по сравнению с показателями у европейцев, проживающих в Европе и Азии. Не выявлено влияние генетических факторов и факторов окружающей среды на полученные различия в фармакокинетических параметрах. Фармакокинетический анализ среди различных этнических групп пациентов не выявил клинически значимые различия среди европейцев, латиноамериканцев, чернокожих или афроамериканцев.

Нарушение функции почек. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-дисметила существенно не меняется.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметильного метаболита в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени. У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина (пациенты с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью). У 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение AUC к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIб) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза, в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего Хс и Хс-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых па-

циентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (более 2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Таблетки, 5, 10 и 20 мг*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз или любое повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), тяжелые нарушения функции почек (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- отсутствие надежных методов контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью: наличие факторов риска развития миопатии и/или рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное применение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Таблетки, 40 мг

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- одновременный прием циклоспорина;
- отсутствие надежных методов контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и любое повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- пациенты с факторами риска миопатии/рабдомиолиза:

- почечная недостаточность (Cl креатинина менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- личный или семейный анализ мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный прием фибратов;
- применение у пациентов азиатской расы;

- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности);

С осторожностью: почечная недостаточность (Cl креатинина более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Тевастор® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При диагностировании беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции. Поскольку Хс и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата.

Данные о выделении розувастатина в грудное молоко отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата Тевастор® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* в любое время суток независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая.

При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг пополам.

До начала терапии препаратом Тевастор® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов. Рекомендуемая начальная доза препарата Тевастор® для пациентов, начинающих принимать препарат или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием Хс у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 нед доза может быть увеличена.

Пациенты с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно пациенты с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат при приеме дозы 20 мг в течение 4-недельной терапии, при увеличении дозы препарата до 40 мг должны находиться под контролем врача в связи с возможным повышением риска развития побочных эффектов.

Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. После 2–4 нед терапии и/или повышения дозы препарата Тевастор® необходим контроль показателей липидного обмена.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) рекомендовано начинать лечение с дозы 5 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Противопоказано применение препарата Тевастор® в любых дозах при тяжелой почечной недостаточности (Cl креатинина менее 30 мл/мин). Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозировке

40 мг у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (Cl креатинина менее 60 мл/мин). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Особые популяции. Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев (см. «Особые указания»). Следует учитывать данный факт при применении препарата Тевастор® у данных групп пациентов. Для пациентов азиатской расы рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозе 40 мг у пациентов азиатской расы.

Генетический полиморфизм. У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.52ICC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная суточная доза препарата Тевастор® составляет 20 мг 1 раз в сутки (см. «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие»).

Предрасположенность к миопатии. Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. «Особые указания»). При применении доз 10 и 20 мг рекомендуется начальная доза для пациентов данной группы 5 мг.

Сопутствующая терапия. Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Тевастор® с циклоспорином и ингибиторами протеазы ВИЧ (включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром) возрастает риск возникновения миопатии (включая рабдомиолиз), поэтому следует рассмотреть возможность альтернативной терапии или временной отмены препарата Тевастор®. В случае, если одновременное применение этих препаратов неизбежно, следует оценить соотношение пользы риска сопутствующей терапии с препаратом Тевастор® и рассмотреть возможность снижения его дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Тевастор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер.

Определение частоты побочных реакций: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: редко — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто — сахарный диабет типа 2.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор, тошнота, боли в животе; редко — панкреатит.

Со стороны кожных покровов: нечасто — кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — миалгия; редко — миопатия (включая миозит), рабдомиолиз.

Прочие: часто — астенический синдром.

Описание нежелательных эффектов
Со стороны мочевыводящей системы: у пациентов, получавших Тевастор®, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих препарат в дозе 10–20 мг, и у приблизительно 3% пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.
Со стороны костно-мышечной системы: при применении препарата Тевастор® во всех дозах, особенно в дозах более 20 мг — миалгия, миопатия (включая миозит); в редких случаях — рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.
Дозозависимое повышение активности КФК наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) терапию следует приостановить.
Со стороны печени: дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.
Лабораторные показатели: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ, нарушения функции щитовидной железы.
Постмаркетинговое применение
Со стороны крови и лимфатической системы: неизвестная частота — тромбоцитопения.
Со стороны пищеварительной системы: очень редко — желтуха, гепатит; редко — повышение активности печеночных трансаминаз; неизвестная частота — диарея.
Со стороны костно-мышечной системы: очень редко — артралгия; неизвестная частота — иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.
Со стороны ЦНС: очень редко — полинейропатия, потеря памяти.
Со стороны дыхательной системы: неизвестная частота — кашель, одышка.
Со стороны мочевыводящей системы: очень редко — гематурия.
Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неизвестная частота — синдром Стивенса-Джонсона.
Со стороны репродуктивной системы: неизвестная частота — гинекомастия.
Прочие: неизвестная частота — периферические отеки.
При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция.
Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние применения других препаратов на розувастатин*
Ингибиторы транспортных белков. Розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу, «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
Циклоспорин. При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, кото-

рое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции к розувастатину (см. таблицу). Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства. Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимое взаимодействие с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. «Особые указания»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Эзетимиб. Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

Антациды. Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изоферменты цитохрома Р450. Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействие розувастатина с другими ЛС на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома Р450. Не отмечено клинически значимое взаимодействие розувастатина с флу-

коназолом (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитор изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействие с ЛС, которое требует коррекцию дозы розувастатина (см. таблицу).

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с ЛС, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг 1 раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина так, чтобы ожидаемая экспозиция к розувастатину не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения ЛС, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром — 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица

Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания)

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 мес	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сут, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Ззетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К. Начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфа-

рин), может приводить к увеличению МНО. Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия. Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие ЛС. Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение: специфического антидота нет. При необходимости проводят симптоматическую терапию, необходим контроль функции печени и активности КФК. Гемодиализ не эффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Эффекты со стороны почек*. Протеинурия, по большей части почечного происхождения, обнаруженная в результате тестирования, наблюдается у пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг и выше, и в большинстве случаев носит транзиторный характер. Такая протеинурия не является симптомом острой или прогрессирующей почечной патологии. Общее количество случаев серьезных почечных осложнений отмечается при применении розувастатина в дозе 40 мг. При применении препарата Тевастор® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Эффекты со стороны опорно-двигательного аппарата. Влияние на скелетную мускулатуру (миалгия, миопатия и очень редко рабдомиолиз) наблюдается у пациентов, принимающих препарат Тевастор®, в частности, в дозировке свыше 20 мг. Были зарегистрированы очень редкие случаи рабдомиолиза при применении эзетимиба с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Вероятность развития рабдомиолиза, как при применении розувастатина, так и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, выше при дозировке 40 мг.

Определение активности КФК. Не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК из-за вероятного искажения полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (в 5 раз выше ВГН).

Перед лечением. Перед применением препарата Тевастор®, также как и перед применение других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность у пациентов с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза, необходимо оценить соотношение ожидаемого риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время лечения. Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщить врачу при появлении новых, ранее не отмечавшихся симптомов, необъяснимой мышеч-

ной боли, слабости или судорог, особенно сочетающихся с лихорадкой и недомоганием. Терапию необходимо прекратить, если активность КФК в 5 раз выше ВГН или при наличии серьезных мышечных симптомов, вызывающих постоянный дискомфорт. При исчезновении симптомов и нормализации активности КФК, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина при минимальной дозе и тщательном контроле. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Рекомендуется производить функциональную диагностику печени до и в течение 3 мес после начала терапии.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов. в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами. Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата Тевастор® и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Тевастор® и гемфиброзила. Необходимо тщательно оценить соотношение ожидаемого риска и возможной пользы при совместном применении препарата Тевастор® и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Тевастор® в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. «Взаимодействие», «Противопоказания»). Через 2–4 нед после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Тевастор® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Эффекты со стороны печени. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 мес после начала.

Прием препарата Тевастор® следует прекратить или уменьшить его дозу, если активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреоидизмом или нефротическим синдромом, следует проводить терапию первичного заболевания перед назначением препарата Тевастор®.

Особые популяции. Этнические группы. В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов — европейцев (см. «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Не рекомендуется совместное применение препарата Тевастор® с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. «Взаимодействие»).

Непереносимость лактозы. Препарат Тевастор® не следует применять у пациентов с лактазной недостаточно-

стью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Интерстициальное заболевание легких. При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет типа 2. У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия препаратом Тевастор® ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета типа 2.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследований по изучению влияния препарата Тевастор® на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой, не проводилось. При применении препарата Тевастор® следует соблюдать осторожность в связи возможным развитием головокружения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг.* По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги. 3 или 9 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

NPS-RU-00013-DOK-PHARM-23072016

ТЕРАФЛЕКС АДВАНС (THERAFLEX ADVANCE)

Глюкозамин + Ибупрофен + Хондроитина сульфат* *167*

Bayer Consumer Care AG (Германия)

СОСТАВ

♣**Капсулы . . . . 1 капс.**

активные вещества:
глюкозамина сульфат (в форме D-глюкозамина сульфата калия хлорида) . . . . . 250 мг
хондроитина сульфат натрия . . . . . 200 мг
(в виде 90% субстанции с учетом 10% потери в массе при высушивании и излишка — 241 мг)
ибупрофен . . . . . 100 мг
(в виде гранул прямого прессования 66% (ибупрофен — 66%, прежелатинизированный крахмал — 8%, кроскармеллоза натрия — 2%, МКЦ — 14%, кремния диоксид коллоидный — 1%, стеариновая кислота — 1,5%, кукурузный крахмал — 6%, повидон — 1,5%) — 152 мг)

вспомогательные вещества: МКЦ — 17,4 мг; кукурузный крахмал (прежелатинизированный крахмал) — 4,1 мг; кислота стеариновая — 10,2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 10 мг; кросповидон — 10 мг; магния стеарат — 3 мг; кремния диоксид — 2 мг; повидон — 0,3 мг

чернила: шеллак *NF*; спирт этиловый дегидрированный *USP*; спирт изопропиловый *USP*; спирт бутиловый *NF*; пропиленгликоль *USP*; аммиака раствор *NF*; индигокармина алюминиевый лак; титана диоксид *USP*

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы:* непрозрачные твердые желатиновые размером №0, состоящие из двух частей — колпачка голубого цвета и корпуса белого цвета с надписью синего цвета «THERAFLEX ADVANCE», наполненные белым или почти белым порошком со слабым запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Стимулирующее регенерацию хрящевой ткани, противовоспалительное, анальгезирующее.*

капс. 250 мг + 100 мг + 200 мг, фл. ПЭ 120, пач. картон. 1
Терафлекс® Адванс

ФАРМАКОДИНАМИКА. Терафлекс® Адванс представляет собой комбинированный препарат, содержащий в качестве активных компонентов хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат и ибупрофен.

Хондроитина сульфат участвует в построении и восстановлении хрящевой ткани, защищает ее от разрушения и улучшает подвижность суставов.

Глюкозамина сульфат активирует синтез протеогликанов, гиалуроновой, хондроитинсерной кислот и других веществ, входящих в состав суставных оболочек, внутрисуставной жидкости и хрящевой ткани.

Ибупрофен является производным пропионовой кислоты и оказывает анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие за счет неизбирательной блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Содержащиеся в препарате глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат потенцируют анальгетическое действие ибупрофена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность глюкозамина при пероральном приеме — 25% (эффект первого прохождения через печень), наибольшие концентрации обнаруживаются в печени, почках и суставном хряще. Около 30% принятой дозы длительно персистирует в костной и мышечной ткани. Экскретируется преимущественно с мочой в неизмененном виде, частично — с калом. $T_{1/2}$ — 68 ч.

Более 70% хондроитина сульфата всасывается в пищеварительном тракте. Биодоступность составляет около 13%. При однократном приеме внутрь среднетерапевтической дозы C_{max} в плазме отмечается через 3–4 ч, в синовиальной жидкости — через 4–5 ч. Абсорбированный в ЖКТ препарат накапливается в синовиальной жидкости. Выводится почками.

Ибупрофен хорошо абсорбируется из желудка. T_{max} — около 1 ч. Ибупрофен приблизительно на 99% связывается с белками плазмы. Он медленно распределяется в синовиальной жидкости и выводится из нее более медленно, чем из плазмы. Ибупрофен подвергается метаболизму в печени главным образом путем гидроксилирования и карбоксилирования изобутиловой группы. В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы ибупрофена медленно трансформируется в активную S-форму. Ибупрофен имеет двухфазную кинетику элиминации. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 2–3 ч. До 90% дозы может быть обнаружено в моче в виде метаболитов и их конъюгатов. Менее 1% экскретируется в неизменном виде с мочой и в меньшей степени — с желчью. Ибупрофен полностью выводится за 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Сопровождающиеся умеренным болевым синдромом:
- остеоартроз крупных суставов;
- остеохондроз позвоночника.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата;

капс. 250 мг + 100 мг + 200 мг, фл. ПЭ 60, пач. картон. 1
Терафлекс® Адванс

- гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВС в анамнезе;
- эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, язвенный колит);
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в т.ч. гипокоагуляция), геморрагические диатезы;
- желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек;
- тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- беременность, период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: пожилой возраст; сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; цирроз печени с портальной гипертензией; печеночная и/или почечная недостаточность; нефротический синдром; гипербилирубинемия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе); гастрит; энтерит; колит; заболевания крови неясной этиологии (лейкопения и анемия); бронхиальная астма; сахарный диабет; сопутствующая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, ГКС, СИОЗС; заболевания периферических артерий; умеренная почечная недостаточность (Cl креатинина 30–60 мл/мин); курение; алкоголизм; дислипидемия/гиперлипидемия; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; наличие инфекции *Helicobacter pylori*; длительное использование НПВС; туберкулез; тяжелые соматические заболевания.

При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не рекомендуется к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* запивая небольшим количеством воды.

Взрослым — по 2 капс. 3 раза в сутки после еды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 нед.

Дальнейшее использование препарата следует согласовывать с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При использовании препарата Терафлекс® Адванс возможны тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции. Эти реакции исчезают после отмены препарата.

Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном.

Со стороны ЖКТ: НПВС-гастропатия (абдоминальная боль, тошнота, рвота, изжога, снижение аппетита, диарея, метеоризм, запор; редко — изъязвления слизистой оболочки ЖКТ, которые в ряде случаев осложняются перфорацией и кровотечениями); раздражение или сухость слизистой оболочки ротовой полости, боль во рту, изъязвление слизистой оболочки десен, афтозный стоматит, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм.

Со стороны органов чувств: нарушения слуха (снижение слуха, звон или шум в ушах), нарушения зрения (токсическое поражение зрительного нерва, неясное зрение или двоение, скотома, сухость и раздражение глаз, отек конъюнктивы и век аллергического генеза).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, тревожность, нервозность и раздражительность, психомоторное возбуждение, сонливость, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации; редко — асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями).

Со стороны ССС: развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия, повышение АД.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, аллергический нефрит, нефротический синдром (отеки), полиурия, цистит.

Аллергические реакции: кожная сыпь (обычно эритематозная или крапивница), кожный зуд, отек Квинке, анафилактоидные реакции, анафилактический шок, диспноэ, лихорадка, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эозинофилия, аллергический ринит.

Со стороны органов кроветворения: анемия (в т.ч. гемолитическая, апластическая), тромбоцитопения и тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, лейкопения.

Прочие: усиление потоотделения.

Лабораторные показатели: может увеличиваться время кровотечения, может снижаться концентрация глюкозы в сыворотке, может уменьшаться клиренс креатинина; могут уменьшаться гематокрит или гемоглобин; может увеличиваться сывороточная концентрация креатинина; может повышаться активность печеночных трансаминаз.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Индукторы микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов ибупрофена, повышая риск развития тяжелых гепатотоксических реакций.

Ингибиторы микросомального окисления снижают риск гепатотоксического действия.

Снижает гипотензивную активность вазодилататоров (в т.ч. ББК и ингибиторы АПФ), натрийуретическую и диуретическую — фуросемида и гидрохлоротиазида.

Снижает эффективность уриколитических ЛС, усиливает действие непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков (повышение риска появления геморрагических осложнений), ульцерогенное действие с кровотечениями ГКС, НПВС, колхицина, эстрогенов, этанола, усиливает эффект пероральных гипогликемических ЛС и инсулина.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию ибупрофена.

Увеличивает концентрацию в крови дигоксина, препаратов лития и метотрексата.

Кофеин усиливает анальгезирующий эффект.

При одновременном назначении ибупрофен снижает противовоспалительное и антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты (возможно повышение частоты развития острой коронарной недостаточности у больных, получающих в качестве антиагрегантного средства малые дозы ацетилсалициловой кислоты, после начала приема ибупрофена).

При назначении одновременно с антикоагулянтными и тромболитическими ЛС (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа) повышается риск развития кровотечений.

Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота, пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии.

Миелотоксичные ЛС усиливают проявления гематотоксичности.

Циклоспорин и препараты золота усиливают влияние ибупрофена на синтез ПГ в почках, что проявляется повышением нефротоксичности.

Ибупрофен повышает плазменную концентрацию циклоспорина и вероятность развития его гепатотоксичных эффектов.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, снижают выведение и повышают плазменную концентрацию ибупрофена.

В связи с содержанием в препарате глюкозамина возможно уменьшение эффективности гипогликемических препаратов, доксорубицина, тенипозида, этопозида.

Глюкозамин повышает абсорбцию тетрациклинов, уменьшает действие полусинтетических пенициллинов, хлорамфеникола.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы (связанные с ибупрофеном):* абдоминальные боли, тошнота, рвота, заторможенность, сонливость, депрессия, головная боль, шум в ушах, метаболический ацидоз, кома, острая почечная недостаточность, снижение АД, гиперкалиемия, брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, остановка дыхания.

Лечение: промывание желудка (эффективно только в течение 1 ч после приема), активированный уголь, щелочное питье, форсированный диурез, симптоматическая терапия (коррекция кислотно-основного состояния, АД).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек.

При появлении симптомов гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастродуоденоскопии, анализ крови с определением гемоглобина, гематокрита, анализ кала на скрытую кровь.

При необходимости одновременного приема дополнительных НПВС и анальгезирующих препаратов врачу следует учитывать наличие в препарате ибупрофена. Если необходим длительный прием дополнительных НПВС, следует использовать препарат Терафлекс®, не содержащий ибупрофен.

При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования.

В период лечения не рекомендуется прием алкоголя.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения следует воздерживаться от управления транспортными средствами и выполнения действий, требующих концентрации внимания или психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 250 мг + 200 мг + 100 мг.* Во флаконе из ПЭВП с завинчивающейся крышкой

из полипропилена, 30, 60, 120 шт. Горлышко флакона опечатывают защитной мембраной. Крышку и горлышко флакона опечатывают прозрачной пленкой. Каждый флакон в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Тетраметилтетраазабициклооктандион (Tetramethyltetraazabicyclooctandione)

Синонимы

Адаптол: табл. *(Олайнфарм)* 37
Мебикар: табл. *(Татхимфармпрепараты)* 330

Тиаприд (Tiapride*)*

Синонимы

Тиаприд: р-р для в/в и в/м введ., табл. *(Органика)*. 571

ТИАПРИД (TIAPRIDE)

Тиаприд* **571**

Органика (Россия)

СОСТАВ

Таблетки . . . . . 1 табл.
активное вещество:
тиаприда гидрохлорид. . . 111,1 мг (соответствует тиаприда основанию — 100 мг)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) — 46,4 мг; крахмал картофельный — 18 мг; повидон (ПВП низкомолекулярный медицинский) — 1,8 мг; магния стеарат — 2,7 мг

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . 1 мл
активное вещество:
тиаприда гидрохлорид (в пересчете на тиаприд) . . . . . 50 мг

табл. 100 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3 р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл, амп. 2 мл [с нож. амп.], пач. картон. 10
Тиаприд

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 2,5 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской.
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения: прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нейролептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антипсихотическое средство (нейролептик), оказывает снотворное, седативное, анальгезирующее действие. Устраняет дискинезии центрального происхождения. Обладает выраженным анальгезирующим эффектом как при интероцептивной, так и при экстероцептивной боли. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых D_2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы; седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной фор-

мации ствола головного мозга; противорвотное действие — блокадой дофаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие — блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция быстрая (у пожилых замедленна), снижается после еды. Биодоступность составляет 75%. Назначение непосредственно перед приемом пищи повышает биодоступность на 20%, а C_{max} в плазме — на 40%. Абсорбция в пожилом возрасте замедляется.

После приема внутрь тиаприда в дозе 200 мг C_{max} в плазме составляет 1,3 мкг/мл и достигается за 1 ч; после в/м введения 200 мг (2,5 мкг/мл) — за 30 мин.

Быстро (через 1 ч) распределяется по органам и тканям, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Метаболизируется в печени.

У животных при изучении тиаприда в виде таблеток отмечалось проникновение в молоко, с соотношением концентраций в молоке и в крови 1:2; при применении раствора для внутривенного и внутримышечного введения тиаприд также проникает в грудное молоко (концентрация составляет 50% от плазменной).

$T_{1/2}$ — 2,9 ч у женщин и 3,6 ч — у мужчин. Выводится почками — 70% в неизмененном виде. Клиренс — 330 мл/мин. При хронической почечной недостаточности степень снижения выведения соотносится с величиной Cl креатинина.

ПОКАЗАНИЯ. *Таблетки*

Взрослые:

- психомоторное возбуждение и агрессивные состояния, особенно при хроническом алкоголизме или в пожилом возрасте;
- интенсивный хронический болевой синдром.

Взрослые и дети старше 6 лет:

- различные типы хореи;
- синдром Жиля де ла Туретта.

Дети старше 6 лет: расстройства поведения с ажитацией и агрессивностью.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Гиперкинетический и дискинетический синдром (в т.ч. при применении антипсихотических ЛС (нейролептиков), паркинсонизме сосудистого происхождения, поздние дискинезии):

- острая и хроническая хорея;
- нервный тик;
- сенильная моторная неустойчивость;
- тремор;
- головная боль нейрогенного происхождения;
- нарушение поведения (алкоголизм);
- психомоторное возбуждение;
- расстройства поведения в пожилом возрасте;
- алкогольный психоз;
- абстинентный синдром (алкоголизм, наркомания);
- хронический болевой синдром (в т.ч. артралгии, спастические боли в конечностях, боли у онкологических больных, боли невротического происхождения).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Общие для обеих лекарственных форм:*

- повышенная чувствительность к тиаприду или другим компонентам препарата;
- диагностированная или подозреваемая феохромоцитома;
- беременность (I триместр);
- гипертонический криз;
- выраженная почечная и/или печеночная недостаточность;
- период лактации;
- детский возраст (для таблеток — до 6 лет; для раствора для внутривенного и внутримышечного введения — до 7 лет).

Таблетки (дополнительно):

- диагностированные или подозреваемые пролактинзависимые опухоли, например пролактинома гипофиза и рак груди;

- комбинация с сультопридом;
- комбинация с дофаминергическими агонистами (амантадин, апоморфин, бромокриптин, каберголин, энтакапон, лизурид, перголид, пирибедил, прамипексол, хинаголид, ропинирол), за исключением больных, страдающих болезнью Паркинсона;
- комбинация с ЛС, которые могут вызывать нарушение ритма сердца: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), некоторые нейролептики (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, амисульпирид, сульпирид, пимозид, галоперидол, дроперидол), а также со следующими препаратами: леводопа, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин, мизоластин, винкамин для в/в введения, спарфлоксацин, моксифлоксацин (см. «Взаимодействие»).

С осторожностью:

Общие для обеих лекарственных форм

- хроническая почечная недостаточность. При применении необходимо снизить дозу и усилить наблюдение (см. «Способ применения и дозы»);
- эпилепсия, в связи с возможностью понижения судорожного порога;
- сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации;
- болезнь Паркинсона;
- пожилой возраст.

Таблетки (дополнительно):

- совместное применение ЛС, содержащих спирт;
- брадикардия (реже 55 уд/мин), гипокалиемия, врожденное удлинение интервала QT, а также совместное применение препаратов, способных вызывать выраженную брадикардию (менее 55 уд/мин), гипокалиемию, снижение сердечной проводимости или удлинение интервала QT.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Препарат противопоказан в I триместре беременности и в период лактации.*

Относительно влияния на мозг плода нейролептиков, применяемых во время беременности, данных не имеется (предпочтительно не применять тиаприд во время беременности).

Однако если препарат все же применяется во время беременности, рекомендуется по возможности ограничить дозу и продолжительность лечения.

При продолжительном лечении и/или применении высоких доз и/или при поздних сроках беременности оправдан контроль неврологических функций новорожденного.

Грудное вскармливание рекомендуется прекратить на время приема препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Таблетки

Внутрь, только для взрослых и детей старше 6 лет. Необходимо всегда подбирать минимальную эффективную дозу. Если позволяет состояние больного, лечение следует начинать с низкой дозы, постепенно повышая ее.

Психомоторное возбуждение и агрессивные состояния, особенно при хроническом алкоголизме или в пожилом возрасте: взрослым — 200–300 мг/сут, курс лечения 1–2 мес; в пожилом возрасте — 50 мг 2 раза в сутки. Дозу можно постепенно увеличивать на 50–100 мг каждые 2–3 дня до максимальной суточной дозы 300 мг.

Хорея, синдром Жиля де ла Туретта: взрослым — 300–800 мг/сут. Лечение следует начинать с дозы 25 мг/сут, затем медленно повышать ее до достижения минимальной эффективной дозы. У больных с нарушением функции почек при Cl креатинина

<20 мл/мин суточная доза препарата устанавливается в зависимости от тяжести почечной недостаточности. Применяют 1/2 дозы при Cl креатинина 11–20 мл/мин и 1/4 дозы при Cl креатинина 10 мл/мин. Детям старше 6 лет — 3–6 мг/кг/сут.

Интенсивный хронический болевой синдром: обычная доза для взрослых составляет 200–400 мг/сут.

Расстройства поведения с ажитацией и агрессивностью у детей в возрасте старше 6 лет: доза составляет 100–150 мг/сут.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения

В/в или *в/м*.

Некупирующиеся боли: 200–400 мг/сут.

При делириозном (пределириозном) состоянии: каждые 4–6 ч в суточной дозе 400–1200 мг (максимально — до 1800 мг).

При Cl креатинина <20 мл/мин суточную дозу уменьшают в 2 раза, при Cl креатинина <10 мл/мин — в 4 раза. Детям в возрасте 7 лет и старше — по 100–150 мг/сут. Можно увеличить эту дозировку максимально до 300 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Таблетки*

Астения, утомляемость, сонливость, бессонница, ажитация, психомоторное возбуждение, апатические состояния, головокружение, головная боль, повышение АД, синдром Паркинсона — тремор, брадикинезия, гиперсаливация. Значительно реже: ранняя дискинезия и дистония (спастическая кривошея, окулогирные кризы, тризм), акатизия. Эти симптомы обычно являются обратимыми после отмены препарата или назначения антихолинергических противопаркинсонических средств. Поздняя дискинезия (стереотипные непроизвольные движения языка, лица и конечностей), возникающая при длительном применении (антихолинергические противопаркинсонические средства, назначаемые в качестве корректоров, могут ухудшить состояние больного). Гиперпролактинемия и сопряженные с ней расстройства (менее 0,2%): аменорея, галакторея, набухание грудных желез, боль в груди, импотенция или нарушение эякуляции; увеличение массы тела, удлинение интервала QT, мерцательная аритмия, постуральная гипотензия, злокачественный нейролептический синдром.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Сонливость, повышенная утомляемость, снижение мышечного тонуса, возбуждение, экстрапирамидные симптомы, злокачественный нейролептический синдром, ранние дискинезии (спастическая кривошея, тризм, глазодвигательные нарушения) и поздние дискинезии; явления гиперстимуляции (усиление тревоги или обострение галлюцинаторно- бредовой симптоматики у пациентов с шизофренией); кожные аллергические реакции, ортостатическая гипотензия, увеличение массы тела, гиперпролактинемия, снижение потенции, гинекомастия, аменорея, галакторея, фригидность, гипертермия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Таблетки*

При применении совместно с антиаритмическими препаратами, а также препаратами, вызывающими брадикардию и гипокалиемию, возможно повышение риска развития желудочковых аритмий, а также мерцательной аритмии. Совместный прием с антигипертензивными средствами увеличивает риск постуральной гипотензии.

Наблюдается взаимный антагонизм действия леводопы и нейролептиков. У больных, страдающих болезнью Паркинсона, рекомендуется применять минимальные эффективные дозы леводопы и тиаприда.

Дофаминергические агонисты могут вызывать или усиливать психотические нарушения. Если лечение нейролептиками необходимо больному, страдающему болезнью Паркинсона, получающему дофаминергический препарат, дозу последнего следует постепенно снизить до отмены (резкая отмена может привести к развитию злокачественного нейролептического синдрома).

Препараты, угнетающие функцию ЦНС при сочетанном приеме с тиапридом, способствуют усилению угнетающего действия.

Алкоголь усиливает седативное действие нейролептиков.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Усиливает действие ЛС, угнетающих ЦНС (наркотические анальгетики, барбитураты, антигистаминные ЛС, бензодиазепины), а также ингибиторов АПФ и других гипотензивных ЛС. Несовместим с леводопой и этанолом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Таблетки*

Симптомы: избыточная седация, сонливость, угнетение сознания вплоть до комы, артериальная гипотензия, экстрапирамидная симптоматика.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, симптоматическая и дезинтоксикационная терапия, мониторинг жизненно важных функций организма (особенно сердечной деятельности — риск удлинения интервала QT) до полного исчезновения симптомов интоксикации. При появлении тяжелых экстрапирамидных симптомов — антихолинергическое лечение. Поскольку тиаприд слабо подвергается диализу, для удаления вещества не рекомендуется применять гемодиализ. Антидот тиаприда неизвестен.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Симптомы: выраженный седативный эффект, экстрапирамидные расстройства.

Лечение: отмена препарата, назначение холиноблокаторов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Таблетки*

Злокачественный нейролептический синдром: характеризуется бледностью, гипертермией, ригидностью мышц, дисфункцией периферической нервной системы, нарушением сознания. Признаки дисфункции периферической нервной системы, такие как повышенное потоотделение и лабильность АД, могут предшествовать наступлению гипертермии и следовательно представлять собой ранние предупреждающие сигналы. Некоторые факторы риска, такие как обезвоживание или органическое поражение мозга, несмотря на то что такое действие нейролептиков может объясняться идиосинкразией, видимо, являются предрасполагающими.

Удлинение интервала QT: тиаприд вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Известно, что этот эффект увеличивает риск серьезных желудочковых аритмий; он усиливается на фоне брадикардии, при гипокалиемии, а также в случае врожденного или приобретенного длинного интервала QT (комбинация с препаратами, удлиняющими интервал QTc). Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения препарата, кроме того, следует обеспечить контроль клинической картины, электролитного баланса и ЭКГ.

При экстрапирамидном синдроме, вызванном нейролептиками, вместо применения дофаминергических агонистов следует назначать антихолинергические препараты.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения

В период лечения необходимо воздерживаться от приема этанола.

Общие для обеих лекарственных форм

Влияние на способность к вождению автомобиля и занятию другими потенциально опасными видами деяте-

льности. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 100 мг*. В контурной ячейковой упаковке по 10 табл. или в банке светозащитного стекла 30 табл. 1 банка или 3 контурных ячейковых упаковки помещают в картонную пачку.

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл. В ампулах по 2 мл. 10 амп. вместе с ножом ампульным или скарификатором ампульным помещают в коробку из картона. В контурной ячейковой упаковке 5 амп. 2 контурные ячейковые упаковки вместе с ножом ампульным или скарификатором ампульным помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Тиоктовая кислота (Thioctic acid)

Синонимы

Нейролипон: капс., конц. для р-ра д/инф. *(Фармак ПАО)* 353

Октолипен®: капс. *(Фармстандарт ОАО)* 385

Октолипен®: табл. п.п.о. *(Фармстандарт ОАО)*..... 385

Толперизон (Tolperisone*)*

Синонимы

Мидокалм®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* 342

Топирамат (Topiramate*)*

Синонимы

Топирамат: табл. п.п.о. *(АЛСИ Фарма)* 576

ТОПИРАМАТ (TOPIRAMATE)

Топирамат* *576*

АЛСИ Фарма (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

топирамат..... ....25 мг
100 мг

вспомогательные вещества: МКЦ — 31,4/125,6 мг; крахмал прежелатинизированный — 23/92 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 0,2/0,8 мг; магния стеарат — 0,4/1,6 мг; *Opadry* II (поливиниловый спирт — 1,28/5,12 мг, макрогол — 0,65/2,58 мг, тальк — 0,47/1,89 мг, титана диоксид — 0,23/0,93 мг, красителя хинолинового желтого алюминиевый лак — 0,53/2,1 мг, красителя солнечного заката желтого алюминиевый лак — 0,04/0,16 мг) — 3,2/12,8 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоэпилептическое*.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Топирамат является противоэпилептическим средством, относится к классу сульфатзамещенных моносахаридов. Блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Повышает активность ГАМК в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в т.ч. $ГАМК_A$-рецепторов), а также модулирует активность самих $ГАМК_A$-рецепторов, препятствует активации каинат/АМПК (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (*NMDA*) в отношении подтипа *NMDA*-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации топи-

рамата в плазме от 1 до 200 мкмоль/л, с минимальной активностью в пределах от 1 до 10 мкмоль/л.

Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы (II–IV). По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду — известному ингибитору карбоангидразы, поэтому данное действие топирамата не является основным компонентом его противоэпилептической активности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь топирамат быстро и хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет около 81%. После приема внутрь 400 мг топирамата C_{max} в плазме — 1,5 мкг/мл, T_{max} — 2 ч. Прием пищи не оказывает клинически значимое действие на биодоступность топирамата. Величина C_{max} после многократного приема внутрь 100 мг топирамата дважды в день в среднем составила 6,76 мкг/мл.

Фармакокинетика топирамата носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным, а AUC в диапазоне доз от 100 до 400 мг возрастает пропорционально дозе.

Связь с белками плазмы крови для топирамата составляет 13–17% в диапазоне концентраций в плазме крови 0,5–250 мкг/мл. После однократного приема дозы до 1200 мг средний V_d составляет 0,55–0,8 л/кг. Величина V_d зависит от пола: у женщин — примерно 50% от значений, наблюдаемых у мужчин, что связывают с более высоким содержанием жировой ткани в организме женщин. C_{ss} при приеме топирамата у пациентов с нормальной функцией почек достигается через 4–8 дней. Проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер.

После приема внутрь метаболизируется около 20% от принятой дозы. Метаболизируется путем гидроксилирования, гидролиза и глюкуронирования. Однако у пациентов, получающих сопутствующую терапию противоэпилептическими препаратами (ПЭП), которые являются индукторами микросомальных ферментов, метаболизм топирамата повышался до 50%. Из плазмы крови, мочи и кала были выделены и идентифицированы шесть практически неактивных метаболитов. При одновременном приеме индукторов изоферментов цитохрома P450 уровень метаболизма топирамата составляет до 50%.

табл. п.п.о. 25 мг или 100 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Топирамат

Основным путем выведения неизмененного топирамата (около 70%) и его метаболитов являются почки. После приема внутрь плазменный клиренс топирамата составлял 20–30 мл/мин. После многократного приема внутрь 50 и 100 мг дважды в день $T_{1/2}$ топирамата из плазмы крови в среднем составляет 21 ч. Удаляется из плазмы с помощью гемодиализа.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. Почечный и плазменный клиренс топирамата при легкой степени почечной

недостаточности (Cl креатинина более 70 мл/мин) не изменен. При средней степени почечной недостаточности (Cl креатинина 30–69 мл/мин) почечный и плазменный клиренс топирамата снижен на 42%, а при тяжелой степени почечной недостаточности (Cl креатинина менее 30 мл/мин) почечный и плазменный клиренс топирамата снижен на 54% и более.

Нарушение функции печени. При умеренной и тяжелой степени печеночной недостаточности плазменный клиренс топирамата снижен на 20–30%.

Пожилые пациенты. У пожилых пациентов без почечной и печеночной недостаточности клиренс топирамата не изменен.

Дети. Фармакокинетика топирамата у детей, как и у взрослых, носит линейный характер с независящим от дозы клиренсом; C_{ss} топирамата в плазме крови возрастает пропорционально увеличению дозы. У детей клиренс топирамата повышен, а $T_{1/2}$ сокращен, поэтому при одной и той же дозе из расчета на 1 кг массы тела концентрация топирамата в плазме крови у детей будет ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых, ПЭП, индуцирующие микросомальные ферменты печени, вызывают снижение концентрации топирамата в плазме крови и увеличивают степень его метаболизма.

ПОКАЗАНИЯ

- монотерапия у взрослых и детей с 6 лет с парциальными (с вторичной генерализацией или без) или первично генерализованными тонико-клоническими судорогами;
- комплексная терапия у взрослых и детей старше 3 лет с парциальными с вторичной генерализацией или без или генерализованными тонико-клоническими судорогами, а также для лечения судорог, обусловленных синдромом Леннокса-Гасто;
- профилактика приступов мигрени у взрослых после тщательной оценки всех возможных альтернатив.

Топирамат не предназначен для лечения острых приступов мигрени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к топирамату или любому другому компоненту препарата;
- профилактика мигрени у беременных женщин или женщин детородного возраста, не использующих эффективную контрацепцию;
- детский возраст до 6 лет при монотерапии, до 3 лет в составе комбинированной терапии эпилепсии;
- детский возраст до 18 лет при применении для профилактики мигрени.

С осторожностью: почечная недостаточность; печеночная недостаточность; гиперкальциурия; нефроуролитиаз (в т.ч. в анамнезе или семейном анамнезе).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

. Специальные контролируемые исследования, в которых топирамат применялся для лечения беременных женщин, не проводились. Имеются данные, свидетельствующие о возможной связи между применением топирамата во время беременности и врожденными пороками развития (например черепно-лицевые дефекты (заячья губа/волчья пасть), гипоспадия, дефицит массы тела плода и новорожденного). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его одновременном применении с другими ПЭП. Данные учета беременностей и результаты исследований монотерапии топираматом свидетельствуют об увеличении вероятности рождения детей с дефицитом массы тела (менее 2500 г). Связь этих случаев с приемом топирамата не установлена. Данные других исследований свидетельствуют о том, что риск развития

тератогенных эффектов при комбинированном лечении с другими ПЭП может быть выше, чем при монотерапии.

Применение топирамата при беременности противопоказано. На время лечения препаратом необходимо применение эффективных методов контрацепции.

Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить, что топирамат выделяется с грудным молоком, поэтому во время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить. Женщинам, обладающим детородным потенциалом, рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции и рассмотреть альтернативные виды лечения. Если топирамат применяется во время беременности или пациентка забеременела в период приема этого препарата, врачу следует ее предупредить о потенциальном риске для плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* независимо от приема пищи. Таблетки не следует делить.

Для оптимального контроля припадков рекомендуется начинать лечение с низких доз с последующим увеличением до эффективной дозы. При применении в качестве монотерапии необходимо учитывать возможное влияние отмены сопутствующих ПЭП на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять ПЭП, их дозы рекомендуется снижать постепенно, уменьшая на 1/3 каждые 2 нед. При отмене ЛС, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, концентрация топирамата в плазме крови будет возрастать, что следует учитывать в проводимой терапии.

Монотерапия

Взрослые: в начале проведения монотерапии — по 25 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 1 нед. Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 нед на 25–50 мг/сут (суточную дозу делят на 2 приема). При непереносимости такого режима терапии дозу повышают на меньшую величину или через бóльшие интервалы. Дозу подбирают в зависимости от эффективности и переносимости проводимой терапии. Рекомендуемая начальная целевая доза — 100–200 мг/сут, максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг при монотерапии. Рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов, не страдающих заболеваниями почек.

Дети: старше 6 лет при монотерапии в 1-ю нед лечения — по 0,5–1 мг/кг перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 нед на 0,5–1 мг/кг/сут (суточную дозу делят на 2 приема). При непереносимости такого режима терапии дозу повышают более плавно или через бóльшие интервалы между повышениями дозы. Величина дозы и скорость ее повышения определяются клинической эффективностью и переносимостью терапии. Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей — 100 мг/сут, зависит от клинической эффективности (у детей 6–16 лет эта доза составляет около 2 мг/кг/сут).

Комбинированная терапия

Взрослые: при назначении в составе комбинированной терапии с другими противосудорожными ЛС у взрослых начальная доза — 25–50 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 1 нед. Далее дозу увеличивают на 25–50 мг каждую неделю до достижения эффективной дозы. Минимальная эффективная доза составляет 200 мг/сут, средняя суточная доза — 200–400 мг, кратность приема — 2 раза в сутки. Дозы более 1600 мг/сут не изучены. Критерием подбора дозы служит клинический эффект и переносимость, у некоторых

больных данный эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов, не страдающих заболеваниями почек.

Дети: при назначении в составе комбинированной противосудорожной терапии у детей старше 3 лет рекомендуемая суммарная суточная доза — 5–9 мг/кг за 2 приема. Подбор дозы начинают с 25 мг/сут (из расчета 1–3 мг/кг/сут) на ночь в течение 1 нед. В дальнейшем дозу можно увеличивать на 1–3 мг/кг в течение 1–2 нед и принимать в 2 приема. Критерием правильного подбора дозы служит стабильный клинический эффект и хорошая переносимость. Дневная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

Профилактика мигрени

Рекомендуемая общая суточная доза — 100 мг в 2 приема. Начинают лечение с дозы 25 мг или меньше перед сном в течение 1 нед. Затем дозу увеличивают на 25 мг/сут с интервалом в 1 нед. При непереносимости такого режима дозу повышают на меньшую величину или через бóльшие интервалы времени. Дозу подбирают в зависимости от клинического эффекта. У некоторых пациентов положительный результат достигается при суточной дозе 50 мг/сут. При применении дозы более 100 мг/сут дополнительный эффект в качестве профилактики мигрени не наблюдается.

Отмена препарата

ПЭП, включая топирамат, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков, снижая дозу на 50–100 мг с интервалом в 1 нед при лечении эпилепсии и на 25–50 мг при применении препарата Топирамат для профилактики мигрени. У детей отмена — в течение 2–8 нед. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена топирамата, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента. Основным путем выведения топирамата и его метаболитов в неизмененном виде является экскреция почками. Скорость выведения почками зависит от функции почек и не зависит от возраста. У пациентов с умеренно или сильно выраженными нарушениями функции почек для достижения C_{ss} в плазме крови может понадобиться 10–15 дней по сравнению с 4–8 днями у больных с нормальной функцией почек.

Как и при применении других ПЭП, схема подбора дозы препарата Топирамат должна ориентироваться на терапевтическую эффективность (т.е. степень снижения частоты приступов, отсутствие побочных эффектов) и должна учитывать то, что у пациентов с нарушениями функции почек для установления C_{ss} топирамата в плазме крови для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность. Для пациентов с умеренной (Cl креатинина менее 70 мл/мин) и тяжелой (Cl креатинина менее 30 мл/мин) степенью почечной недостаточности рекомендуемая начальная доза должна быть уменьшена в 2 раза, а увеличивать ее следует на меньшую величину или через бóльшие интервалы времени. Дозу подбирают в зависимости от клинического эффекта. Следует иметь в виду, что достижение C_{ss} потребует большего количества времени и составит от 10 до 15 дней после каждого увеличения дозы препарата Топирамат.

Пациенты, нуждающиеся в гемодиализе. Поскольку топирамат может быть удален посредством гемодиализа, то в дни его проведения суточная доза препарата должна быть увеличена на 50%. Дополнительная доза де-

лится на 2 ч. и вводится перед началом гемодиализа и после его окончания. Дополнительная доза может отличаться в зависимости от характеристик диализа и используемого оборудования. Дозу подбирают в зависимости от клинического эффекта.

Печеночная недостаточность. У пациентов с печеночной недостаточностью препарат Топирамат следует принимать с осторожностью под контролем врача из-за сниженного клиренса топирамата.

Пожилые пациенты. У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями ВОЗ: очень часто — не менее 10%; часто — не менее 1, но менее 10%; нечасто — не менее 0,1, но менее 1%; редко — не менее 0,01, но менее 0,1%; очень редко — менее 0,01%, включая единичные сообщения.

Наиболее распространенные нежелательные реакции (с частотой ≥5% по сравнению с группой плацебо, отмечавшиеся по крайней мере в 1 двойном слепом контролируемом исследовании): анорексия, снижение аппетита, замедление умственной деятельности, депрессия, невнятная речь, бессонница, нарушение координации движений, внимания, головокружение, дизартрия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, вялость, снижение памяти, нистагм, парестезии, сонливость, тремор, диплопия, нарушение зрения, диарея, тошнота, повышенная утомляемость, раздражительность, снижение массы тела.

Дети

Нежелательные реакции, которые по результатам двойных слепых клинических исследований в ≥2 раза чаще встречались у детей, чем у взрослых: снижение аппетита, повышение аппетита, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, нарушение поведения, агрессия, апатия, нарушение засыпания, суицидальные мысли, нарушение внимания, сонливость, нарушение суточного ритма сна, низкое качество сна, повышенное слезотечение, синусовая брадикардия, общее неудовлетворительное состояние, нарушение походки.

Нежелательные реакции, возникавшие в клинических исследованиях исключительно у детей: эозинофилия, психомоторное возбуждение, вертиго, рвота, гипертермия, лихорадка, нарушение обучения.

Инфекции и инвазии: очень часто — ринофарингит*.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: часто — анемия; нечасто — лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия; редко — нейтропения*.

Со стороны иммунной системы: часто — гиперчувствительность; частота неизвестна — ангионевротический отек*, отек конъюнктивы*.

Со стороны метаболизма и питания: часто — анорексия, снижение аппетита; нечасто — метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия; редко — гиперхлоремический ацидоз.

Со стороны психики: очень часто — депрессия; часто — замедление умственной деятельности, бессонница, невнятная речь, беспокойство, спутанность сознания, дезориентация, агрессивность, изменения настроения, ажитация, перепады настроения, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения; нечасто — суицидальные мысли, суицидальные попытки, галлюцинации (в т.ч. слуховые и зрительные), психотические расстройства, апатия, отсутствие спонтанной речи, нарушение сна, эмоциональная лабильность, снижение либидо, нервозность, плач, дисфемия, эйфория, паранойя, персеверации, панические атаки, слезливость, нарушение чтения, нарушение засыпания, эмоциональная холод-

ность, нарушение мышления, отсутствие либидо, апатия, бессонница, отвлекаемость, раннее утреннее пробуждение, паническая реакция, приподнятое настроение; редко — мания, паническое расстройство, чувство отчаяния*, гипомания.

Со стороны нервной системы: очень часто — парестезии, сонливость, вертиго; часто — нарушение внимания, нарушение памяти, амнезия, нарушение когнитивных функций, нарушение умственных функций, нарушение психомоторных навыков, судороги, нарушение координации движений, тремор, летаргия, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение равновесия, дизартрия, интенционный тремор, седация; нечасто — угнетение сознания, большие судорожные припадки, сужение полей зрения, сложные парциальные припадки, нарушение речи, психомоторное возбуждение, обморок, нарушение чувствительности, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторение слов, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, низкое качество сна, чувство жжения, потеря чувствительности, паросмия, мозжечковый синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, предобморок, дистония, покалывание; редко — апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, аносмия, потеря обоняния, акинезия, отсутствие реакции на раздражители.

Со стороны органа зрения: часто — нарушение зрения, диплопия, нечеткость зрительного восприятия; нечасто — снижение остроты зрения, скотома, миопия*, патологические ощущения в глазу*, сухость глаз, светобоязнь, блефароспазм, слезотечение, фотопсия, мидриаз, пресбиопия; редко — односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение бинокулярного зрения, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия; частота неизвестна — закрытоугольная глаукома*, макулопатия*, нарушение движения глаз*.

Со стороны слуха и лабиринта: часто — вертиго, шум в ушах, боль в ухе; нечасто — глухота, односторонняя потеря слуха, нейросенсорная тугоухость, дискомфорт в ухе, снижение слуха.

Со стороны сердца: нечасто — брадикардия (в т.ч. синусовая), ощущение сердцебиения.

Со стороны сосудов: нечасто — ортостатическая гипотензия, снижение АД, приливы, вазомоторные нарушения; редко — синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — одышка, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея; нечасто — одышка при нагрузке, гиперсекреция околоносовых пазух, дисфония.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, диарея; часто — рвота, запор, боль в эпигастрии, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, дискомфорт в животе, парестезия слизистой оболочки полости рта, гастрит, дискомфорт в животе; нечасто — панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль внизу живота, гипестезия слизистой оболочки полости рта, кровотечение из десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастрии, раздражение брюшины, гиперсаливация, боль в щеке, неприятный запах изо рта, глоссодиния.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — алопеция, сыпь, зуд; нечасто — ангидроз, гипестезия лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулезная сыпь, изменение цвета кожи, аллергический дерматит, отек лица; редко — синдром Стивенса-Джонсона*, много-

формная эритема*, неприятный запах кожи, периорбитальный отек*, очаговая крапивница; частота неизвестна — токсический эпидермальный некролиз*.

Со стороны мышечно-скелетной системы: часто — артралгия, мышечный спазм, миалгия, контрактура мышцы, мышечная слабость, боль в мышцах груди; нечасто — отек суставов*, скованность, костно-мышечные боли в боку, мышечное утомление; редко — дискомфорт в конечностях*.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — нефролитиаз, поллакиурия, дизурия; нечасто — мочевой конкремент, недержание мочи, гематурия, императивные позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боль в почке; редко — конкремент в уретре, почечный канальцевый ацидоз.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — нарушение эрекции, нарушение сексуальной функции.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: очень часто — усталость; часто — лихорадка, астения, раздражительность, нарушение равновесия, неприятные ощущения, недомогание; нечасто — гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром, астения, похолодание конечностей, ощущение опьянения, чувство нервозности; редко — отек лица, кальциноз.

Со стороны лабораторно-инструментальных показателей: очень часто — снижение массы тела; часто — повышение массы тела*; нечасто — кристаллурия, патологическая лейкопения, повышение активности микросомальных ферментов печени; редко — снижение содержания бикарбонатов в сыворотке.

Социальные обстоятельства: нечасто — нарушение обучения.

* Выявлены по результатам спонтанных сообщений в пострегистрационном периоде. Частота рассчитана по данным клинических исследований.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние топирамата на концентрации других ПЭП*

Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияние на значения их устойчивых концентраций в плазме, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома P450 (CYP2Cmeph). Поэтому у каждого пациента, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме.

В исследовании фармакокинетики у больных эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на C_{ss} последнего при дозах топирамата 100–400 мг/сут. В процессе лечения и после отмены ламотриджина (средняя доза топирамата 327 мг/сут) C_{ss} топирамата не изменялась.

Вальпроевая кислота: комбинированное применение топирамата и вальпроевой кислоты у больных, хорошо переносящих каждый препарат в отдельности, сопровождается гипераммониемией с энцефалопатией или без нее. В большинстве случаев симптомы и признаки исчезают после отмены одного из препаратов. Это неблагоприятное явление не вызвано фармакокинетическим взаимодействием. Связь между гипераммониемией и применением топирамата изолированно или в комбинации с другими препаратами не установлена. При совместном приеме топирамата и вальпроевой кислоты может возникать гипотермия (непреднамеренное снижение температуры тела ниже 35 °C)

в сочетании с гипераммониемией или же независимо. Данное явление может возникать как после начала совместного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при увеличении дозы топирамата.

Результаты взаимодействия с ПЭП представлены в таблице 1.

Таблица 1

Взаимодействие топирамата и других ПЭП

ПЭП	Концентрация ПЭП в плазме крови	Концентрация топирамата в плазме крови
Фенитоин	↔/↑	↓ (48%)
Карбамазепин	↔	↓ (40%)
Вальпроевая кислота	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НИ
Примидон	↔	НИ
Ламотриджин	↔ (при дозе топирамата до 400 мг/сут)	↓ (13%)

↔ – изменение концентрации в плазме крови менее 10%;
↑ – повышение концентрации у отдельных пациентов;
↓ – снижение концентрации в плазме крови;
НИ – не исследовалось.

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин: в исследовании с использованием однократной дозы дигоксина его AUC в плазме при одновременном приеме топирамата уменьшалась на 12%. Клиническая значимость этого наблюдения неясна. При назначении или отмене топирамата больным, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторингу концентрации дигоксина в сыворотке.

Средства, угнетающие ЦНС: не рекомендуется совместное применение топирамата с ЛС, угнетающими функции ЦНС, в т.ч. с алкоголем.

Зверобой продырявленный: при совместном приеме топирамата и препаратов зверобоя продырявленного концентрация топирамата в плазме крови может снижаться, и, как следствие, эффективность препарата также может снижаться. Клинические исследования взаимодействия препарата Топирамат и препаратов на основе зверобоя продырявленного не проводились.

Пероральные контрацептивы: в исследовании лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором использовался комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), топирамат в дозах 50–800 мг/сут не оказывал существенное влияние на эффективность норэтистерона и в дозах 50–200 мг/сут — на эффективность этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах топирамата 200–800 мг/сут. Клиническая значимость описанных изменений неясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления прорывных кровотечений должен учитываться у больных, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с топираматом. Больные, принимающие эстрогенсодержащие контрацептивы, должны сообщать лечащему врачу о любых изменениях в сроках и характере менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии прорывных кровотечений.

Литий: у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18% при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг/сут. У больных с маниакально-депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг/сут не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг/сут) AUC лития была повышена на 26%. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови.

Рисперидон: исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и больным маниакально-депрессивным психозом, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топирамата в дозах 250 или 400 мг/сут AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1–6 мг/сут, снижается соответственно на 16 и 33%. При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидон и 9-гидроксирисперидон) изменялась незначительно. Изменение уровня системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимо, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлоротиазид: лекарственное взаимодействие оценивалось у здоровых добровольцев при раздельном и совместном назначении гидрохлоротиазида (25 мг) и топирамата (96 мг). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение C_{max} топирамата на 27% и AUC топирамата на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать коррекцию дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом.

При одновременном применении топирамата и метформина отмечалось увеличение C_{max} и AUC метформина на 18 и 25% соответственно, тогда как клиренс метформина снижался на 20%. Топирамат не влиял на T_{max} метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при одновременном применении с метформином снижался. Степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата неясна. В случае добавления или отмены препарата Топирамат у пациентов, получающих метформин, следует тщательно мониторировать течение сахарного диабета.

При одновременном применении пиоглитазона и топирамата было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15%, без изменения C_{max} пиоглитазона. Эти изменения не были статистически значимыми. Также для активного гидроксиметаболита пиоглитазона было выявлено снижение C_{max} и AUC на 13 и 16% соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение и C_{max} и AUC на 60%. Клиническая значимость этих данных не выяснена. В случае совместного назначения препарата Топирамат и пиоглитазона следует тщательно контролировать течение сахарного диабета.

При применении глибенкламида (5 мг/сут) изолированно или одновременно с топираматом (150 мг/сут) у пациентов с сахарным диабетом типа 2 AUC глибенкламида снижалась на 25%. Также была снижена системная экспозиция 4-транс-гидроксиглибенкламида и 3-цис-гидроксиглибенкламида на 13 и 15% соответственно. Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. При назначении пациентам одновременно глибенкламида и топирамата необходимо принимать во внимание возможное ФКВ и тщательно контролировать состояние больных для оценки течения сахарного диабета.

Другие препараты: следует избегать одновременного использования топирамата с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, из-за повышения риска образования камней в почках.

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты дополнительных исследований взаимодействия между топираматом и различными лекарственными препаратами

ЛС	Концентрация ЛС в плазме крови[a]	Концентрация топирамата в плазме крови[a]
Амитриптилин	Увеличение C и AUC метаболита нортриптилина на 20%	НИ
Дигидроэрготамин (внутрь и п/к)	↔	↔
Галоперидол	Увеличение AUC метаболита на 31%	НИ
Пропранолол	Увеличение C для 4-OH пропранолола на 17% (топирамат, 50 мг)	Увеличение C на 9%, увеличение AUC на 16% (пропранолол, 40 и 80 мг каждые 12 ч)
Суматриптан (внутрь и п/к)	↔	НИ
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	Уменьшение AUC дилтиазема на 25% и дезацетилдилтиазема на 18%, и ↔ для N-деметилдилтиазема	Увеличение AUC на 20%
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	Увеличение AUC на 16% (50 мг каждые 12 ч)[b]	↔

[a] – выражена в % от значений C_{max} в плазме крови и AUC при монотерапии;
↔ – отсутствие изменений C_{max} в плазме крови и AUC (до 15% от исходных данных);
[b] – при многократном приеме внутрь флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14%, что может быть связано с его накоплением в процессе достижения равновесного состояния;
НИ – не исследовалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, головокружение, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия, метаболический ацидоз. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки с использованием смеси нескольких ЛС, включая топирамат. Известен случай передозировки топирамата в дозе до 110 г, что привело к коме в течение 20–24 ч, и в дальнейшем через 3–4 дня — полному восстановлению.

Лечение: специфического антидота препарата нет, при необходимости проводится симптоматическая терапия. Необходимо сразу же индуцировать рвоту и промыть желудок, увеличить потребление воды. В исследованиях *in vitro* было показано, что активированный уголь адсорбирует топирамат. Гемодиализ — наиболее эффективный способ удаления топирамата из организма. Пациентам рекомендуется адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. ПЭП, включая топирамат, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. Если по медицинским показаниям нужна быстрая отмена топирамата, то необходимо осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект и учитывать то, что у больных с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации топирамата в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время (от 10 до 15

дней, в отличие от 4–8 дней у больных с нормальной функцией почек). Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. При терапии топираматом очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости, способное снизить риск развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур.

Расстройство настроения/депрессия и суицидальные попытки. При применении препарата Топирамат наблюдается повышение частоты возникновения расстройств настроения (в т.ч. повышение агрессивности), психотических реакций и депрессии. Во время клинических исследований у пациентов с эпилепсией при применении топирамата чаще, чем в группе плацебо, наблюдались случаи, связанные с повышением суицидальной активности (суицидальные мысли, суицидальные попытки и завершенный суицид): частота составила 0,5% у пациентов, получавших топирамат (46 из 8652 пациентов), и 0,2% у пациентов, получавших плацебо. Механизм возникновения этого риска неизвестен. При применении топирамата следует проводить обследование пациентов на наличие суицидальных мыслей и суицидального поведения. При обнаружении суицидальной активности у пациентов необходимо рассмотреть возможность проведения соответствующего лечения. Пациентов, их родственников, персонал по уходу за пациентом следует проинформировать о необходимости обратиться к врачу при выявлении признаков суицидальной направленности и суицидального поведения. Пациенты с любыми личностными расстройствами нуждаются в особом контроле, особенно в начале лечения топираматом.

Нефролитиаз. У больных с предрасположенностью к нефролитиазу повышается риск образования камней в почках, для предотвращения которого необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости. Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. семейный), гиперкальциурия, сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза.

Нарушение функции почек. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Топирамат пациентам с почечной недостаточностью (Cl креатинина <70 мл/мин). Это связано с тем, что у таких пациентов клиренс препарата понижен.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушенной функцией печени Топирамат следует принимать осторожно из-за возможного снижения клиренса этого препарата.

Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома. При применении топирамата описан синдром, включающий острую миопию с сопутствующей вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое снижение остроты зрения и/или боль в глазу. При офтальмологическом исследовании выявляют миопию, уплощение глубины передней камеры, гиперемию (покраснение глаз) и повышенное ВГД, а также возможен мидриаз. Описанный синдром может быть связан с супрацилиарным выпотом, который вызывает сдвиг хрусталика и радужной оболочки и развитие вторичной закрытоугольной глаукомы. Как правило, симптомы возникают после месяца первичной терапии. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которую редко выявляли у пациентов до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома, связанная с применением топирамата, наблюдалась как у детей, так и у взрослых. Лечение предусматривает отмену препа-

рата Топирамат, если врач посчитает это целесообразным, и принятие соответствующих мер для снижения ВГД. Повышенное ВГД при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения.

Метаболический ацидоз. При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз. Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме крови происходит в начале приема топирамата, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения препаратом Топирамат. Снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме крови обычно слабое или умеренное (средняя концентрация в плазме крови 4 ммоль/л при применении у взрослых пациентов в дозе более 100 мг/сут и у детей в дозе около 6 мг/кг/сут). Снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме крови менее 10 ммоль/л отмечалось в редких случаях. Некоторые заболевания или способы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза (например заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, повышенное образование кетоновых тел в организме, прием некоторых лекарственных препаратов), могут быть дополнительными факторами, усиливающими бикарбонатснижающий эффект топирамата. Хронический метаболический ацидоз повышает риск развития нефролитиаза. У детей хронический метаболический ацидоз может стать причиной остеомаляции и привести к замедлению темпа роста. Эффект топирамата на рост и возможные осложнения со стороны костной системы у детей систематически не изучались.

При лечении топираматом следует проводить необходимые исследования, включая определение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке крови. При возникновении метаболического ацидоза и его персистировании, рекомендуется снизить дозу или прекратить прием препарата.

Усиленное питание. Если пациент теряет массу при приеме топирамата, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

При терапии топираматом возможно возникновение олигогидроза или ангидроза. Уменьшение потоотделения и гипертермия могут возникнуть у детей, подверженных воздействию высокой температуры окружающей среды. В связи с этим очень важно адекватное потребление жидкости, способное снизить риск побочных эффектов, в т.ч. нефролитиаза.

Лабораторные показатели. У 0,4 % пациентов, принимавших топирамат, наблюдалась гипокалиемия, определяемая как снижение концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Топирамат оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Топирамат действует на ЦНС и может вызвать сонливость, головокружение и другие симптомы. Он также может вызвать нарушения зрения. Указанные нежелательные реакции могут представлять потенциальную угрозу пациентам при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, особенно в период установления индивидуальной чувствительности к препарату. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 100 мг.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, 10 шт. В банке полимерной, 100 шт. 1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок или 1 банка в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Тофизопам (Tofisopam*)*

Синонимы

Грандаксин®: табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 167

ТРАУМЕЛЬ С® (TRAUMEEL S®)

Biologische Heilmittel Heel GmbH (Германия)

СОСТАВ

***Капли гомеопатические для приема внутрь. . . . . 1 фл.**
для приготовления 100 г требуется
активные вещества:
Arnica montana (*Arnica*) (арника монтана (арника) D2. . . . . 5 г
Calendula officinalis (*Calendula*) (календула оффициналис (календула) D2 . . . . . 5 г
Hamamelis virginiana (*Hamamelis*) (гамамелис виргиниана (гамамелис) D2 . . . . . 5 г
Achillea millefolium (*Millefolium*) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум) D3. . . . . 5 г
Atropa bella-donna (*Belladonna*) (атропа белла-донна (белладонна) D4. . . . . 25 г
Aconitum napellus (*Aconitum*) (аконитум напеллус (аконитум) D3 . . . . . 10 г

мазь д/наружн. прим. гомеопат., туба 50 г, пач. картон. 1
Траумель® С

Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D8 . . . . . 10 г
Hepar sulfuris (*Hepar sulfuris calcareum*) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калкареум) D8 . . . . . 10 г
Chamomilla recutita (*Chamomilla*) (хамомилла рекутита (хамомилла) D3. . . . . 8 г
Symphytum officinale (*Symphytum*) (симфитум оффицинале (симфитум) D8 . . . . . 8 г
Bellis perennis (беллис перенис) D2 . . . . . 2 г
Echinacea (эхинацея) D2 . . . . . 2 г
Echinacea purpurea (эхинацея пурпурея) D2 . . . . . 2 г
Hypericum perforatum (*Hypericum*) (гиперикум перфоратум (гиперикум) D2. . . . . 1 г
этанол. . . . . около 35 об.%

Мазь для наружного применения гомеопатическая . . . . . 1 туба

для приготовления 100 г требуется

активные вещества:

Arnica montana (*Arnica*) (арника монтана (арника) D3 . . . . . 1,5 г

Calendula officinalis (*Calendula*) (календула оффициналис (календула) Ø . . . . . 0,45 г

Hamamelis virginiana (*Hamamelis*) (гамамелис виргиниана (гамамелис) Ø . . . . . 0,45 г

Echinacea (эхинацея) Ø . . . . 0,15 г

Echinacea purpurea (эхинацея пурпурея) Ø . . . . . 0,15 г

Chamomilla recutita (*Chamomilla*) (хамомилла рекутита (хамомилла) Ø . . . . . 0,15 г

Symphytum officinale (*Symphytum*) (симфитум оффицинале (симфитум) D4 . . . . . 0,1 г

Bellis perennis (беллис перенис) . . . . . 0,1 г

Hypericum perforatum (*Hypericum*) (гиперикум перфоратум (гиперикум) D6 . . . . . 0,09 г

Achillea millefolium (*Millefolium*) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум) Ø . . . . . 0,09 г

Atropa bella-donna (*Belladonna*) (атропа белла-донна (белладонна) D1 . . . . . 0,05 г

Aconitum napellus (*Aconitum*) (аконитум напеллус (аконитум) D1 . . . . . 0,05 г

Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D6 . . . . . 0,04 г

Hepar sulfuris (*Hepar sulfuris calcareum*) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калкареум) D6 . . . . . 0,025 г

вспомогательные вещества: гидрофильная основа, стабилизированная 13,8% (по объему) этанолом

состав гидрофильной основы: эмульгирующий цетилстеариловый спирт — 8,007 г; жидкий парафин — 9,342 г, белый вазелин — 9,342 г; вода — 60,579 г; этанол 96% (по объему) — 9,335 г

Раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический . . . . . 1 амп. (2,2 мл)

активные вещества:

Arnica montana (*Arnica*) (арника монтана (арника) D2 . . . . . 2,2 мкл

Calendula officinalis (*Calendula*) (календула оффициналис (календула) D2 . . . . . 2,2 мкл

Hamamelis virginiana (*Hamamelis*) (гамамелис виргиниана (гамамелис) D1 . . . . . 0,22 мкл

Achillea millefolium (*Millefolium*) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум) D3 . . . . . 2,2 мкл

Atropa bella-donna (*Belladonna*) (атропа белла-донна (белладонна) D2 . . . . . 2,2 мкл

Aconitum napellus (*Aconitum*) (аконитум напеллус (аконитум) D2 . . . . . 1,32 мкл

Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D6 . . . . . 1,1 мкл

Hepar sulfuris (*Hepar sulfuris calcareum*) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калкареум) D6 . . . . . 2,2 мкл

Chamomilla recutita (*Chamomilla*) (хамомилла рекутита (хамомилла) D3. . . . . 2,2 мкл
Symphytum officinale (*Symphytum*) (симфитум оффицинале (симфитум) D6 . . . . . 2,2 мкл
Bellis perennis (беллис перенис) D2 . . . . . 1,1 мкл
Echinacea (эхинацея) D2 . . . . . 0,55 мкл
Echinacea purpurea (эхинацея пурпурея) D2 . . . 0,55 мкл
Hypericum perforatum (*Hypericum*) (гиперикум перфоратум (гиперикум) D2. . . . . 0,66 мкл
вспомогательные вещества: натрия хлорид для установления изотонии — около 9 мг/мл; вода для инъекций — до 2,2 мл

Таблетки для рассасывания гомеопатические . . . . . 1 табл.
активные вещества:
Arnica montana (*Arnica*) (арника монтана (арника) D2. . . . . 15 мг
Calendula officinalis (*Calendula*) (календула оффицинализ (календула) D2 . . . . . 15 мг
Hamamelis virginiana (*Hamamelis*) (гамамелис виргиниана (гамамелис) D2 . . . . . 15 мг
Achillea millefolium (*Millefolium*) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум) D3 . . . . . 15 мг
Atropa bella-donna (*Belladonna*) (атропа белла-донна (белладонна) D4. . . . . 75 мг
Aconitum napellus (*Aconitum*) (аконитум напеллус (аконитум) D3 . . . . . 30 мг
Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D8 . . . . . 30 мг
Hepar sulfuris (*Hepar sulfuris calcareum*) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум) D8 . . . . . 30 мг
Chamomilla recutita (*Chamomilla*) (хамомилла рекутита (хамомилла) D3. . . . . 24 мг
Symphytum officinale (*Symphytum*) (симфитум оффицинале (симфитум) D8 . . . . . 24 мг
Bellis perennis (беллис перенис) D2 . . . . . 6 мг
Echinacea (эхинацея) D2 . . . . . 6 мг
Echinacea purpurea (эхинацея пурпурея) D2 . . . . . 6 мг
Hypericum perforatum (*Hypericum*) (гиперикум перфоратум (гиперикум) D2. . . . . 3 мг
вспомогательные вещества: магния стеарат — 1,5 мг; лактоза — до получения таблетки массой 0,302 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капли гомеопатические для приема внутрь:* прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость с запахом этанола.
Мазь для наружного применения гомеопатическая: от белого до желтовато- или розовато-белого цвета, со слабым характерным запахом; не должно ощущаться прогорклого запаха.
Раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический: бесцветная прозрачная жидкость без запаха.
Таблетки для рассасывания гомеопатические: круглые, плоскоцилиндрической формы, с фаской, белого или желтовато-белого цвета, иногда с желтыми, оранжевыми или серыми вкраплениями. Запах практически отсутствует.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гомеопатическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Многокомпонентный гомеопатический препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

ПОКАЗАНИЯ. *Для всех лекарственных форм*

В комплексной терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей:

- опорно-двигательный аппарат (тендовагинит, бурсит, стилоидит, эпикондилит, периартрит);
- посттравматические состояния (отек мягких тканей после операции, вывихи, растяжения).

Дополнительно для раствора для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатического

- артроз;
- переломы костей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Для всех лекарственных форм*

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата (известная повышенная чувствительность к тысячелистнику обыкновенному, ромашке аптечной, ноготкам лекарственным, маргаритке многолетней, эхинацее, арнике горной или иным растениям семейства сложноцветных);
- туберкулез;
- лейкоз;
- коллагеноз;
- рассеянный склероз;
- аутоиммунные заболевания, в т.ч.СПИД, ВИЧ-инфекция;
- детский возраст до 12 лет (в связи с недостаточностью клинических данных) — для таблеток для рассасывания, раствора для в/м и околосуставного введения и капель для приема внутрь.
- детский возраст до 3 лет (в связи с недостаточностью клинических данных) — для мази для наружного применения гомеопатической.

Дополнительно для таблеток для рассасывания гомеопатических

- недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дополнительно для капель гомеопатических для приема внутрь

С осторожностью: заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма и заболевания головного мозга.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Необходима консультация врача.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Капли гомеопатические для приема внутрь. Внутрь, за 15 мин до еды по 10 капель (предварительно разводят в 1 ч.ложке воды и перед проглатыванием держат во рту 1–2 мин) 3 раза в день, при отеках мягких тканей — по 30 капель 3 раза в день. Курс лечения: при посттравматических состояниях — 2 нед и более; при воспалительных заболеваниях — не менее 3–4 нед.

Мазь для наружного применения гомеопатическая. Местно, если не прописано иначе, детям от 3 лет и взрослым достаточное количество мази наносят тонким слоем на кожу болезненных областей тела и втирают легкими движениями 2–3 раза в день. Возможно наложение мазевой повязки. Курс лечения при посттравматических состояниях — 2 нед и более; при воспалительных заболеваниях — не менее 3–4 нед.

Раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический. В/м, околосуставно: по 1–2 амп. 1–3 раза в неделю. Курс лечения — 4–5 нед. Кратность применения и длительность курса назначает врач.

Примечание: рекомендуется одновременный прием нескольких лекарственных форм препарата (например таблетки или капли вместе с мазью и инъекциями).

Вскрытие ампулы. Цветная точка должна находиться вверху. Находящееся в головке ампулы содержимое следует стряхнуть с помощью легкого постукивания. После этого отломить верхнюю часть ампулы путем нажатия в цветной точке.

Таблетки для рассасывания гомеопатические. Рассасывать во рту обычно по 1 табл. 3 раза в день за 15 мин до еды, таблетку держат во рту до полного рассасывания. Курс лечения: при вывихах и растяжениях — 2 нед и более; при воспалительных заболеваниях — не менее 3–4 нед. Применение препарата более 8 нед возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Для таблеток для рассасывания гомеопатических, раствора для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатического и капель гомеопатических для приема внутрь*

Возможны аллергические реакции. В редких случаях возможно повышенное слюноотделение после приема препарата. При развитии побочных явлений необходимо прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Для мази для наружного применения гомеопатической

При применении мази в отдельных случаях могут наблюдаться реакции повышенной чувствительности (кожные аллергические реакции). При обнаружении побочных эффектов, в т.ч. не описанных в инструкции, следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Дополнительно для раствора для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатического. Очень редко — появление красноты, припухлости, зуда в месте инъекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение гомеопатических препаратов не исключает лечение другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки до настоящего времени не были зарегистрированы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Для всех лекарственных форм*

При приеме гомеопатических ЛС могут временно обостряться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прервать прием препарата и обратиться к лечащему врачу. При появлении побочных эффектов, не описанных в инструкции по медицинскому применению, следует сообщить об этом врачу или фармацевту.

Для повышения эффективности лечения рекомендуется прием различных лекарственных форм препарата, например мази и капель или таблеток и раствора для инъекций.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не влияет.

Для капель гомеопатических для приема внутрь

Максимальная разовая доза препарата (30 капель) содержит около 0,49 г абсолютного спирта этилового (этанола), максимальная суточная доза препарата (90 капель) — около 1,47 г абсолютного спирта этилового (этанола).

Препарат в виде капель и мази необходимо беречь от перегрева.

Флакон и тубу следует закрывать сразу после приема препарата.

Дополнительно для таблеток для рассасывания гомеопатических

Информация для больных сахарным диабетом: содержание углеводов в 1 табл. препарата соответствует 0,025 ХЕ.

Необходимо беречь от влажности.

Пенал закрывать сразу после применения препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капли гомеопатические для приема внутрь.* По 30 мл во флаконе темного стекла гидролитического класса III со встроенной капельницей из ПЭ и навинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия из полипропилена. Каждый флакон помещают в пачку картонную.

Мазь для наружного применения гомеопатическая. По 50 или 100 г в тубе из алюминия с завинчивающимся колпачком из пропилена. Каждую тубу помещают в пачку картонную.
Раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический. По 2,2 мл в ампулах бесцветного стекла гидролитического класса I. На каждую ампулу нанесены насечка и цветная точка. По 5 амп. укладывают в открытую пластиковую контурную ячейковую упаковку. По 1 или 20 открытых пластиковых контурных ячейковых упаковок (с 5 или 100 амп.) помещают в пачку картонную.
Таблетки для рассасывания гомеопатические. По 50 табл. в белых пеналах из полипропилена с крышками из полипропилена. На каждый пенал наклеивают этикетку и помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. *Капли гомеопатические для приема внутрь.* Без рецепта.
Мазь для наружного применения гомеопатическая. Без рецепта.
Раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический. По рецепту.
Таблетки для рассасывания гомеопатические. Без рецепта.

ТРЕНТАЛ® 400 (TRENTAL® 400)

Пентоксифиллин* **400**

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; гиэтеллоза (гидроксиэтилцеллюлоза) — 140 мг; тальк — 12,5 мг; магния стеарат — 2,5 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза — 10,902 мг; титана диоксид (Е171) — 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 элементах крови.
Оказывая слабое миотропное сосудорасширяющее действие, пентоксифиллин несколько уменьшает ОПСС и незначительно расширяет коронарные сосуды.
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 примене-

табл. пролонг. действия п.п.о. 400 мг, бл. 10, пач. картон. 2, 6
Трентал® 400

ние 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±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 $T_{1/2}$ пентоксифиллина удлиняется и абсолютная биодоступность увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

- окклюзионная болезнь периферических артерий атеросклеротического или диабетического генеза (например перемежающаяся хромота, диабетическая ангиопатия);
- трофические нарушения (например трофические язвы голеней, 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 кровоточивости, 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: ажитация, 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, гипофибриногенемия.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения, скотома.

Со стороны кожи и подкожных тканей: кожный зуд, эритема (покраснение кожи), крапивница, повышенная ломкость ногтей, отеки.

Со стороны иммунной системы: анафилактические/анафилактоидные 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, свя-

занных 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 диазепама. 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.

Фабомотизол (Fabomotizole*)*

Синонимы

Афобазол®: табл. *(Отисифарм ПАО)*. 71

ФЕНДИВИЯ™ (FENDIVIA)

Фентанил* *609*

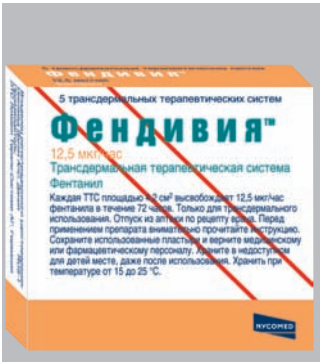
ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) . . . . . 1 шт.

активный компонент:

ТТС 12,5 мкг/ч: содержание фентанила — 1,38 мг; пластырь



ТТС 12,5 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

ТТС 25 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

площадью 4,2 $см^2$; скорость высвобождения фентанила — 12,5 мкг/ч
ТТС 25 мкг/ч: содержание фентанила — 2,75 мг; пластырь площадью 8,4 $см^2$; скорость высвобождения фентанила — 25 мкг/ч
ТТС 50 мкг/ч: содержание фентанила — 5,5 мг; пластырь площадью 16,8 $см^2$; скорость высвобождения фентанила — 50 мкг/ч

ТТС 75 мкг/ч: содержание фентанила — 8,25 мг; пластырь площадью 25,2 $см^2$; скорость высвобождения фентанила — 75 мкг/ч
ТТС 100 мкг/ч: содержание фентанила — 11 мг; пластырь площадью 33,6 $см^2$; скорость высвобождения фентанила — 100 мкг/ч
вспомогательные вещества:

наружная защитная пленка: полиэтилентерефталатная пленка
резервуарный слой: силиконовый адгезивный слой; диметикон (Е900)
микрорезервуары, содержащие активный компонент: дипропиленгликоль; гипролоза (Е463)
высвобождающая мембрана: этилена и винилацетата сополимер
кожно-адгезивный слой: силиконовый адгезивный слой; диметикон (Е900)
защитная удаляемая пленка: полиэфирная пленка с фторсодержащим полимерным покрытием

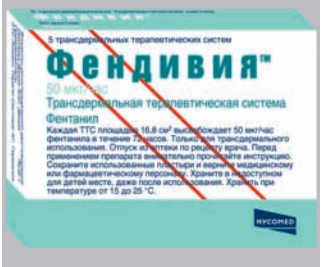
ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прямоугольный полупрозрачный пластырь с закругленными краями на удаляемой прозрачной защитной пленке. Защитная пленка по размеру больше, чем пластырь. Синусоидальный разрез делит удаляемую защитную пленку на две части.
На пластырь методом цветной печати нанесены следующие надписи:
1) Фендивия™ 12,5 мкг/ч — пластырь шириной (18±0,5) мм, длиной (24±0,5) мм: «Fentanyl 12,5 µg/hour» — коричневая печать;
2) Фендивия™ 25 мкг/ч — пластырь шириной (24,6±0,5) мм, длиной

Ф

(37±0,5) мм: «Fentanyl 25 μg/hour» — красная печать;
3) Фендивия™ 50 мкг/ч — пластырь шириной (34±0,5) мм, длиной (51,3±0,5) мм: «Fentanyl 50 μg/hour» — зеленая печать;
4) Фендивия™ 75 мкг/ч — пластырь шириной (42±0,5) мм, длиной (61,7±0,5) мм: «Fentanyl 75 μg/hour» — светло-голубая печать;
5) Фендивия™ 100 мкг/ч — пластырь шириной (49±0,5) мм, длиной (70±0,5) мм: «Fentanyl 100 μg/hour» — серая печать.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Обезболивающее, седативное.*

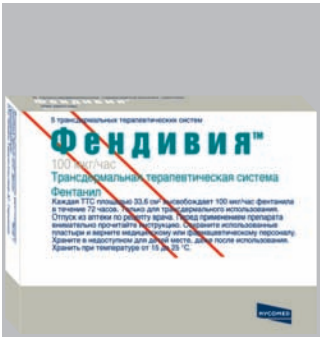
ФАРМАКОДИНАМИКА. Фендивия™ — трансдермальный пластырь, обеспечивающий постоянное системное поступление фентанила в течение 72 ч. Фентанил является опиоидным анальгетиком со сродством, главным образом, к опиатным μ-рецепторам ЦНС, спинного мозга и периферических тканей. Повышает активность антиноцицептивной системы, увеличивает порог болевой чувствительности. Препарат преимущественно оказывает обезболивающий и седативный эффекты. Фентанил оказывает угнетающее действие на дыхательный центр, замедляет сердечный ритм, возбуждает центры *n.vagus* и рвотный центр, повышает тонус гладких мышц желчевыводящих путей, сфинктеров (в т.ч. мочеиспускательного канала, мочевого пузыря и сфинктера Одди), улучшает всасывание воды из ЖКТ. Снижает АД, кишечную перистальтику и почечный кровоток. В крови повышает концентрацию амилазы и липазы; снижает концентрацию соматотропного гормона, катехоламинов, АКТГ, кортизола, пролактина. Способствует наступлению сна (преимущественно в связи со снятием болевого синдрома). Вызывает эйфорию. Скорость развития лекарственной зависимости и толерантности к анальгетическому действию имеет значительные индивидуальные различия. Редко вызывает гистаминовые реакции.



ТТС 50 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Минимальная эффективная обезболивающая концентрация в крови у пациентов, не применявших ранее опиоидные анальгетики, составляет 0,3–1,5 нг/мл.

Всасывание. После первой аппликации пластыря концентрация фентанила в сыворотке возрастает постепенно, выравниваясь обычно между 12 и 24 ч, и затем сохраняется относительно постоянной в течение остального 72-часового периода времени. Ко второй 72-часовой аппликации пластыря достигается постоянная концентрация препарата в сыворотке, которая сохраняется при последующих аппликациях пластыря того же размера. Концентрация фентанила в крови пропорциональна размеру ТТС. Всасывание фентанила может несколько различаться в зависимости от мест аппликации. Несколько сниженное всасывание фентанила (приблизительно на



ТТС 100 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

ТТС 75 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

25%) наблюдалось в исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев, при аппликации пластыря на грудную клетку в сравнении с аппликацией на верхнюю часть руки и спину.

Распределение. Фентанил связывается белками плазмы крови на 84%, проникает через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко.

Биотрансформация. Фентанил обладает линейной кинетикой биотрансформации и метаболизируется, в первую очередь, в печени посредством изофермента CYP3A4. Главный метаболит фентанила — норфентанил — не является активным.

Элиминация. После удаления пластыря, содержащего фентанил, его сывороточная концентрация снижается постепенно. $T_{1/2}$ фентанила после аппликации ТТС — 17 ч (13–22 ч) при однократном применении и 17–30,8 ч после 5 аппликаций продолжительностью по 72 ч. Продолжительное всасывание фентанила при трансдермальном введении обуславливает более медленное выведение препарата из сыворотки по сравнению с в/в введением.

Фентанил выводится почками (75% — в виде метаболитов и 10 % — в неизмененном виде) и с желчью (9 % — в виде метаболитов).

Специальные группы пациентов. Нарушение функции печени или почек может вызывать повышение сывороточной концентрации фентанила. У пожилых пациентов, истощенных или ослабленных больных возможно снижение клиренса фентанила, что может привести к более продолжительному периоду полувыведения вещества.

ПОКАЗАНИЯ. Хронический болевой синдром сильной и средней выраженности, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками:

- боли, вызванные онкологическим заболеванием;
- болевой синдром неонкологического генеза, требующий многократного обезболивания наркотическими анальгетиками (например невропатические боли, артриты и артрозы, фантомные боли после ампутации конечностей).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам;
- угнетение дыхательного центра, в т.ч. острое угнетение дыхания;
- раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации;
- диарея на фоне псевдомембранозного колита, обусловленного цефалоспоринами, линкозамидами, пенициллинами;
- токсическая диспепсия;
- возраст до 18 лет;
- препарат не следует применять для лечения острой или послеоперационной боли вследствие отсутствия возможности подбора дозы в короткий период времени и вероятности развития опасного для жизни угнетения дыхания;
- тяжелые поражения ЦНС;
- одновременное применение ингибиторов МАО или прием в течение 14 дней после их отмены.

С осторожностью: при хронических заболеваниях легких; внутричерепной гипертензии; опухолях мозга; ЧМТ; брадиаритмиях; артериальной гипотензии; почечной и печеночной недостаточности; у пациентов с печеночной или почечной коликой (в т.ч. в анамнезе); желчно-каменной болезни; гипотиреозе; у пожилых, истощенных и ослабленных пациентов; острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости до установления диагноза; общем тяжелом состоянии; доброкачественной гипертрофии предстательной железы; стриктурах мочеиспускательного канала; лекарственной зависимости; алкоголизме; суицидальной наклонности; гипертермии; одновременном приеме инсулина, ГКС, гипотензивных ЛС.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность трансдермальных пластырей, содержащих фентанил, при беременности не установлена.

Фентанил во время беременности следует использовать только в случае крайней необходимости. Длительное лечение во время беременности может вызывать синдром отмены у новорожденных.

Фентанил не следует применять во время родовых схваток и родов (включая кесарево сечение), т.к. фентанил проходит через плаценту и может вызвать угнетение дыхания плода или новорожденного.

Фентанил выделяется в молоко и может вызвать седативные эффекты и угнетение дыхания у вскармливаемого грудью ребенка. Следовательно, при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание (на все время применения и 72 ч после последнего применения).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Трансдермальные пластыри, содержащие фентанил, высвобождают активное вещество в течение 72 ч. Скорость высвобождения фентанила составляет 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч, а площадь соответствующей активной поверхности составляет 4,2; 8,4; 16,8; 25,2 и 33,6 $см^2$.

Необходимая дозировка фентанила подбирается индивидуально и должна оцениваться регулярно после каждого применения.

Способ применения

Трансдермально. Пластырь, содержащий фентанил, следует наносить на плоскую поверхность неповрежденной и необлученной кожи туловища или плеча. Для аппликации рекомендуется выбрать место с минимальным волосяным покровом (предпочтительно без волосяного покрова). Перед нанесением волосы на месте аппликации следует состричь (не сбривать!). Если перед нанесением пластыря место аппликации необходимо вымыть, то это следует сделать с помощью чистой воды. Не следует

использовать мыло, лосьоны, масла, спирт или другие средства, т.к. они могут вызывать раздражение кожи или изменять ее свойства. Перед аппликацией кожа должна быть абсолютно сухой.

Так как трансдермальный пластырь защищен водонепроницаемой наружной защитной пленкой, его можно не снимать при кратковременном пребывании под душем.

Трансдермальный пластырь, содержащий фентанил, следует наносить сразу после извлечения из термосвариваемого пакета. После удаления защитной пленки трансдермальный пластырь необходимо плотно прижать ладонью на месте аппликации примерно на 30 с. Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. Может потребоваться дополнительная фиксация пластыря. Пластырь следует носить непрерывно в течение 72 ч, после чего его необходимо поменять на новый. Новый трансдермальный пластырь всегда следует накладывать на другой участок кожи, не захватывая место предыдущей аппликации. На то же место аппликации пластырь можно накладывать повторно не ранее чем через 7 дней.

Трансдермальный пластырь не следует делить или разрезать (см. «Особые указания»).

Выбор начальной дозировки

Уровень дозировки фентанила устанавливается в зависимости от уровня приема опиоидов в предшествующий период, а также с учетом возможного развития толерантности, сопутствующего медикаментозного лечения, общего состояния здоровья больного и тяжести заболевания.

Если характер реакции на опиоиды при данном болевом синдроме изучен не полностью, начальная дозировка не должна превышать 25мкг/ч.

Переход с приема других опиоидов

При переходе больного с перорального или парентерального приема опиоидов на лечение фентанилом первоначальная дозировка рассчитывается следующим образом:

1. Следует определить количество анальгетиков, потребовавшихся за последние 24 ч.
2. Полученную сумму следует перевести в соответствующую пероральную дозу морфина с использованием таблицы 1.
3. Соответствующую дозу фентанила следует определить с использованием таблицы 2.

Таблица 1

Дозировки ЛС, эквивалентные по эффективности анальгезии

Название ЛС	Равноэффективная доза, мг	
	в/м*	п/о
Морфин	10	30 – при регулярном введении ; 60 – при однократном или интермиттирующем введении
Гидроморфон	1,5	7,5
Метадон	10	20
Оксикодон	10–15	20–30
Леворфанол	2	4
Оксиморфон	1	10 (ректально)
Диаморфин	5	60
Петидин	75	–
Кодеин	–	200
Бупренорфин	0,4	0,8 (сублингвально)
Кетобемидон	10	30

* На основе результатов исследований, полученных после однократного введения ЛС, причем в/м введение каждого ЛС сравнивали с морфином, чтобы достичь эквивалентной эффективности. Пероральные дозы — это дозы, рекомендованные для перехода с парентерального способа введения на пероральный способ введения.

** Соотношение эффективности морфина при внутримышечном / пероральном способе введения, равное 3:1, которое основано на результатах исследований, полученных при лечении пациентов с хроническими болями.

Все дозы, вводимые в/м и перорально (п/о), представленные в таблице, эквивалентны по обезболивающему действию 10 мг морфина, введенного в/м.

Ф

Таблица 2

Рекомендованная начальная доза препарата Фендивия™ в зависимости от суточной пероральной дозы морфина

Пероральная суточная доза морфина, мг/сут	Доза препарата Фендивия™ (трансдермальный пластырь), мкг/ч
<135	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

Начальная оценка максимального обезболивающего эффекта препарата Фендивия™ может быть проведена не ранее чем через 24 ч после аппликации. Это ограничение связано с тем, что повышение концентрации фентанила в сыворотке в первые 24 ч после аппликации происходит постепенно. Поэтому при переходе с одного препарата на другой предыдущую анальгезирующую терапию следует отменять постепенно после аппликации начальной дозы препарата Фендивия™ до тех пор, пока его обезболивающее действие не стабилизируется.

Подбор дозы и поддерживающая терапия

Трансдермальный пластырь следует заменять новым через каждые 72 ч. Доза подбирается индивидуально до достижения необходимого уровня обезболивания. Если через 48–72 ч после аппликации начальной дозы происходит существенное снижение обезболивающего эффекта, то замена пластыря может потребоваться через 48 ч. Доза 12,5 мкг/ч обычно является достаточной для подбора дозы в нижнем диапазоне дозировок. Если обезболивание оказалось недостаточным к концу периода действия первой аппликации, то дозу можно увеличивать через 3 дня до тех пор, пока не будет получен нужный эффект.

Обычно за один раз доза увеличивается на 12,5 или 25 мкг/ч, однако необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании. Для достижения дозы более 100 мкг/ч можно одновременно использовать несколько пластырей. При возникновении «прорывающихся» болей пациентам периодически могут требоваться дополнительные дозы анальгетиков короткого действия. Если доза препарата Фендивия™ превышает 300 мкг/ч, следует рассмотреть возможность применения дополнительных или альтернативных методов обезболивания или альтернативных способов введения опиоидных анальгетиков.

При переходе с длительного лечения морфином на трансдермальное введение фентанила может возникать синдром отмены, несмотря на адекватное обезболивающее действие. При появлении синдрома отмены рекомендуется введение пациентам морфина короткого действия в низких дозах.

Прекращение лечения препаратом Фендивия™

Если необходимо прервать применение трансдермального пластыря, то замену на любые другие опиоиды следует проводить постепенно, начиная с низкой дозы и медленно ее повышая. Это связано с тем, что содержание фентанила в сыворотке крови после удаления пластыря снижается постепенно; для сниже-

ния концентрации фентанила в сыворотке крови на 50% требуется, по меньшей мере, 17 ч. Существует общее правило: отмена обезболивания опиоидными средствами должна проводиться постепенно, чтобы не допустить появления синдрома отмены (тошнота, рвота, диарея, беспокойство и мышечный тремор).

Применение у детей. Применение трансдермального пластыря Фендивия™ для лечения детей не рекомендуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для описания частоты нежелательных эффектов используются следующие термины: очень часто (>1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Наиболее опасным побочным действием является угнетение дыхания.

Психические расстройства: очень часто — сонливость; часто — седация, спутанность сознания, депрессия, беспокойство, нервозность, галлюцинации, нервная анорексия; нечасто — эйфория, амнезия, бессонница, ажитация; очень редко — бред, астения, половая дисфункция.

Со стороны нервной системы: очень часто — гиперсомния, головная боль, головокружение; часто — непроизвольные мышечные сокращения, гипестезия; нечасто — тремор, парестезия, расстройства речи; очень редко — атаксия, миоклонические судороги.

Расстройства функций глаз: редко — амблиопия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — ощущение сердцебиения; нечасто — брадикардия, тахикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия; редко —аритмия, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы: часто — зевота, ринит; нечасто — диспноэ, гиповентиляция; очень редко — угнетение дыхания (в т.ч. дыхательная недостаточность, апноэ и брадипноэ), кровохарканье, обструктивное поражение легких, фарингит, ларингоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, рвота, запор; часто — боли в области живота, ксеростомия, диспепсия; нечасто — диарея; редко — икота; очень редко — кишечная непроходимость, болезненный метеоризм.

Со стороны иммунной системы: нечасто — зуд; очень редко — анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, сыпь.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — потливость, зуд; часто — кожная реакция в месте аппликации (изменение внешнего вида кожи, шелушение, экссудация, петехиальная эрозия, микротрещины, струп); нечасто — сыпь, эритема. Сыпь, эритема и зуд в месте аппликации в большинстве случаев исчезают в течение одного дня после снятия пластыря.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: нечасто — задержка мочи, инфекции мочевыводящих путей; очень редко — олигурия, боли в мочевом пузыре, спазм мочеточников.

Общие расстройства: редко — отек, чувство холода.

Другие побочные действия: нечасто — конъюнктивит, усталость, недомогание, гриппоподобные симптомы.

При длительном приеме фентанила могут развиться толерантность, физическая и психическая зависимость, кратковременная ригидность мышц (в т.ч. грудных). При замене ранее прописанных опиоидных анальгетиков на трансдермальный пластырь, содержащий фентанил, или в случае внезапного прекращения терапии может развиваться синдром отмены, включающий, например тошноту, рвоту, диарею, беспокойство и дрожь.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Должен быть исключен одновременный прием производных барбитуровой кислоты, т.к. они могут усилить угнетение дыхания, вызываемое фентанилом.

Сопутствующий прием других средств, подавляющих ЦНС, включая опиоиды, анксиолитики, транквилизаторы, гипнотические средства, общие анестетики, производные фенотиазина, миорелаксанты, антигистаминные препараты с седативным действием, алкоголь может вызывать аддитивные седативные эффекты; может возникнуть гиповентиляция, гипотония, глубокая седация или кома. Следовательно, прием любого из вышеуказанных средств требует наблюдения за пациентом.

Закись азота усиливает мышечную ригидность; эффект снижает бупренорфин.

Ингибиторы МАО повышают эффект наркотических анальгетиков, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью. Поэтому не следует принимать фентанил в течение всего периода применения ингибиторов МАО, а также в течение 14 дней после их отмены.

Фентанил обладает высоким клиренсом, он быстро и в значительной степени метаболизируется, в основном с помощью цитохрома CYP3A4. Одновременный прием сильных ингибиторов CYP3A4 (например ритонавира, кетоконазола, итраконазола, антибиотиков группы макролидов) с фентанилом, применяемым трансдермально, может привести к увеличению концентраций фентанила в плазме. Это может усилить или продлить как терапевтическое действие, так и побочные реакции, которые могут вызвать тяжелое угнетение дыхания. В таких ситуациях необходим интенсивный уход и более внимательное наблюдение за больным. Комбинированный прием ритонавира или другого сильнодействующего ингибитора CYP3A4 с трансдермальным введением фентанила не рекомендуется, если не проводится тщательное наблюдение за пациентом.

Усиливает эффект гипотензивных ЛС.

Бупренорфин, налбуфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон снижают анальгетический эффект фентанила, устраняют его угнетающее влияние на дыхательный центр и могут индуцировать синдром отмены у пациентов с зависимостью от опиоидов.

Необходимо уменьшить дозу фентанила при одновременном применении с инсулином, ГКС и гипотензивными препаратами.

Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность; миорелаксанты с ваголитической активностью (в т.ч. панкурония бромид) снижают риск брадикардии и артериальной гипотензии (особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и вазодилататоров) и могут увеличивать риск тахикардии и артериальной гипертензии; миорелаксанты, не обладающие ваголитической активностью (в т.ч. сукцинилхолин), не снижают риск брадикардии и артериальной гипотензии (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и увеличивают риск тяжелых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* заторможенность, коматозное состояние, угнетение дыхательного центра с дыханием Чейна-Стокса и/или цианозом. Другими симптомами могут быть гипотермия, снижение мышечного тонуса, брадикардия, артериальная гипотензия. Признаками токсичности являются — глубокая седация, атаксия, миоз, конвульсии и угнетение дыхания (является главным симптомом).

Лечение: удаление пластыря, введение специфического антагониста — налоксона, физическое или вербальное воздействие на пациента; симптоматическая и поддерживающая жизненно важные функции терапия (в т.ч. введение миорелаксантов и искусственная вентиляция легких, при брадикардии — введение атропина, при выраженном снижении АД — восполнение объема циркулирующей крови).

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 0,4–2 мг налоксона в/в. При необходимости, можно давать такую же дозу каждые 2–3 мин или назначить длительное введение 2 мг препарата, растворенного в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (0,004 мг/мл). Скорость введения следует корректировать с учетом предыдущих болюсных вливаний и индивидуальной реакции пациента. Если в/в введение невозможно, то налоксон может быть назначен внутримышечно или подкожно. После внутримышечного или подкожного введения налоксона начало действия будет более медленным по сравнению с в/в введением. В/м введение дает более пролонгированный эффект, чем внутривенное введение. Угнетение дыхания вследствие передозировки может сохраняться более продолжительно, чем эффект от антагониста опиоидов. Снятие обезболивающего эффекта может привести к увеличению острой боли и высвобождению катехоламинов. При необходимости следует проводить лечение пациента в отделении интенсивной терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат следует использовать как часть комплексного лечения боли у пациентов при условии адекватной медицинской, социальной и психологической оценки их состояния.

После проявления тяжелых побочных эффектов пациент должен находиться под наблюдением в течение 24 ч после удаления трансдермального пластыря, содержащего фентанил, в связи с длительным периодом полувыведения фентанила.

Как неиспользованные, так и использованные трансдермальные пластыри, содержащие фентанил, должны храниться в недоступных для детей местах.

Трансдермальные пластыри не следует разделять или разрезать на части, т.к. не было установлено качество, эффективность и безопасность пластыря, разделенного на части.

Угнетение дыхания. Как и в случае других сильнодействующих опиоидов, при использовании трансдермального пластыря, содержащего фентанил, у некоторых пациентов возможно развитие угнетения дыхания, и в связи с этим больные должны находиться под наблюдением. Угнетение дыхания может сохраняться после удаления пластыря. Частота проявления угнетения дыхания увеличивается при повышении дозы фентанила. Нейротропные препараты могут усилить эффект угнетения дыхания (см. «Взаимодействие»). Пациентам с имеющимися симптомами угнетения дыхания фентанил следует назначать с особой осторожностью и только в малых дозах.

Если пациенту предстоит пройти процедуры, которые полностью снимают чувство боли (например. регионарная аналгезия), целесообразно предусмотреть возможность развития угнетения дыхания. До проведения данных процедур следует снизить дозировку фентанила или заменить его препаратом опиоидного ряда быстрого или короткого действия.

Хронические заболевания легких. У больных хроническими обструктивными или другими заболеваниями

легких фентанил может вызывать более опасные побочные эффекты. У таких пациентов опиоиды могут снижать дыхательную функцию и повышать сопротивление в дыхательных путях.

Лекарственная зависимость. При регулярном введении опиоидов могут развиваться толерантность, физическая и психическая зависимость, однако они редко встречаются при лечении боли, связанной с опухолями.

Повышение внутричерепного давления. Препарат Фендивия™ следует с осторожностью использовать у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания CO_2. Такими пациентами являются те, у которых отмечалось повышение внутричерепного давления, нарушение сознания или кома. Фентанил следует с осторожностью назначать пациентам с диагностированной опухолью головного мозга.

Заболевания сердца. Фентанил может вызывать брадикардию. Следовательно, пациентам с брадиаритмией препарат Фендивия™ должен назначаться с осторожностью.

Опиоиды могут вызывать артериальную гипотензию, особенно у пациентов с гиповолемией. Поэтому необходимо принимать меры предосторожности при лечении больных с артериальной гипотензией и/или гиповолемией.

Нарушение функции печени. Фентанил метаболизируется в печени, таким образом, у больных с заболеваниями печени возможна замедленная элиминация. Пациенты с нарушениями функции печени должны находиться под наблюдением, и при необходимости дозу препарата для таких пациентов следует снижать.

Нарушение функции почек. Менее 10% фентанила выделяется почками в неизмененном виде, и, в отличие от морфина, не существует активных метаболитов, выделяющихся почками. Данные, полученные при в/в введении фентанила пациентам с почечной недостаточностью, говорят о том, что при диализе объем распределения фентанила может изменяться. Это может влиять на сывороточные концентрации препарата. Если пациенты с нарушенной функцией почек получают фентанил трансдермально, они должны тщательно наблюдаться на наличие признаков токсичности фентанила, и при необходимости дозу препарата для таких пациентов следует снижать.

Применение у пациентов с повышенной температурой тела/находящихся под воздействием внешних источников тепла

Пациентам с повышенной температурой тела требуется особо тщательное наблюдение для выявления побочных эффектов опиоидов и, при необходимости, коррекция дозировки фентанила. Также пациентам нужно советовать избегать воздействия на места аппликации трансдермального пластыря, содержащего фентанил, прямых внешних источников тепла, таких как грелки, бутылки с горячей водой, одеяла с подогревом, нагревательные лампы, горячие ванны, джакузи, т.к. есть вероятность температурозависимого повышения высвобождения фентанила из пластыря.

Перед посещением сауны трансдермальный пластырь всегда должен быть снят с кожи. Прием сауны возможен только при замене трансдермального пластыря (с промежутками в 72 ч). Новый пластырь должен накладываться на холодный и абсолютно сухой участок кожи.

Применение у пациентов пожилого возраста. Результаты исследований по внутривенному применению фентанила показывают, что у пожилых пациентов снижается клиренс, увеличивается период полувыведения и чувствительность к препарату в сравнении с молодыми пациентами. Пожилых пациентов следует

тщательно наблюдать на наличие признаков токсичности фентанила, и, при необходимости, снижать дозу препарата.

Применение у истощенных и ослабленных пациентов. В связи с тем, что у истощенных и ослабленных пациентов снижается клиренс и увеличивается период полувыведения фентанила, такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов возможной передозировки фентанила, и, при необходимости, им следует снижать дозу препарата.

Следует учитывать возможность развития миоклонических судорог. При лечении больных миастенией гравис следует принимать меры предосторожности.

Удаление ТТС. Даже после использования в трансдермальных пластырях остаются большие количества фентанила. С целью безопасности и экологической чистоты использованные трансдермальные пластыри, также как и неиспользованные пластыри, должны быть удалены. Использованные трансдермальные пластыри следует сложить липкими поверхностями внутрь, чтобы высвобождающая мембрана оказалась полностью закрытой, и вернуть медицинскому или фармацевтическому персоналу. Неиспользованные трансдермальные пластыри следует вернуть медицинскому или фармацевтическому персоналу.

Влияние на способность управлять транспортным средством или оборудованием. Трансдермальные пластыри, содержащие фентанил, могут оказывать влияние на психические и/или физические функции, необходимые для выполнения потенциально опасной работы, такой как управление транспортным средством или работа с техникой. Главным образом, это возможно в начале лечения, а также при любом изменении дозировки.

Пациенты должны проконсультироваться со своим лечащим врачом, разрешено ли им управлять транспортным средством или оборудованием.

В период лечения необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Не рекомендуется употребление алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Трансдермальная терапевтическая система, 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч:* в пакетах термосвариваемых, состоящих из бумаги, алюминия и полиакрилонитрила (ПАН) по 1 шт.; в пачке картонной 5 пакетов.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту. Относится к списку II наркотических препаратов.

Фенобарбитал + Этилбромизовалерианат + Мятное масло + Хмелевое масло (Phenobarbital + Ethylbromisovalerinate + Menthae piperitae oleum + Humuli lupuli oleum)

Синонимы

Валокордин®: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* 108

Фентанил (Fentanyl*)*

Синонимы

Фендивия™: ТДТС *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 598

Флупиртин (Flupirtine*)*

Синонимы

Катадолон®: капс. *(Teva)* 238

Катадолон® форте: табл. пролонг. *(Teva)* 243

Ф

ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ (CHONDROGLUCIDE MAXIMUM)

Глюкозамин* *167*

STADA CIS (Россия)

крем д/наружн. прим. 8%, туб. ПЭ 50 г, пач. картон. 1
Хондроксид® Максимум

СОСТАВ

Крем для наружного применения . . . . . 100 г

активное вещество:
глюкозамина сульфат калия хлорид. . . . . 8 г

вспомогательные вещества: диметилсульфоксид; макрогол (полиэтиленгликоль); цетиловый спирт; мяты перечной масло; аскорбиновая кислота; бутилгидрокситолуол; метилпарагидроксибензоат; метилизотиазолинон; дистиллированная вода; натуральные триглицериды; краситель куркумин

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Крем от светло-желтого до желтого цвета со слабым запахом ментола.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Хондропротективное, регенерирующее хрящевую ткань, противовоспалительное местное, анальгезирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Хондроксид® Максимум восполняет эндогенный дефицит глюкозамина, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща, способствует восстановлению хрящевых поверхностей периферических суставов и суставов позвоночника.

Обладает хондропротекторными и противовоспалительными свойствами. Уменьшает боль и потребность в приеме НПВП, угнетает образование супероксидных радикалов и ферментов, повреждающих хрящевую ткань (коллагеназы и фосфолипазы).

Для улучшения поступления глюкозамина в ткани сустава использован трансдермальный глюкозаминовый комплекс — комплекс глюкозамина и натуральных триглицеридов.

ПОКАЗАНИЯ. Остеоартроз периферических суставов и суставов позвоночника.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- повреждение кожных покровов в месте нанесения препарата;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 12 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно.* 2–3 раза в день наносят на кожу над местом поражения полоской длиной 2–3 см и втирают до полного всасывания в кожу. Длительность использования препарата — не менее 3–4 нед. Возможно повторение курса.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не следует использовать крем одновременно с

нанесением иных лекарственных препаратов для наружного применения. Риск развития аллергических реакций возрастает при непереносимости морепродуктов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки и ошибочного использования препарата не описаны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не наносить на поврежденные участки кожи. Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата у беременных и кормящих грудью женщин отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Крем для наружного применения, 8%*. В ПЭ тубе 50, 100 или 250 г. 1 туба в картонной пачке. 12 пачек в коробке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ЦЕЛЛЕКС® (CELLEX)

ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)

СОСТАВ

Раствор для подкожного введения. . . . . 1 мл

активное вещество:

Целлекс® субстанция-раствор (замороженный в пересчете на белок[1]) . . . . 0,1 мг

вспомогательные вещества: глицин — 3,75 мг; натрия гидрофосфата дигидрат — 2,99 мг; натрия дигидрофосфата моногидрат — 0,47 мг; натрия хлорид — 5,85 мг; вода для инъекций — до 1 мл

[1] состав на 1 мл: активное вещество — полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней, в пересчете на общий белок — 0,9–2,4 мг (номинальное содержание общего белка — 1,65 мг на 1 мл субстанции); вспомогательные вещества — глицин — 3,75 мг, 0,1М раствор динатрия гидрофосфата — до pH 7,8 (около 0,8 мг сухого вещества), натрия хлорид — 5,85 мг, полисорбат 80 — 0,005 мг, вода очищенная — до 1 мл

р-р для п/к введ. 0,1 мг/мл, амп. темн. стекл. 1 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Целлекс®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость, без запаха или со специфическим запахом. Допускается опалесценция. Допускается наличие отдельных нитей коагулята.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нейропротективное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Наличие тканеспецифических сигнальных белков и полипептидов — факторов роста, дифференцировки нервных клеток в препарате — обусловливает его прямое нейрорепаративное действие за счет регуляции концентраций пула нейротрансмиттеров с торможением спиловера возбуждающих аминокислот.

Препарат активирует вторичную нейропротекцию за счет стимуляции процессов синаптогенеза, восстановления сигналов аутофагии, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов. При этом отмечается тканеспецифическое и системное репара-

Ц

тивное действие препарата с восстановлением регенеративного и репаративного потенциала клеток мозга, уменьшением числа поврежденных клеток и выраженности перифокального отека в зоне пенумбры (позволяет добиться значительного ограничения очага некроза мозговой ткани) с восстановлением микроциркуляции и общей перфузии.

Восстановление и регуляторная стимуляция различных компартментов ЦНС с системным воздействием факторов роста, дифференцировки и сигнальных молекул обеспечивает снижение сроков восстановления и реабилитации пациентов с повреждениями ЦНС и периферической нервной системы сосудистого генеза и восстановление двигательной, чувствительной и когнитивной функций. Терапевтический эффект обычно развивается через 3–5 дней после начала введения препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Сложный состав препарата Целлекс®, активная фракция которого состоит из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных белков и полипептидов, обладающих суммарным полифункциональным действием, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов.

ПОКАЗАНИЯ. Цереброваскулярные болезни — острые нарушения мозгового кровообращения в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания, в составе комплексной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эпилепсия;
- маниакальный психоз;
- продуктивный бред;
- делирий;
- возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью клинических данных).

С осторожностью: аллергические реакции на препараты белково-пептидной природы в анамнезе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствие соответствующих исследований не позволяет применять препарат у данного контингента больных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к.

Взрослые: 0,1–0,2 мг 1 раз в сутки п/к в течение 10 дней, в зависимости от тяжести состояния больного. При необходимости проводят повторный курс через 10 дней. Исследования по применению препарата в детской практике не проводились.

Правила введения раствора

Препарат вводится п/к через стерильный шприцевый фильтр, входящий в комплект.

Для введения набирают необходимое количество препарата Целлекс® в шприц, снимают иглу, затем надевают на шприц стерильный шприцевый фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Берут новую иглу и надевают ее на стерильный шприцевый фильтр. Препарат готов к применению.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Могут отмечаться аллергические реакции в виде невыраженной гиперемии в месте введения, реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек), субфебрилитет, нарушение сна, головная боль.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При совместном применении с психостимулирующими препаратами и алкоголем возможно психомоторное возбуждение, нарушения сна.

Возможно уменьшение активности средств для наркоза, транквилизаторов, нейролептиков.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время случаи передозировки препарата Целлекс® не отмечены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. С особой осторожностью назначается при артериальной гипертензии злокачественного течения в стадии декомпенсации, симпатоадреналовых кризах по типу

панических атак, выраженных тревожно-депрессивных расстройствах.
При беременности действие препарата не изучено.
Препарат не содержит прионовые инфекции и вирусы.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В настоящее время не имеется данных о влиянии препарата Целлекс® на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами, требующими повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для подкожного введения, 0,1 мг/мл.* В ампулах темного стекла вместимостью 1 или 2 мл импортных, имеющих кольцо натяжения для вскрытия, или ампулах, имеющих точку разлома, 1 или 2 мл. Допускается цветовая маркировка ампул в виде двух зеленых полосок. 1, 2, 5 амп. по 1 или 2 мл в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке картонной. В каждой пачке стерильные шприцевые фильтры с диаметром пор 0,22 мкм в количестве, равном количеству ампул.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЦЕЛЬ® Т (ZEEL T)

Biologische Heilmittel Heel GmbH (Германия)

СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения гомеопатический . . . . . 1 амп. (2,2 мл)

активные вещества:

Cartilago suis (картилаго суис) D6 . . . . . 2,2 мг
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D6 . . . . . 2,2 мг

мазь д/наружн. прим. гомеопат., туба 50 г, пач. картон. 1
Цель® Т

Embryo totalis suis (эмбрио тоталис суис) D6. . . . . 2,2 мг
Placenta totalis suis (плацента тоталис суис) D6 . . . . 2,2 мг
Solanum dulcamara (*Dulcamara*) (соланум дулькамара (дулькамара) D3. . . . . 11 мг
Symphytum officinale (*Symphytum*) (симфитум оффицинале (симфитум) D6 . . . . . 11 мг
Nadidum (надидум) D8 . . . . 2,2 мг
Coenzym A (коэнзим А) D8 . . . . . 2,2 мг
Sanguinaria canadensis (*Sanguinaria*) (сангвинариа канаденсис (сангвинария) D4. . . . . 3,3 мг
Natrium diethyloxalaceticum (*Natriumdiethyloxalacetat*) (натриум диэтилоксалацетикум (натриумдиэтилоксалацетат) D8 . . . . 2,2 мг
Acidum DL-α-liponicum (*Acidum α-liponicum*) (ацидум DL-альфа-липоникум) D8 . . . . . 2,2 мг

Toxicodendron quercifolium (*Rhus toxicodendron*) (токсикодендрон кверцифолиум (рус токсикодендрон) D2 ..... 11 мг
Arnica montana (*Arnica*) (арника монтана (арника) D4..... 220 мг
Sulfur (сульфур) D6 ..... 3,96 мг
вспомогательные вещества: натрия хлорид для установления изотонии — около 9 мг/мл; вода для инъекций — до 2,2 мл

Таблетки для рассасывания гомеопатические ..... 1 табл.
активные вещества:
Cartilago suis (картилаго суис) D4..... 0,3 мг
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D4 ..... 0,3 мг
Embryo totalis suis (*Embryo suis*) (эмбрио тоталис суис) (эмбрио суис) D4 ..... 0,3 мг
Placenta totalis suis (*Placenta suis*) (плацента тоталис суис) (плацента суис) D4 ..... 0,3 мг
Toxicodendron quercifolium (*Rhus toxicodendron*) (токсикодендрон кверцифолиум (рус токсикодендрон) D2 ..... 0,54 мг
Arnica montana (*Arnica*) (арника монтана (арника) D1..... 0,6 мг
Solanum dulcamara (*Dulcamara*) (соланум дулькамара (дулькамара) D2..... 0,15 мг
Symphytum officinale (*Symphytum*) (симфитум оффицинале (симфитум) D8 ..... 0,15 мг
Sanguinaria canadensis (*Sanguinaria*) (сангвинария канаденсис (сангвинария) D3..... 0,45 мг
Sulfur (сульфур) D6 ..... 0,54 мг
Nadidum (Nicotinamid-adenin-dinucleotid) (надидум) (никотинамид-аденин-динуклеотид) D6 ..... 0,03 мг
Coenzym A (коэнзим А) D6 ..... 0,03 мг
Natrium diethyloxalaceticum (*Natriumdiethyloxalacetat*) (натриум диэтилоксалацетикум (натриумдиэтилоксалацетат) D6 ..... 0,03 мг
Acidum silicicum (*Silicea*) (ацидум силицикум (силицеа) D6..... 3 мг
Acidum DL-α-liponicum (*Acidum α-liponicum*) (ацидум DL-альфа-липоникум) D6 ..... 0,03 мг
вспомогательные вещества: магния стеарат — 1,5 мг; лактоза — до получения таблетки массой около 0,302 г

Мазь для наружного применения гомеопатическая..... 1 туба
для приготовления 100 г требуется:
активные вещества:
Cartilago suis (картилаго суис) D2..... 0,001 г
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D2 ..... 0,001 г
Embryo totalis suis (эмбрио тоталис суис) D2. ... 0,001 г
Placenta totalis suis (плацента тоталис суис) D2 ... 0,001 г
Toxicodendron quercifolium (*Rhus toxicodendron*) (токсикодендрон кверцифолиум (рус токсикодендрон) D2 ..... 0,27 г
Arnica montana (*Arnica*) (арника монтана (арника) D2..... 0,3 г
Solanum dulcamara (*Dulcamara*) (соланум дулькамара (дулькамара) D2..... 0,075 г

Symphytum officinale (*Symphytum*) (симфитум оффицинале (симфитум) D8 .... 0,75 г
Sanguinaria canadensis (*Sanguinaria*) (сангвинариа канаденсис (сангвинария) D2..... ... 0,225 г
Sulfur (сульфур) D6 ... . 0,27 г
Nadidum (надидум) D6 .... 0,01 г
Coenzym A (коэнзим А) D6 .... 0,01 г
Acidum DL-α-liponicum (*Acidum α-liponicum*) (ацидум DL-альфа-липоникум) (ацидум альфа-липоникум) D6 .... 0,01 г
Natrium diethyloxalaceticum (*Natrium diethyloxalacetat*) (натриум диэтилоксалацетикум (натриум диэтилоксалацетат) D6..... 0,01 г
Acidum silicicum (*Silicea*) (ацидум силицикум (силицеа) D6..... ..... 1 г

вспомогательные вещества: гидрофильная основа, стабилизированная этанолом в количестве 12,8 об.%
состав гидрофильной основы: эмульгирующий цетилстеариловый спирт — 8,007 г; жидкий парафин — 9,342 г; белый вазелин — 9,342 г; вода очищенная — 60,81 г; этанол 96% (по объему) — 9,565 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор для внутримышечного введения гомеопатический:* бесцветная прозрачная жидкость без запаха.
Таблетки для рассасывания гомеопатические: круглые, плоскоцилиндрической формы, с фаской, белого или белого с желтоватым оттенком цвета, возможно наличие желтых или серых вкраплений. Запах практически отсутствует.
Мазь для наружного применения гомеопатическая: от белого до желтовато-белого цвета со слабым запахом. Не должен ощущаться прогорклый запах.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гомеопатическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Многокомпонентный гомеопатический препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

ПОКАЗАНИЯ
- артрозы различной этиологии, спондилоартроз, гонартрозы;
- плечелопаточный периартрит (в комплексной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Для всех лекарственных форм*
- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата (особенно к *Rhus toxicodendron* и растениям семейства астровых).

Дополнительно для таблеток для рассасывания и раствора для внутримышечного введения гомеопатического
- возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью клинических данных).

Дополнительно для таблеток для рассасывания гомеопатических
- недостаточность лактазы; непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дополнительно для мази для наружного применения гомеопатической
- кожные заболевания;
- нарушения целостности кожных покровов в местах нанесения мази;
- повышенная чувствительность к эмульгирующему цетилстеариловому спирту;
- возраст до 12 лет (в связи с недостаточностью клинических данных).

Дополнительно для раствора для внутримышечного введения гомеопатического
С осторожностью: заболевания печени, одновременный прием гепатотоксичных веществ.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Необходима консультация врача.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Раствор для внутримышечного введения гомеопатический: в/м.* Если не назначено иначе — по 2,2 мл (содержимое 1 амп.) в/м 2 раза в неделю. Доза, кратность приема и длительность курса лечения устанавливается врачом. Средний курс лечения — 4–5 нед. Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом.

Вскрытие ампулы. Находящееся в головке ампулы содержимое следует стряхнуть с помощью легкого постукивания (цветная точка должна находиться вверху). После этого верхнюю часть ампулы отламывают, нажав на цветную точку.

Таблетки для рассасывания гомеопатические: внутрь, держать во рту до полного рассасывания — по 1 табл. 3 раза в сутки.

Курс лечения: при артрозах и гонартрозах — 5–10 нед; при спондилоартрозе и плечелопаточном периартрите — около 4 нед.

Мазь для наружного применения гомеопатическая: наружно, если не прописано иначе, взрослым и детям старше 12 лет нанести 4–5 см мази на кожу в области болезненных суставов и втирать легкими движениями 2–3 раза в день. Возможно наложение марлевой повязки.

Курс лечения: при артрозах — 5–10 нед, при спондилоартрозе и плечелопаточном периатрите — около 4 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Для раствора для внутримышечного введения гомеопатического и таблеток для рассасывания гомеопатических*

Возможны аллергические реакции. При обнаружении побочных эффектов необходимо прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Дополнительно для раствора для внутримышечного введения гомеопатического

В случаях непереносимости токсикодендрона дуболистного *(Rhus toxicodendron)* и растения семейства астровых (например арника) крайне редко может развиться реакция, сопровождающаяся повышением температуры, покраснением, болью в месте введения инъекции. Для ЛС и рецептур, содержащих сангвинарию, в литературе описаны единичные случаи повышения в крови активности печеночных ферментов (трансаминаз) и значений билирубина. В очень редких случаях — желудочно-кишечные расстройства.

Для мази для наружного применения гомеопатической

Реакции повышенной чувствительности (кожные аллергические реакции). При обнаружении побочных эффектов необходимо прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение гомеопатических препаратов не исключает лечение другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки до настоящего времени не были зарегистрированы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Для всех лекарственных форм*

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не влияет.

Для раствора для внутримышечного введения и таблеток для рассасывания гомеопатических

При приеме гомеопатических ЛС могут временно обостряться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом. При появлении побочных эффектов, не описанных в инструкции по медицинскому применению, следует прекратить прием препарата и сообщить об этом врачу.

Для таблеток для рассасывания и мази для наружного применения гомеопатической

В зависимости от тяжести заболевания, по согласованию с врачом,

возможно включение в схему лечения других лекарственных форм препарата, а также препарата Траумель С®.

Дополнительно для таблеток для рассасывания гомеопатических

Информация для больных сахарным диабетом: содержание углеводов в 1 табл. препарата соответствует 0,025 ХЕ. Таблетки следует беречь от влажности. Пенал закрывать сразу после применения препарата.

Дополнительно для мази для наружного применения гомеопатической

Беречь от перегрева. Тубу следует закрывать сразу после применения препарата. Следует избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутримышечного введения гомеопатический.* По 2,2 мл в ампулах бесцветного стекла гидролитического класса I. На каждую ампулу нанесены насечка и цветная точка. По 5 амп. укладывают в открытую пластиковую контурную ячейковую упаковку. По 1 или 20 открытых пластиковых контурных ячейковых упаковок (по 5 или 100 амп.) помещают в пачку картонную.

Таблетки для рассасывания гомеопатические. По 50 табл. в белом пенале из полипропилена с крышкой из полипропилена. На каждый пенал наклеивают этикетку и помещают в пачку картонную.

Мазь для наружного применения гомеопатическая. По 50 г в тубе из алюминия с завинчивающимся колпачком из пропилена. Каждую тубу помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. *Раствор для внутримышечного введения гомеопатический.* По рецепту.

Таблетки для рассасывания гомеопатические. Без рецепта.

Мазь для наружного применения гомеопатическая. Без рецепта.

ЦЕРАКСОН® (CERAXON)

Цитиколин* 628

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

р-р для в/в и в/м введ. 1000 мг/4 мл, амп. 4 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Цераксон®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения..... ....4 мл

активное вещество:

цитиколин натрия..... 522,5 мг (эквивалентно 500 мг цитиколина)

цитиколин натрия..... ..1045 мг (эквивалентно 1000 мг цитиколина)

вспомогательные вещества: 1М хлористоводородная кислота или 1М натрия гидроксид — до pH 6,7–7,1; вода для инъекций — до 4 мл

Раствор для приема внутрь..... ....1 мл

активное вещество:

цитиколин натрия..... 104,5 мг (эквивалентно 100 мг цитиколина)

вспомогательные вещества: сорбитол — 200 мг; глицерол — 50 мг;

Ц

метилпарагидроксибензоат — 1,45 мг; пропилпарагидроксибензоат — 0,25 мг; натрия цитрата дигидрат — 6 мг; натрия сахаринат — 0,2 мг; ароматизатор клубничный (эссенция клубничная 1487-S-Lucta) — 0,408 мг; калия сорбат — 3 мг; лимонная кислота 50% раствор — до pH 6; вода очищенная — до 1 мл

Раствор для приема внутрь . . . . . 1 пак. (10 мл)

активное вещество: цитиколин натрия . . . . . 1045 мг (эквивалентно 1000 мг цитиколина)

вспомогательные вещества: сорбитол — 2000 мг; глицерол — 500 мг; метилпарагидроксибензоат — 14,5 мг; пропилпарагидроксибензоат — 2,5 мг; натрия цитрата дигидрат — 60 мг; натрия сахаринат — 2 мг; ароматизатор клубничный (эссенция клубничная 1487-S-Lucta) — 4,08 мг; калия сорбат — 30 мг; лимонная кислота 50% раствор — до pH 6; вода очищенная — до 10 мл

р-р для в/в и в/м введ. 500 мг/4 мл, амп. 4 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Цераксон®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения:* прозрачная бесцветная жидкость.

Раствор для приема внутрь: прозрачная бесцветная жидкость с характерным клубничным запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ноотропное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия — способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. В остром периоде инсульта цитиколин уменьшает объем поражения ткани головного мозга, улучшает холинергическую передачу. При ЧМТ уменьшает длительность посттравматической комы и выраженность неврологических симптомов, кроме этого, способствует уменьшению продолжительности восстановительного периода.

При хронической гипоксии головного мозга цитиколин эффективен в лечении когнитивных расстройств, таких как ухудшение памяти, безынициативность, затруднения, возникающие при выполнении повседневных действий и самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии.

Цитиколин эффективен в лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Цитиколин хорошо абсорбируется при в/в и в/м введении. Абсорбция после приема внутрь практически полная, а биодоступность практически такая же, как и после в/в введения.

р-р для приема внутрь 100 мг/мл, фл. 30 мл [со шпр. доз.], пач. картон. 1
Цераксон®

р-р для приема внутрь 100 мг/мл, пак. 10 мл, пач. картон. 10
Цераксон®

Метаболизм. При в/в и в/м введении цитиколин метаболизируется в печени с образованием холина и цитидина. После введения концентрации холина в плазме крови существенно повышаются.

Распределение. Цитиколин в значительной степени распределяется в структурах головного мозга, с быстрым внедрением фракций холина в структурные фосфолипиды и фракции цитидина — в цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Цитиколин проникает в головной мозг и активно встраивается в клеточные, цитоплазматические и митохондриальные мембраны, образуя часть фракции структурных фосфолипидов.

Выведение. Только 15% введенной дозы цитиколина выводится из организма человека; менее 3% — почками и около 12% — с выдыхаемым CO_2.

В экскреции цитиколина с мочой можно выделить 2 фазы: первая фаза, длящаяся около 36 ч, в ходе которой скорость выведения быстро снижается, и вторая фаза, в ходе которой скорость экскреции снижается намного медленнее. То же самое наблюдается в выдыхаемом CO_2 — скорость выведения быстро снижается приблизительно через 15 ч, а затем снижается намного медленнее.

ПОКАЗАНИЯ

- острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии);
- восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов;
- ЧМТ, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период;
- когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- выраженная ваготония (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы);
- редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы;
- дети до 18 лет (в связи с отсутствием достаточных клинических данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Достаточные данные по применению цитиколина у беременных женщин отсутствуют. Хотя в исследованиях на животных отрицательного влияния не выявлено, в период беременности лекарственный препарат Цераксон® назначают только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При назначении Цераксона® в период лактации женщинам следует прекратить грудное вскармливание, поскольку данные о выделении цитиколина с женским молоком отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Раствор для в/в, в/м введения.*

В/в, в форме медленной в/в инъекции (в течение 3–5 мин, в зависимости от назначенной дозы) или капельного в/в вливания (40–60 капель в минуту).

В/в путь введения предпочтительнее, чем в/м. При в/м введении следует избегать повторного введения препарата в одно и то же место.

Рекомендуемый режим дозирования

Острый период ишемического инсульта и ЧМТ: 1000 мг каждые 12 ч с первых суток после постановки диагноза, длительность лечения не менее 6 нед. Через 3–5 дней после начала лечения (если не нарушена функция глотания) возможен переход на пероральные формы препарата Цераксон®.

Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Возможно применение пероральных форм препарата Цераксон®.

Пожилые пациенты

При назначении препарата Цераксон® пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

Раствор в ампуле предназначен для однократного применения. Он должен быть немедленно использован после вскрытия ампулы.

Препарат совместим со всеми видами в/в изотонических растворов и растворов декстрозы.

Раствор для приема внутрь.

Перед применением препарат можно развести в небольшом количестве воды (120 мл или 1/2 стакана). Принимают во время еды или между приемами пищи.

Рекомендуемый режим дозирования

Острый период ишемического инсульта и ЧМТ: 1000 мг (10 мл или 1 пак.) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 нед.

Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500–2000 мг в день (5–10 мл или 1 пак.(1000 мг) 1–2 раза в день). Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания.

Пожилые пациенты

При назначении препарата Цераксон® пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

Инструкция по использованию дозировочного шприца (рис. 1):

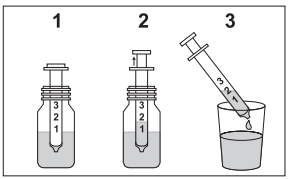


Рисунок 1.

1. Поместить дозировочный шприц во флакон (поршень шприца полностью опущен) (рис. 1 (1).

2. Осторожно потянуть за поршень дозировочного шприца, пока уровень раствора не сравняется с соот-

ветствующей отметкой на шприце (рис. 1 (2).

3. Перед приемом нужное количество раствора можно развести в 1/2 стакана воды (120 мл) (рис. 1 (3).

После каждого использования, рекомендуется промывать дозировочный шприц водой.

Рекомендации по применению препарата Цераксон® в пакетиках:

1. Отделить один пакетик от другого по отрывному шву. Придерживая пакетик вертикально, осторожно оторвать его край по отметке «Открывать здесь» (рис. 2).

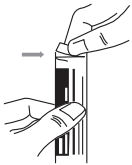


Рисунок 2.

2. Содержимое пакетика можно выпить непосредственно после вскрытия (рис. 3) или перед приемом можно развести в 1/2 стакана воды (120 мл) (рис. 4).

Рисунок 3.

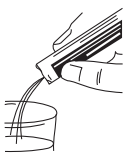


Рисунок 4.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Частота побочных эффектов*

Очень редкие (<1/10000) (включая индивидуальные случаи): аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, анафилактический шок), головная боль, головокружение, чувство жара, тремор, тошнота, рвота, диарея, галлюцинации, отеки, одышка, бессонница, возбуждение, снижение аппетита, онемение в парализованных конечностях, изменение активности печеночных ферментов. В некоторых случаях Цераксон® может стимулировать парасимпатическую систему, а также вызывать кратковременное изменение АД.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или были замечены любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Цитиколин усиливает эффекты леводопы.

Не следует назначать одновременно с ЛС, содержащими меклофеноксат.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. С учетом низкой токсичности препарата случаи передозировки не описаны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В период лечения следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора и т.п.).

Раствор для приема внутрь (дополнительно). На холоде может образоваться незначительное количество кристаллов вследствие временной частичной кристаллизации консерванта. При дальнейшем хранении в рекомендуемых условиях кристаллы растворяются в течение нескольких месяцев. Наличие кристаллов не влияет на качество препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 500 мг/4 мл и 1000 мг/4 мл:* в ампулах из бесцветного нейтрального стекла (гидролитический тип I) с защитными пластиковыми трубками и белыми полосами для разлома ампул, по 4 мл; в контурной ячейковой упаковке из ПВХ 3 или 5 амп.; в пачке картонной 1 упаковка по 3 или 5 амп. или 2 упаковки по 5 амп.

Раствор для приема внутрь, 100 мг/мл: 30 мл препарата во флаконе из бесцветного прозрачного стекла, укупоренного завинчивающейся пластиковой крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия. Флакон вместе с дозировочным шприцем помещают в картонную пачку, имеющую внутри перегородки.

Раствор для приема внутрь, 100 мг/мл: 10 мл препарата в пакетике из комбинированного материала (полиэтилентерефталат/полистирол /алюминиевая фольга/полимерная пленка Сурлин). 6 или 10 пакетиков помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Церебролизин (Cerebrolysin)

Синонимы

Церебролизин®: р-р д/ин.
(EVER Neuro Pharma GmbH) 622

ЦЕРЕБРОЛИЗИН® (CEREBROLYSIN®)

Церебролизин 622

EVER Neuro Pharma GmbH (Австрия)

СОСТАВ

Раствор для инъекций . . . . . 1 мл
активное вещество:
концентрат церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи) . . . 215,2 мг
вспомогательные вещества: натрия гидроксид; вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачный, янтарного цвета.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Активная фракция препарата Церебролизин® представлена пептидами, молекулярная масса которых не превышает 10000 Да.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нейрометаболическое, ноотропное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Церебролизин® содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, которые проникают через ГЭБ и непосредственно поступают к нервным клеткам. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, т.е. обеспечивает метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность.

Метаболическая регуляция: Церебролизин® повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма головного мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем головном мозге.

Нейропротекция: Церебролизин® защищает нейроны от повреждающего действия лактат-ацидоза, предотвращает образование свободных радикалов, повышает выживаемость и предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижает повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамат).

Нейротрофическая активность: Церебролизин® — единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста (*NGF*), но проявляющей-

р-р д/ин. 215,2 мг/мл,
амп. темн. стекл. 1 мл,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 1
Церебролизин®

р-р д/ин. 215,2 мг/мл,
амп. темн. стекл. 2 мл,
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 1
Церебролизин®

ся в условиях периферического введения.

Функциональная нейромодуляция: Церебролизин® оказывает положительное влияние при нарушениях когнитивных функций, на процессы запоминания.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Сложный состав препарата Церебролизин®, активная фракция которого состоит из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных олигопептидов, обладающих суммарным полифункциональным действием, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов.

ПОКАЗАНИЯ

- болезнь Альцгеймера;
- синдром деменции различного генеза;
- хроническая цереброваскулярная недостаточность;
- ишемический инсульт;
- травматические повреждения головного и спинного мозга;
- задержка умственного развития у детей;
- гиперактивность и дефицит внимания у детей;
- в комплексной терапии при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость препарата;
- острая почечная недостаточность;
- эпилептический статус.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. С осторожностью препарат назначают в I триместре беременности и в период лактации.

В период беременности и во время грудного вскармливания Церебролизин® следует применять только после тщательного анализа соотношения положительного эффекта лечения и риска, связанного с его проведением. Результаты экспериментальных исследований не дают оснований полагать, что Церебролизин® обладает тератогенным действием или оказывает токсическое влияние на плод. Однако аналогичные клинические исследования не проводились.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/м* (до 5 мл), *в/в* (до 10 мл), *в/в*, путем медленной инфузии (от 10 до 50 мл).

Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Возможно назначение однократных доз, величина которых может достигать 50 мл, однако более предпочтительно проведение курса лечения. Рекомендуемый оптимальный курс лечения — ежедневные инъекции в течение 10–20 дней.

Острые состояния (ишемический инсульт, ЧМТ, осложнения после нейрохирургических операций) — от 10 до 50 мл.

Резидуальный период мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга — от 5 до 50 мл.

Психоорганический синдром и депрессия — от 5 до 30 мл.

Болезнь Альцгеймера, деменция сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза — от 5 до 30 мл.

В нейропедиатрической практике — 0,1–0,2 мл/кг.

р-р д/ин. 215,2 мг/мл, амп. темн. стекл. 5 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Церебролизин®

Для повышения эффективности лечения могут проводиться повторные курсы, до тех пор пока наблюдается улучшение состояния пациента вследствие лечения. После проведения первого курса периодичность назначения доз может быть снижена до 2 или 3 раз в неделю.

Дозы от 10 до 50 мл рекомендуется вводить только посредством медленных в/в инфузий после разведения предложенными стандартными растворами для инфузий. Продолжительность инфузий составляет от 15 до 60 мин.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота проявлений побочных действий: часто — >1/100–<1/10; редко — >1/1000–<1/100; очень редко — >1/10000–<1/1000; крайне редко — <1/10000.

Реакция на быстрое введение: при чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение; в единичных случаях — возможны учащенное сердцебиение или аритмии. Поэтому препарат следует вводить медленно.

Со стороны ЖКТ: редко — потеря аппетита, диспепсия, диарея, запоры, тошнота и рвота.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: в редких случаях предполагаемый эффект активации сопровождался возбуждением (проявлявшимся агрессивным поведением, спутанностью сознания, бессонницей). Имеются сообщения о возникновении в единичных случаях (<0,01%) в период лечения препаратом Церебролизин® больших эпилептических припадков и судорог.

Со стороны иммунной системы: крайне редко — реакции повышенной чувствительности или аллергические реакции, проявляющиеся головной болью, болевыми ощущениями в шее, конечностях, нижней части спины, одышкой, ознобом и коллаптоидным состоянием.

р-р д/ин. 215,2 мг/мл, амп. темн. стекл. 10 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Церебролизин®

р-р д/ин. 215,2 мг/мл, амп. темн. стекл. 20 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Церебролизин®

Местные реакции: редко — покраснение кожи, зуд и жжение в месте инъекции.

Прочие: крайне редко — по результатам исследований сообщалось о случаях гипервентиляции, артериальной гипертонии, артериальной гипотонии, усталости, тремора, депрессии, апатии, головокружения и гриппоподобных симптомах (кашель, насморк, инфекции дыхательных путей).

Следует учесть, что некоторые нежелательные эффекты (возбуждение, артериальная гипертония, артериальная гипотония, вялость, тремор, депрессия, апатия, головокружение, головная боль, одышка, диарея, тошнота) были выявлены в ходе клинических испытаний и возникали в равной мере как у пациентов, получавших Церебролизин®, так и у пациентов группы плацебо.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. С учетом фармакологического профиля препарата Церебролизин® следует уделить особое внимание возможным аддитивным эффектам при совместном назначении с антидепрессантами, в т.ч. ингибиторами МАО. В таких случаях рекомендуется снизить дозу антидепрессанта.

Не следует смешивать в одном растворе для инфузий Церебролизин® и сбалансированные растворы аминокислот.

Церебролизин® несовместим с растворами, в состав которых входят липиды, и с растворами, изменяющими pH среды (5–8).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Не выявлено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Проверена и подтверждена совместимость препарата (в течение 24 ч при комнатной температуре и наличии освещения) со следующими стандартными растворами для инфузий:

- 0,9% раствор натрия хлорида (9 мг NaCl/мл);
- раствор Рингера (Na^+ — 153,98 ммоль/л; Ca^{2+} — 2,74 ммоль/л; K^+ — 4,02 ммоль/л; Cl^- — 163,48 ммоль/л).
- 5% раствор глюкозы.

Допускается одновременное назначение препарата Церебролизин® с витаминами и препаратами, улучшающими сердечное кровообращение, одна-

ко эти препараты не следует смешивать в одном шприце с препаратом Церебролизин®. Использовать следует только прозрачный раствор и только однократно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Клинические испытания показали, что Церебролизин® не оказывает влияние на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций.*

По 1, 2 мл в стеклянных ампулах коричневого цвета (в соответствии со стандартом DIN-ISO 9187-1-B-1-br; и DIN-ISO 9187-1-B-2-br соответственно; номинальная вместимость 1, 2 мл; тип 1, Евр. Ф.). 10 амп. в контурной ячейковой упаковке из ПВХ, покрытой вощеной бумагой. 1 контурная ячейковая упаковка в картонной пачке.

По 5, 10, 20 мл в стеклянных ампулах коричневого цвета (в соответствии со стандартом DIN-ISO 9187-1-B-5-br, DIN-ISO 9187-1-B-10-br и DIN-ISO 9187-1-B-20-br соответственно; номинальная вместимость 5, 10, 20 мл; тип 1, Евр. Ф.). 5 амп. в контурной ячейковой упаковке из ПВХ, покрытой вощеной бумагой. 1 контурная ячейковая упаковка в картонной пачке.

По 30 мл во флаконе из коричневого стекла, укупоренном резиновой пробкой под алюминиевой предохранительной обкаткой с отверстием для иглы в центре и закрытом защитной пластмассовой крышкой (в соответствии со стандартом DIN-ISO 8362-4 50H br-1; номинальная вместимость 30 мл; тип 1, Евр. Ф.) 1 или 5 фл. в картонной пачке.

Упаковка *in bulk* (для стационаров и для расфасовки на ЗАО «БИОКОМ», Россия): по 10 амп. (1 мл) в блистере из ПВХ, покрытом вощеной бумагой. 50 или 225 блистеров в картонной коробке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н (CEREBRUM COMPOSITUM® N)

Biologische Heilmittel Heel GmbH (Германия)

СОСТАВ

Раствор для инъекций гомеопатический . . . . . 1 амп. (2,2 мл)

активные вещества:

Cerebrum suis (церебрум суис) D8 . . . . . 22 мкл

Embryo totalis suis (эмбрио тоталис суис) D10 . . . 22 мкл

Hepar suis (гепар суис) D10 . . . . . 22 мкл

Placenta totalis suis (плацента тоталис суис) D10 . . . . . 22 мкл

Kalium phosphoricum (калиум фосфорикум) D6 . . . . . 22 мкл

Selenium (селениум) D10 . . . . . 22 мкл

Thuja occidentalis (*Thuja*) (туя окцидентализ (туя) D6 . . . . . 22 мкл

Strychnos ignatii (*Ignatia*) (стрихнос игнатии (игнатия) D8 . . . . . 22 мкл

Bothrops lanceolatus (ботропс ланцеолятус) D10 . . . . . 22 мкл

Acidum phosphoricum (ацидум фосфорикум) D10 . . . . . 22 мкл

Chinchona pubescens (*China*) (цинхона пубесценс (хина) D4 . . . . . 22 мкл

Sulfur (сульфур) D10 . . . . 22 мкл

Kalium bichromicum (калиум бихромикум) D8. . . . 22 мкл

р-р д/ин. гомеопат., амп. 2,2 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1 или 20

Церебрум композитум® Н

Gelsemium sempervirens (*Gelsemium*) (гельсемиум сервервиренс (гельсемиум) D4 .... 22 мкл
Ruta graveolens (*Ruta*) (рута гравеоленс (рута) D4 .... 22 мкл
Arnica montana (*Arnica*) (арника монтана (арника) D28 .... 22 мкл
Aesculus hippocastanum (*Aesculus*) (эскулюс гиппокастанум (эскулюс) D4 .... 22 мкл
Manganum phosphoricum (манганум фосфорикум) D8 .... 22 мкл
Magnesium phosphoricum (магнезиум фосфорикум) D10 .... 22 мкл
Semecarpus anacardium (*Anacardium*) (семекарпус анакардиум (анакардиум) D6 .... 22 мкл
Conium maculatum (*Conium*) (кониум макулятум (кониум) D4 .... 22 мкл
Medorrhinum-Nosode (медорринум-нозоде) D13 .... 22 мкл
Hyoscyamus niger (*Hyoscyamus*) (хиосциамус нигер (хиосциамус) D6 .... 22 мкл
Aconitum napellus (*Aconitum*) (аконитум напеллус (аконитум) D6 .... 22 мкл
Anamirta cocculus (*Cocculus*) (анамирта коккулюс (коккулюс) D4 .... 22 мкл
Ambra grisea (*Ambra*) (амбра гризея (амбра) D10 .... 22 мкл

вспомогательные вещества: натрия хлорид для установления изотонии — около 9 мг/мл; вода для инъекций — до 2,2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гомеопатическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Многокомпонентный гомеопатический препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

ПОКАЗАНИЯ

- энцефалопатия различного генеза (расстройство памяти, внимания);
- стимуляция процессов регенерации и неспецифического иммунитета.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- известная повышенная чувствительность к хинину;
- детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью клинических данных).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Необходима консультация врача.

Ц

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *П/к, в/м, в/к* — по 1 амп. (2,2 мл) 1–3 раза в неделю. Курс лечения — 4–6 нед. Возможны повторные курсы лечения после согласования с лечащим врачом.

Вскрытие ампулы. Находящееся в головке ампулы содержимое следует стряхнуть с помощью легкого постукивания (цветная точка должна находиться вверху). После этого верхнюю часть ампулы отламывают, нажав в месте нанесения цветной точки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции, в т.ч. кожные аллергические реакции. При известной индивидуальной чувствительности к растениям семейства сложноцветных могут возникать реакции повышенной чувствительности (в т.ч. анафилактическая реакция). Временное появление красноты, припухлости и боли в месте инъекции. В очень редких случаях после приема препаратов, содержащих хинин, могут наблюдаться кожные аллергические реакции или лихорадочные состояния (реакции гиперчувствительности). При появлении побочных эффектов следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение гомеопатических препаратов не исключает лечение другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки до настоящего времени не были зарегистрированы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При приеме гомеопатических ЛС могут временно обостряться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прекратить применение препарата и обратиться к лечащему врачу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат не оказывает влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора и т.п.).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций гомеопатический*. По 2,2 мл в ампулах из бесцветного стекла гидролитического класса I. На каждую ампулу нанесены насечка и цветная точка. По 5 амп. укладывают в открытую пластиковую контурную ячейковую упаковку. По 1 или 20 открытых пластиковых контурных ячейковых (5 или 100 амп.) упаковок помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Цитизин (Cytisine)

Синонимы

Табекс®: табл. п.п.о. *(Sopharma AD)* 546

Цитиколин (Citicoline*)*

Синонимы

Лира: р-р для в/в и в/м введ. *(Фармак ПАО)* 314

Рекогнан®: р-р для в/в и в/м введ. *(ГЕРОФАРМ)* 463

Рекогнан®: р-р для приема внутрь *(ГЕРОФАРМ)* 466

Цераксон®: р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*. 617

ЦИТОФЛАВИН® (CYTOFLAVIN®)

Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота *236*

ПОЛИСАН (Россия)

СОСТАВ

♣Раствор для внутривенного введения . . . . . 1 л

активные вещества:
янтарная кислота..... 100 г
никотинамид..... 10 г
рибоксин (инозин)..... 20 г
рибофлавина мононуклеотид (рибофлавин).. ..... 2 г
вспомогательные вещества:
N-метилглюкамин (меглюмин) — 165 г; натрия гидроксид — 34 г; вода для инъекций — до 1 л

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачная жидкость желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нейрометаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Фармакологические эффекты обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата Цитофлавин® компонентов.

Цитофлавин® способствует активизации аэробного метаболизма клеток, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы, способствует повышению уровня бета-окисления жирных кислот и ресинтезу ГАМК в нейронах.

Цитофлавин® увеличивает устойчивость мембран нервных и глиальных клеток к воздействию ишемии, что выражается в снижении концентрации нейроспецифических белков, характеризующих уровень деструкции основных структурных компонентов нервной ткани.

Цитофлавин® улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в ЦНС, восстанавливает нарушенное сознание, способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшению когнитивных функций мозга. Обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания.

При применении препарата Цитофлавин® в первые 12 ч от начала развития инсульта наблюдается благоприятное течение ишемических и некротических процессов в зоне поражения (уменьшение очага), восстановление неврологического статуса и снижение уровня инвалидизации в отдаленном периоде.

р-р для в/в введ., амп. темн. стекл. 10 мл [с нож. амп.], уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
ЦИТОФЛАВИН®

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/в инфузии со скоростью около 2 мл/мин (в пересчете на неразбавленный Цитофлавин®) янтарная кислота и инозин утилизируются практически мгновенно и в плазме крови не определяются.

Янтарная кислота — C_{max} определяется в течение 1-й мин после введения, с дальнейшим быстрым снижением без кумуляции и возвращением ее уровня к фоновым значениям вследствие метаболизации до воды и углекислого газа.

Инозин метаболизируется в печени с образованием инозинмонофосфата с последующим его окислением до мочевой кислоты. В незначительном количестве выводится почками.

Никотинамид быстро распределяется во всех тканях, проникает через плаценту и в грудное молоко, метаболизируется в печени с образованием N-метилникотинамида, выводится

почками. $T_{1/2}$ из плазмы составляет около 1,3 ч, V_{ss} — около 60 л, общий клиренс — около 0,6 л/мин.

Рибофлавин распределяется неравномерно — наибольшее количество в миокарде, печени, почках. $T_{1/2}$ из плазмы составляет около 2 ч, V_{ss} — около 40 л, общий клиренс — около 0,3 л/мин. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Связь с белками плазмы — 60%. Выводится почками, частично в форме метаболита; в высоких дозах — преимущественно в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ. *У взрослых (в составе комплексной терапии)*

- острые нарушения мозгового кровообращения;
- последствия цереброваскулярных болезней (инфаркт мозга, церебральный атеросклероз);
- токсическая и гипоксическая энцефалопатия при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, посленаркозном угнетении сознания, а также для профилактики и лечения гипоксической энцефалопатии при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения.

У новорожденных (в т.ч. недоношенных со сроком гестации 28–36 нед) в комплексной терапии

- церебральная ишемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- пациенты (кроме периода новорожденности), находящиеся в критическом состоянии, до стабилизации центральной гемодинамики и/или при снижении парциального давления кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст.;
- беременность;
- период лактации.

С осторожностью: нефролитиаз; подагра; гиперурикемия. Если у пациента одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата Цитофлавин® необходимо проконсультироваться с врачом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Возможно применение при беременности при отсутствии аллергических реакций на компоненты препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/в капельно в разведении на 100–200 мл 5–10% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида.

Взрослые

При остром нарушении мозгового кровообращения препарат вводят в максимально ранние сроки от начала развития заболевания в объеме 10 мл на введение с интервалом 8–12 ч в течение 10 дней. При тяжелой форме течения заболевания разовую дозу увеличивают до 20 мл.

При последствиях цереброваскулярных болезней (инфаркт мозга, церебральный атеросклероз) препарат вводят в объеме 10 мл на введение 1 раз в сутки в течение 10 дней.

При токсической и гипоксической энцефалопатии препарат вводят в объеме 10 мл на введение 2 раза в сутки через 8–12 ч в течение 5 дней. При коматозном состоянии — в объеме 20 мл на введение в разведении на 200 мл раствора декстрозы. При посленаркозной депрессии — однократно в тех же дозах. В терапии гипоксической энцефалопатии при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения вводят по 20 мл препарата в разведении на 200 мл 5% раствора декстрозы за 3 дня до операции, в день операции, 3 дня после операции.

Дети (в т.ч. недоношенные)

Для новорожденных с церебральной ишемией суточная доза препарата Цитофлавин® составляет 2 мл/кг/сут. Рассчитанную суточную дозу препарата вводят в/в капельно (медленно) после разведения в 5

или 10% растворе декстрозы (в соотношении не менее 1:5). Время первого введения — первые 12 ч после рождения; оптимальным временем для начала терапии являются первые 2 ч жизни. Рекомендуется вводить приготовленный раствор с помощью инфузионного насоса со скоростью от 1 до 4 мл/ч, обеспечивая равномерное поступление препарата в кровоток в течение суток, в зависимости от расчетного суточного объема растворов для базисной терапии, состояния гемодинамики пациента и показателей кислотно-основного состояния. Курс лечения в среднем составляет 5 сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При быстром капельном введении возможно появление нежелательных реакций, не требующих отмены препарата: гиперемия кожных покровов различной степени выраженности, чувство жара, горечь и сухость во рту, першение в горле.

К редким нежелательным реакциям относятся: кратковременные боли и дискомфорт в эпигастральной области и области грудной клетки, затруднение дыхания, тошнота, головная боль, головокружение, пощипывание в носу, дизосмия, побледнение кожных покровов различной степени выраженности.

Также возможны аллергические реакции в виде кожного зуда, транзиторная гипогликемия, гиперурикемия, обострение подагры.

У новорожденных (в т.ч. недоношенных) возможно развитие нарушений со стороны кислотно-основного баланса (алкалоз).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Янтарная кислота, инозин, никотинамид совместимы с другими ЛС. Препарат совместим с ЛС, стимулирующими гемопоэз, антигипоксантами, анаболическими стероидами. Уменьшает и предупреждает побочные эффекты хлорамфеникола (нарушение гемопоэза, неврит зрительного нерва).

Рибофлавин уменьшает активность доксициклина, тетрациклина, окситетрациклина, эритромицина и линкомицина. Несовместим со стрептомицином.

Хлорпромазин, имизин, амитриптилин, за счет блокады флавинокиназы, нарушают включение рибофлавина в флавинаденинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид и увеличивают его выведение с мочой.

Тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм рибофлавина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не наблюдались.

Лечение: симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Введение препарата новорожденным (недоношенным) детям осуществлять под контролем показателей кислотно-основного состояния капиллярной крови не реже 2 раз в сутки (как перед началом, так и в процессе терапии). По возможности следует контролировать показатели сывороточного лактата и глюкозы.

Скорость введения раствора, содержащего Цитофлавин®, следует уменьшить или временно прекратить инфузию у новорожденных (недоношенных) детей:

- находящихся на ИВЛ, при появлении признаков смешанного (респираторно-метаболического) алкалоза, с угрозой развития нарушений мозгового кровообращения;
- при сохраненном спонтанном дыхании и респираторной поддержке методом *CPAP* (*Continuous Positive Airways Pressure*) или у получающих воздушно-кислородную смесь через маску при появлении лабораторных признаков метаболического алкалоза, с угрозой появления или учащения приступов апноэ.

У больных сахарным диабетом лечение проводить под контролем показателей глюкозы крови.

Возможно интенсивное окрашивание мочи в желтый цвет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами. Цитофлавин® не оказывает влияние на способность управления транспортными средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного введения.* В ампулах из бесцветного или коричневого стекла, 5 или 10 мл. 5 амп. в односторонней контурной ячейковой упаковке, контурная ячейковая упаковка открытая или термосклеенная с покровной пленкой или фольгой алюминиевой. 1 или 2 контурные упаковки в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЦИТОФЛАВИН® (CYTOFLAVIN®)

Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота* *236*

ПОЛИСАН (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой ....1 табл.

активные вещества:
янтарная кислота..... ..... 0,3 г
инозин (рибоксин) .... 0,05 г
никотинамид..... ... 0,025 г
рибофлавина фосфат натрия (рибофлавин) . ... 0,005 г

вспомогательные вещества: повидон — 0,0081 г; кальция стеарат — 0,0039; гипромеллоза — 0,0036 г; полисорбат 80 — 0,0004 г

оболочка кишечнорастворимая: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер — 0,2902 г; пропиленгликоль — 0,00291 г; краситель азорубин — 0,00004 г; краситель тропеолин-О — 0,00003 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой красного цвета. На поперечном срезе видны два слоя. Ядро — от желтого до желто-оранжевого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Метаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Фармакологические эффекты обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата Цитофлавин® компонентов.

Янтарная кислота — эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса, выполняющий в клетках организма универсальную энергосинтезирующую функцию.

При участии кофермента флавинадениндинуклеотида (ФАД) янтарная кислота митохондриальным ферментом сукцинатдегидрогеназой быстро трансформируется в фумаровую кислоту и далее в другие метаболиты цикла трикарбоновых кислот. Стимулирует аэробный гликолиз и синтез АТФ в клетках.

Конечным продуктом метаболизма янтарной кислоты в цикле Кребса является двуокись углерода и вода. Янтарная кислота улучшает тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях.

Рибофлавин (витамин B_2) является коферментом ФАД, активирующим сукцинатдегидрогеназу и другие окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса.

Никотинамид (витамин РР) — амид никотиновой кислоты. Никотинамид в клетках, путем каскада биохимических реакций, трансформируется в форму никотинамидадениннуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ), активируя никотинамидзависимые ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ.

Инозин является производным пурина, предшественником АТФ. Обладает способностью активировать

табл. п.о. раствор./кишечн., уп. контурн. яч. (фольга алюм./ПВХ) 10, пач. картон. 5, 10
ЦИТОФЛАВИН®

ряд ферментов цикла Кребса, стимулируя синтез ключевых ферментов-нуклеотидов: ФАД и НАД.

Таким образом, все компоненты препарата Цитофлавин® являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание. Метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность препарата, определяющие его фармакологические свойства и лечебную эффективность, обусловлены взаимодополняющим действием янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Цитофлавин® обладает высокой биодоступностью.

Янтарная кислота при приеме внутрь проникает из ЖКТ в кровь и ткани, участвуя в реакциях энергетического обмена, и полностью распадается до конечных продуктов обмена (двуокись углерода и вода) через 30 мин.

Инозин хорошо абсорбируется из ЖКТ. T_{max} в крови — 5 ч, среднее время удержания в крови — 5,5 ч, V_{ss} — около 20 л. Инозин метаболизируется в печени с образованием инозинмонофосфата с последующим его окислением до мочевой кислоты. В незначительном количестве выводится почками.

Никотинамид быстро распределяется во всех тканях (V_{ss} около 500 л). T_{max} в крови — 2 ч, среднее время удержания в крови — 4,5 ч. Никотинамид проникает через плаценту и в грудное молоко; метаболизируется в печени с образованием N-метилникотинамида, выводится почками.

Рибофлавин быстро абсорбируется из ЖКТ, распределяется неравномерно (наибольшее количество в миокарде, печени, почках), трансформируется в флавинаденинмононуклеотид (ФМН) и ФАД в митохондриях. Проникает через плаценту и в грудное молоко; выводится почками, преимущественно в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ. У взрослых в комплексной терапии:
- последствия инфаркта мозга;
- другие цереброваскулярные болезни (церебральный атеросклероз, гипертензивная энцефалопатия);
- неврастения (повышенная раздражительность, утомляемость, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Не рекомендуется применение у детей до 18 лет в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности.

С осторожностью: болезни органов пищеварения (эрозии, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастриты и дуодениты (в стадии обострения); артериальная гипотензия; нефролитиаз; сопутствующая подагра; гиперурикемия. Если

у пациента одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не рекомендуется принимать при беременности и в период лактации в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности препарата в этот период.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 2 табл. 2 раза в сутки с интервалом между приемами 8–10 ч. Таблетки следует принимать не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая водой (100 мл).

Рекомендован прием препарата в утреннее и дневное время суток (не позднее 18 ч).

Продолжительность курса лечения — 25 дней. Назначение повторного курса возможно с интервалом не менее 1 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Головная боль, боли или дискомфорт в эпигастральной области. Возможны аллергические реакции в виде кожной гиперемии и зуда. К нежелательным реакциям относятся: транзиторная гипогликемия, гиперурикемия, обострение сопутствующей подагры.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Янтарная кислота, инозин и никотинамид совместимы с другими лекарственными препаратами. Рибофлавин уменьшает активность некоторых антибиотиков (тетрациклины, эритромицин, линкомицин), несовместим со стрептомицином. Этанол, трициклические антидепрессанты, блокаторы канальцевой секреции снижают абсорбцию рибофлавина, а тиреоидные гормоны ускоряют его метаболизм.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. До настоящего времени случаи передозировки препарата Цитофлавин® установлены не были.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При гипертонической болезни может потребоваться коррекция доз гипотензивных препаратов.

У больных сахарным диабетом лечение следует проводить под контролем концентрации глюкозы в крови.

Возможно интенсивное окрашивание мочи в желтый цвет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Цитофлавин® не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами, работу с движущимися механизмами, работу диспетчеров и операторов.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой для упаковки или из материала комбинированного на основе фольги алюминиевой и фольги алюминиевой для упаковки, 10 шт. 5 или 10 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЧАМПИКС® (CHAMPIX®)

Варениклин*..... 131*

Пфайзер ООО

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

варениклин ..... 0,5/1 мг

в виде варениклина тартрата — 0,85/1,71 мг

вспомогательные вещества: МКЦ — 62,57/125,13 мг; кальция гидрофосфат — 33,33/66,66 мг; кроскармеллоза натрия — 2/4 мг; кремния диоксид коллоидный —

0,5/1 мг; магния стеарат — 0,75/1,5 мг

пленочная оболочка табл. 0,5 мг: Opadry белый YS-1-18202-A содержит гипромеллозу, титана диоксид и макрогол) — 4 мг; *Opadry* прозрачный YS-2-19114-A (содержит гипромеллозу и триацетин) — 0,5 мг

пленочная оболочка табл. 1 мг: Opadry прозрачный YS-2-19114-A (содержит гипромеллозу и триацетин) — 1 мг; *Opadry* синий 03B90547 (содержит гипромеллозу, титана диоксид, макрогол и алюминиевый лак на основе индигокармина) — 8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг:* белого или почти белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с надписью «Pfizer» на одной стороне и «CHX 0.5» — на другой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг: светло-голубого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с надписью «Pfizer» на одной стороне и «CHX 1.0» — на другой.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Н-ацетилхолинорецепторов агонист (частичный) и антагонист.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Варениклин с высокой аффинностью и селективностью связывается с α4β2-никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами головного мозга, в отношении которых он является как частичным агонистом (но в меньшей степени, чем никотин), так и антагонистом в присутствии никотина. Электрофизиологические исследования *in vitro* и нейрохимические исследования *in vivo* показали, что варениклин связывается с α4β2-никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами и стимулирует их, но в значительно меньшей степени, чем никотин. Никотин конкурентно связывается с тем же участком рецептора, к которому варениклин обладает более высоким сродством. Таким образом, варениклин эффективно блокирует способность никотина стимулировать α4β2-рецепторы и активировать мезолимбическую дофаминовую систему — нейрональный механизм, который лежит в основе реализации механизмов формирования никотиновой зависимости (получение удовольствия от курения). Эффективность варениклина как средства для лечения никотиновой зависимости обусловлена его частичным агонизмом в отношении α4β2-никотиновых рецепторов, связывание с которыми уменьшает тягу к курению и облегчает проявление синдрома отмены, одновременно приводя к снижению чувства удовольствия от курения (антагонизм в присутствии никотина).

В двух плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследованиях, изучавших эффективность варениклина и бупропиона, ва-

табл. п.п.о./комплект 0,5 мг (бл. 11 шт.) + 1 мг (бл. 14 шт) компл., уп. картон. 1
Чампикс®

рениклин продемонстрировал статистически значимое превосходство. Во время активного лечения тяга к курению и проявление синдрома отмены были значительно снижены у пациентов, рандомизированных в группу варениклина, по сравнению с плацебо. Вареникли также существенно снижал эффекты подкрепления, возникающие при курении, которые могут закрепить привычку к курению у пациентов, курящих во время лечения, по сравнению с плацебо. Влияние варениклина на тягу к курению, синдром отмены и эффекты подкрепления не оценивались при последующем наблюдении, когда медикаментозное лечение не проводилось.

Плацебо-контролируемое слепое клиническое исследование продемонстрировало эффективность дополнительных 12 нед терапии варениклином для воздержания от курения по сравнению с плацебо.

Пациентам, не желающим или не способным поставить цель бросить курить в течение 1–2 нед, можно предложить начать лечение с возможностью выбора собственной даты прекращения курения в пределах 5 нед.

Пациенты, которые ранее пытались бросить курить с применением варениклина и которые повторно получали лечение варениклином, имели лучший уровень подтвержденного стойкого воздержания по сравнению с плацебо.

В плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании у пациентов, не способных или не желающих бросить курить в течение 4 нед, но желающих постепенно уменьшать курение в течение 12 нед, перед тем как бросить был подтвержден более высокий уровень стойкого воздержания по сравнению с плацебо.

При применении препарата варениклина у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких не отмечалось различий в профиле безопасности по сравнению со здоровыми пациентами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*. C_{max} варениклина в плазме крови как правило достигается через 3–4 ч после приема внутрь. При последующих приемах у здоровых добровольцев равновесное состояние достигалось в течение 4 дней. Препарат практически полностью всасывается после приема внутрь и обладает высокой системной биодоступностью, не связанной с приемом пищи и временем приема в течение дня. После однократного приема в дозе от 0,1 до 3 мг или повторного приема в дозе от 1 до 3 мг/сут фармакокинетика варениклина носила линейный характер.

Распределение. Вареникли распределяется в тканях и проникает через ГЭБ, попадая в головной мозг. Степень связывания с белками плазмы крови низкая (≤20%) и не зависит от возраста и функции почек.

Метаболизм. Вареникли подвергается минимальной трансформации: 92% дозы выводится почками в неизмененном виде и менее 10% — в виде метаболитов. Среди метаболитов варениклина в моче обнаружены N-карбамилглюкуронид варениклина и гидроксивареникли. В плазме крови вареникли на 91% циркулирует в неизмененном виде. Среди циркулирующих метаболитов обнаружены N-карбамилглюкуронид варениклина и N-глюкозилвареникли.

Выведение. $T_{1/2}$ варениклина составляет около 24 ч. Выведение варениклина почками осуществляется, в основном, путем клубочковой фильтрации в сочетании с активной канальцевой секрецией.

Фармакокинетика в особых группах

Фармакокинетика варениклина существенно не зависит от возраста, расы, пола, статуса курения или сопутствующей терапии.

Нарушение функции почек. Фармакокинетика варениклина не изменялась у больных с легкой степенью нарушения функции почек (Cl креатинина >50 и ≤80 мл/мин). У больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина >30 мл/мин и ≤50 мл/мин) AUC варениклина увеличилась в 1,5 раза по сравнению с таковой у пациентов с нормальной функцией почек (Cl креатинина >80 мл/мин). У больных с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин) AUC варениклина увеличилась в 2,1 раза. У больных с терминальной стадией почечной недостаточности варениклин эффективно удалялся при гемодиализе.

Нарушение функции печени. Учитывая отсутствие выраженного метаболизма варениклина в печени, фармакокинетика варениклина не должна изменяться у больных с нарушением ее функции.

Пожилые пациенты. Фармакокинетика варениклина у пожилых людей с нормальной функцией почек (возраст от 65 до 75 лет) не изменяется.

ПОКАЗАНИЯ. Никотиновая зависимость у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- терминальная стадия почечной недостаточности;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В связи с тем, что адекватные контролируемые исследования применения варениклина у беременных женщин не проводились, использование препарата в период беременности противопоказано.

Сведений о выделении варениклина с грудным молоком у женщин нет. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, проглатывая целиком, запивая водой, вне зависимости от приема пищи.

Вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется дополнительная консультативная помощь и поддержка.

Лечение препаратом Чампикс® следует начинать за 1 нед до выбранной пациентом даты прекращения курения. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг 2 раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме:

День приема препарата	Доза
1–3-й день	500 мкг 1 раз в сутки
4–7-й день	500 мкг 2 раза в сутки
с 8-го дня до конца лечения	1 мг 2 раза в сутки

Лечение препаратом Чампикс® следует начинать за 1–2 нед до выбранной пациентом даты прекращения курения. Либо пациент может начать прием препарата и прекратить курение в период с 8-го по 35-й день лечения препаратом Чампикс®.

Если пациент не переносит побочные эффекты Чампикса®, то дозу можно временно или постоянно снизить.

Лечение препаратом Чампикс® продолжают в течение 12 нед. Пациентам, успешно бросившим курить к концу 12-й нед лечения, рекомендован дополнительный 12-недельный курс терапии варениклином в дозе 1 мг 2 раза в сутки для поддержания отказа от курения.

Для пациентов, которые не могут или не хотят резко отказываться от куре-

ния, может быть рассмотрен постепенный подход с терапией варениклином. В этом случае следует сокращать курение в течение 12 нед терапии и бросить курить к концу этого периода. После этого пациентам следует принимать варениклин еще 12 нед, чтобы общий период лечения составил 24 нед.

Пациентам, у которых имеется соответствующая мотивация, но которым не удалось бросить курить в ходе предыдущего курса лечения варениклином, или у которых после лечения наступает рецидив, рекомендуется предпринять еще одну попытку, при условии, что были установлены причины неудачи первой попытки, и предприняты меры для их устранения.

Данные об эффективности дополнительного 12-недельного курса терапии у пациентов, которым не удалось бросить курить по результатам первичного курса терапии или при рецидиве курения, отсутствуют. Риск рецидива курения повышен у лиц, недавно завершивших терапию с целью прекращения курения. У пациентов с высоким риском рецидива возможно постепенное снижение дозы (см. «Особые указания»).

Нарушение функции почек. Изменение дозы препарата Чампикс® у больных с легкой степенью нарушения функции почек (Cl креатинина >50 и ≤80 мл/мин) и умеренно выраженной почечной недостаточностью (Cl креатинина >30 и ≤50 мл/мин) не требуется.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью, которые не переносят нежелательные реакции на препарат Чампикс®, суточная доза может быть снижена до 1 мг однократно.

У больных с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Чампикс® составляет 1 мг 1 раз в сутки. Лечение начинают с дозы 0,5 мг 1 раз в сутки, которую через 3 дня увеличивают до 1 мг 1 раз в сутки.

По причине недостатка клинических данных по применению препарата Чампикс® у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, препарат не рекомендуется назначать таким пациентам (см. «Противопоказания»).

Нарушение функции печени. Коррекция дозы препарата Чампикс® у больных с нарушением функции печени не требуется.

Пожилые пациенты. Коррекция дозы препарата Чампикс® у пожилых пациентов не требуется. У пожилых людей выше вероятность снижения функции почек, поэтому ее целесообразно оценить перед началом лечения.

Дети. Чампикс® не рекомендуется назначать детям и подросткам до 18 лет, поскольку сведения о его безопасности и эффективности в этой возрастной группе недостаточны (см. «Противопоказания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Прекращение курения как на фоне терапии препаратом Чампикс®, так и без нее, сопровождается различными симптомами, в частности, отмечались снижение настроения и дисфория, бессонница, раздражительность, чувство неудовольствия и гнева, тревога, нарушение концентрации внимания, двигательное беспокойство, уменьшение ЧСС, усиление аппетита или прибавка массы тела. Отказ от курения на фоне медикаментозной терапии или без нее сопровождался также обострением сопутствующих психических расстройств. Однако ни при разработке схем клинических исследований препарата Чампикс®, ни в ходе анализа их результатов не предпринимались попытки разграничить нежелательные явления, связанные с

применением исследуемого препарата, и нежелательные явления, возможно связанные собственно с синдромом отмены никотина.

По результатам клинических исследований, нежелательные реакции обычно появлялись в первую неделю после начала лечения, были, как правило, слабо или умеренно выраженными и их частота не зависела от возраста, расы или пола пациента.

У пациентов, получавших Чампикс® в рекомендуемой дозе 1 мг 2 раза в сутки после периода титрации, самым частым из зарегистрированных побочных эффектов была тошнота (28,6%). В большинстве случаев тошнота возникала на ранних этапах терапии, была выражена слабо или умеренно и редко требовала прекращение приема препарата.

Частота прерывания терапии из-за нежелательных явлений составила 11,4% для группы варениклина и 9,7% для группы плацебо. Частота прекращения терапии из-за основных нежелательных реакций была следующей: тошнота – 2,7 и 0,6% в группах варениклина и плацебо, соответственно; головная боль — 0,6 и 1%; бессонница — 1,3 и 1,2%; необычные сновидения — 0,2 и 0,2%.

На фоне приема препарата Чампикс® ≥10%; часто — от ≥1 до <10%; нечасто — от ≥0,1 до <1%; редко — от ≥0,01 до <0,1%, очень редко — <0,01%, частота неизвестна — невозможно определить на основании имеющихся данных).

Инфекции: очень часто — назофарингит; часто — бронхит, синусит; нечасто — грибковые инфекции, вирусные инфекции.

Нарушения метаболизма и питания: часто — снижение аппетита, повышение аппетита; нечасто — анорексия, полидипсия; частота неизвестна — гипергликемия, сахарный диабет.

Психические расстройства: очень часто — необычные сновидения, бессонница; нечасто — паническая реакция, брадифрения, нарушение мышления, колебания настроения; частота неизвестна — сомнамбулизм.

Неврологические нарушения: очень часто — головная боль; часто — сонливость, головокружение, изменения вкусовых ощущений, в т.ч. снижение вкусовых ощущений; нечасто — тремор, нарушение координации, летаргия, дизартрия, гипертонус, двигательное беспокойство, дисфория, гипестезия, апатия, повышение либидо, снижение либидо; редко — нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны сердца: нечасто — фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, стенокардия, тахикардия; частота неизвестна — инфаркт миокарда.

Со стороны органа зрения: нечасто — скотома, изменение цвета склеры, боли в глазном яблоке, расширение зрачков, фотофобия, миопия, повышенное слезотечение, конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: нечасто — шум в ушах.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: часто — одышка, кашель; нечасто — инфекции верхних дыхательных путей, охриплость голоса, боль в глотке и гортани, раздражение глотки, застойные явления в дыхательных путях, застой в придаточных пазухах носа, экссудация в носоглотке, ринорея, храп, дисфония, аллергический ринит.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто — тошнота; часто — рвота, запор, диарея, вздутие живота, дискомфорт в желудке, диспепсия, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боли в

животе, зубная боль; нечасто — рвота кровью, примесь крови в стуле, гастрит, кишечные расстройства, отрыжка, афтозный стоматит, болезненность десен, обложенный язык.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, кожный зуд; нечасто — генерализованная сыпь, эритема, акне, гипергидроз, ночной пот.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто — артралгия, миалгия, боль в спине; нечасто — скованность суставов, мышечные спазмы, костохондрит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — глюкозурия, никтурия, полиурия, поллакиурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: нечасто — меноррагия, выделения из влагалища, сексуальная дисфункция.

Общие и местные реакции: часто — боли в груди, усталость; нечасто — дискомфорт в груди, лихорадка, ощущение холода, астения, нарушение циркадного ритма сна, недомогание, киста, гриппоподобный синдром.

Результаты исследований: часто — увеличение массы тела; нечасто — повышение АД, депрессия сегмента ST на ЭКГ, уменьшение амплитуды зубца Т на ЭКГ, увеличение ЧСС, приливы крови к коже лица, изменение показателей функции печени, уменьшение числа тромбоцитов, изменение спермы, повышение концентрации С-реактивного белка, снижение концентрации кальция в крови.

Прекращение курения на фоне терапии или без нее сопровождается развитием синдрома отмены никотина и обострением сопутствующих психических расстройств.

В ходе пострегистрационных исследований у пациентов, пробующих отказаться от курения с помощью препарата Чампикс®, регистрировались случаи депрессивного настроения, ажитации, нарушения поведения или мышления, тревоги, психоза, галлюцинаций, колебаний настроения, агрессивного поведения, суицидальной настроенности и суицидальных попыток. Поскольку указанные явления фиксируются по результатам добровольного сообщения популяцией неопределенного размера, не всегда возможно точно установить их частоту или причинно-следственную связь с действием препарата. Не у всех пациентов, описанных в этих сообщениях, имелись в анамнезе психические расстройства и не все они прекратили курить. Роль препарата Чампикс® в развитии реакций, описанных в этих сообщениях, неизвестна.

Зарегистрированы также случаи реакций гиперчувствительности, таких как ангионевротический отек, и редкие, но тяжелые случаи кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и мультиформной эритемы (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Клинически значимых взаимодействий варениклина с другими препаратами не выявлено. Коррекции дозы варениклина или перечисленных ниже препаратов при одновременном применении не требуется.

В исследованиях *in vitro* было показано, что активная секреция варениклина через почки опосредована транспортером органических катионов человека (OCT2). При одновременном применении с ингибиторами OCT2 не требуется коррекция дозы варениклина, т.к. не ожидается значительного увеличения системной экспозиции варениклина тартрата.

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что варениклин не изменяет фармакокинетику препаратов, которые метаболизируются под действием изоферментов цитохро-

ма Р450. Поскольку клиренс варениклина менее чем на 10% осуществляется за счет метаболизма, маловероятно, что вещества, влияющие на активность изоферментов цитохрома Р450, могут повлиять на фармакокинетику варениклина, в связи с чем коррекция его дозы не требуется.

Варениклин в терапевтических концентрациях не подавляет почечный транспорт белков у человека. Следовательно, варениклин не должен влиять на фармакокинетику ЛС, клиренс которых осуществляет за счет почечной секреции (в частности, метформина — см. ниже).

Метформин. Варениклин не влияет на фармакокинетику метформина. Метформин не вызывает изменения фармакокинетики варениклина.

Циметидин. Циметидин вызывает увеличение AUC варениклина на 29% за счет снижения его почечного клиренса. У пациентов с нормальной функцией почек или у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, следует избегать одновременного применения циметидина и варениклина.

Дигоксин. Варениклин не влияет на фармакокинетику дигоксина в равновесном состоянии.

Варфарин. Варениклин не изменяет фармакокинетику варфарина и не влияет на протромбиновое время (МНО). Прекращение курения само по себе может привести к изменению фармакокинетики варфарина.

Алкоголь. Данные об одновременном применении варениклина и алкоголя ограничены. В ходе пострегистрационного применения варениклина сообщалось о случаях усиления токсического действия алкоголя. Причинная связь между этими случаями и применением варениклина не была установлена.

Применение в сочетании с другими средствами против курения

Бупропион. Варениклин не влияет на фармакокинетику бупропиона в равновесном состоянии.

Никотинзаместительная терапия (НЗТ). При одновременном применении у курильщиков варениклина и пластырей, содержащих никотин, в течение 12 дней было выявлено статистически значимое снижение среднего сАД (на 2,6 мм рт. ст.) в последний день исследования. При этом частота проявления тошноты, головной боли, рвоты, головокружения, диспепсии и усталости на фоне комбинированной терапии была выше, чем на фоне одной НЗТ. Безопасность и эффективность варениклина в сочетании с другими средствами против табакокурения не изучались.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаев передозировки варениклина не зарегистрировано.

Лечение: симптоматическое. Варениклин выводится при гемодиализе у больных с тяжелым нарушением функции почек, однако опыта применения гемодиализа при передозировке нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние отказа от курения на организм.* Физиологические изменения, которые возникают после отказа от курения на фоне терапии варениклином или без нее, могут повлиять на фармакокинетику или фармакодинамику некоторых лекарственных средств, что может потребовать коррекции их дозы (например: теофиллин, варфарин и инсулин). Так как курение индуцирует изофермент CYP1A2, отказ от курения может приводить к повышению концентрации субстратов этого изофермента в плазме крови.

Нейропсихиатрические нарушения. Анализ данных клинических исследований показал отсутствие повышенного риска развития серьезных

нейропсихиатрических нарушений при применении варениклина по сравнению с плацебо. Кроме того, результаты независимых обсервационных исследований не подтверждают повышенного риска развития серьезных нейропсихиатрических нарушений при применении варениклина по сравнению с никотинзаместительной терапией или терапией бупропионом.

В ходе пострегистрационного применения препарата поступали сообщения о появлении психоневрологических симптомов, включая нарушение поведения или мышления, тревогу, психоз, колебания настроения, агрессивное поведение, ажитацию, депрессивное настроение, суицидальную настроенность и суицидальное поведение у пациентов, пытающихся бросить курить с помощью варениклина (см. «Побочные эффекты»). Не все пациенты прекратили курение на момент возникновения перечисленных симптомов и не у всех пациентов ранее наблюдались психические нарушения. Врач должен разъяснять пациентам, пробующим бросить курить с помощью варениклина, возможность развития психоневрологических симптомов и учитывать необходимость постепенного снижения дозы. Пациентов, членов их семей или ухаживающих за ними лиц следует информировать о необходимости прекращения приема варениклина и немедленного обращения к врачу при появлении нарушений поведения или мышления, ажитации или депрессивного настроения, а также при возникновении суицидальной настроенности или суицидального поведения, которые ранее не были свойственны данному пациенту. Во многих случаях после отмены препарата наблюдалось исчезновение перечисленных симптомов, однако иногда симптомы сохранялись. В связи с этим рекомендуется дальнейшее наблюдение за пациентами до тех пор, пока симптомы не исчезнут. До начала лечения нужно рекомендовать пациентам сообщать о любых психических расстройствах, которые у них были раньше. Следует также учитывать, что депрессивное настроение, в редких случаях в сочетании с суицидальными мыслями или попытками, может сопровождать отказ от курения. Кроме того, процесс отказа от курения, совместно с фармакотерапией или без нее, обычно связан с обострениями имеющихся психических расстройств (например, депрессии).

Проводились клинические исследования применения варениклина у пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством без психотических явлений, получающих регулярную антидепрессивную терапию и/или у пациентов, перенесших большой депрессивный эпизод в течение последних двух лет, и терапия была успешна.

Согласно результатам оценки состояния пациентов по психиатрическим шкалам, не было отмечено различий между группами пациентов, получающих варениклин и плацебо. Также не было отмечено ухудшения течения депрессии во время терапии варениклином в обеих группах пациентов. При применении варениклина у пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе следует соблюдать осторожность.

Сердечно-сосудистые заболевания. Мета-анализ 15 клинических исследований с продолжительностью лечения ≥12 нед, включающих 7002 пациентов (4190 пациентов принимали варениклин, 2812 пациентов принимали плацебо) был проведен для систематической оценки сердечно-сосудистой безопасности варениклина.

При применении препарата Чампикс® у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечалось некоторое увеличение частоты

развития осложнения данных заболеваний. Такие осложнения чаще развивались у пациентов с уже имеющимися заболеваниями ССС. Общая смертность и смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний была меньше у пациентов, получающих варениклин. Пациенты, принимающие варениклин, должны сообщить лечащему врачу о появлении новых симптомов сердечно-сосудистого заболевания или усугублении уже имеющихся. Пациентам следует немедленно обратиться за медицинской помощью в случае возникновения симптомов, характерных для инфаркта миокарда или инсульта.

Применение у пациентов со стабильной шизофренией или шизоаффективным расстройством. Имеются ограниченные данные о применении варениклина у пациентов со стабильной шизофренией или шизоаффективным расстройством. При применении варениклина у пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе следует соблюдать осторожность.

Эпилепсия. Нет данных о применении препарата Чампикс® у пациентов с эпилепсией.

На фоне применения препарата Чампикс® развивались судороги (как при наличии, так и при отсутствии судорог в анамнезе). При наличии судорог в анамнезе или других состояний, снижающих порог судорожной готовности, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Чампикс®. Причинная связь между использованием варениклина и развитием судорог не была установлена.

Завершение терапии. Завершение лечения варениклином у 3% пациентов сопровождалось повышением раздражительности, тягой к курению, депрессией и/или бессонницей. Пациентов следует предупредить о таких осложнениях и обсудить возможность снижения дозы.

Ангионевротический отек и реакции гиперчувствительности. Имеются сообщения о развитии реакций гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимающих варениклин. Клинические симптомы этого осложнения включают отек лица, рта (языка, губ, десен), шеи (гортани и глотки) и конечностей. Кроме того, имеются редкие сообщения о развитии жизнеугрожающего ангионевротического отека, для лечения которого может потребоваться экстренное медицинское вмешательство в связи с опасностью нарушения дыхательной функции. Пациентам следует немедленно прекратить прием варениклина и обратиться к своему лечащему врачу при развитии любых симптомов реакций гиперчувствительности.

Тяжелые кожные реакции. Имеются редкие сообщения о тяжелых жизнеугрожающих кожных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную эритему у пациентов, принимающих варениклин. Так как данные реакции могут быть жизнеугрожающими, необходимо прекратить применение препарата Чампикс® при появлении первых признаков сыпи или кожных реакций и немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами. Учитывая, что варениклин может вызвать головокружение и сонливость, пациентам не рекомендуется управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные задачи, пока они не оценят свою реакцию на лекарственный препарат.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг или 1 мг.*

Первичная упаковка
11 табл. дозировкой 0,5 мг в блистере из Аклар®/ПВХ и алюминиевой фольги или ПВХ и алюминиевой фольги.
11 табл. дозировкой 0,5 мг и 14 табл. дозировкой 1 мг в блистере из Аклар®/ПВХ и алюминиевой фольги или ПВХ и алюминиевой фольги.
14 или 28 табл. дозировкой 1 мг в блистере из Аклар®/ПВХ и алюминиевой фольги или ПВХ и алюминиевой фольги.
56 табл. дозировкой 0,5 мг в банке из ПЭВП.
56 табл. дозировкой 1 мг в банке из ПЭВП.
Вторичная упаковка
1 блистер, содержащий 11 табл. дозировкой 0,5 мг, и 1 блистер, содержащий 14 табл. дозировкой 1 мг, в комбинированной картонной упаковке, термически плотно склеенной с блистерами.
Упаковка для поддерживающей терапии
1 блистер, содержащий 11 табл. дозировкой 0,5 мг и 14 табл. дозировкой 1 мг, и 1 блистер, содержащий 28 табл. дозировкой 1 мг, в комбинированной картонной упаковке, термически плотно склеенной с блистерами.
2 блистера, содержащих по 14 табл. дозировкой 1 мг, или 2 блистера, содержащих 28 табл. дозировкой 1 мг, в комбинированной картонной упаковке, термически плотно склеенной с блистерами.
1, 2, 4 или 8 блистеров, содержащих по 14 табл. дозировкой 1 мг, в комбинированной картонной упаковке, термически плотно склеенной с блистерами.
1 банка, содержащая 56 табл. дозировкой 0,5 мг, в картонной пачке.
1 банка, содержащая 56 табл. дозировкой 1 мг, в картонной пачке.
На блистере, содержащем 11 табл. (как на отдельном, так и на общем с 14 табл. дозировкой 1 мг), расположена пустая контурная ячейка для фиксации блистера в производственной машине.
При упаковке по 1, 2, 4 или 8 блистеров, содержащих по 14 табл. по 1 мг, на лицевую сторону картонной пачки наносится перфорированная строчка контроля первого вскрытия.
Третичная упаковка для полного курса в течение 12 нед
1 комбинированная картонная упаковка, содержащая 1 блистер с 11 табл. дозировкой 0,5 мг и 14 табл. дозировкой 1 мг, и 1 блистер с 28 табл. дозировкой 1 мг, и 2 комбинированные картонные упаковки, содержащие 2 блистера с 28 табл. дозировкой 1 мг, в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭГИЛОК® (EGILOK®)

Метопролол*. **342**

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. *Бета$_1$-адреноблокирующее, 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 несмертельный 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.

табл. 50 мг, фл. коричн. стекл. 60, пач. картон. 1
Эгилок®

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 миокарда снижает вероятность несмертельного 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 экстрасистолии 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 портокавального шунта биодоступность может возрасти, а общий клиренс из организма снизиться. После портокавального 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 синусного 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 Эгилок® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся ЧСС ниже 45 уд./мин, с интервалом PQ более 240 мс и сАД 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 (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); беременность; период лактации; пожилой возраст; пациенты 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, Эгилок® 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 мягкой 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 противоаритмическое 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 Эгилок®.

У пожилых больных коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Эгилок® 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 препарата достоверно не установлена. Перечисленные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: очень часто (≥10%); часто (1–9,9%); нечасто (0,1–0,9%); редко (0,01–0,09%); очень редко, включая отдельные сообщения (≤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, AV 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, тромбоцитопения.

Прием препарата Эгилок® следует прекратить, если какой-либо из перечисленных выше эффектов достигает клинически значимой интенсивности, а его причину достоверно установить невозможно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивные эффекты препарата Эгилок® 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, AV 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 развиться 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).

Бета$_1$-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).

Кураре подобные 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 ганг-

лии, 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 усилиться 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 бета$_2$-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 Эгилок® 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 Эгилок®.

Может усилить симптомы нарушения периферического артериального кровообращения.

Следует избегать резкого прекращения приема препарата Эгилок®. 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 Эгилок® 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-адреноб-

локаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

Эгилок® может маскировать некоторые клинические проявления гипертиреоза (например тахикардию). Резкая отмена у пациентов с тиреотоксикозом 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 Эгилок® больным сахарным диабетом следует контролировать концентрацию 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 бета$_2$-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.), AV 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.

ЭГИЛОК® С (EGILOK® S)

Метопролол*. **342**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

табл. п.п.о. пролонг. 25 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Эгилок® С

СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.
активное вещество:
метопролола сукцинат. . . 23,75 мг
47,5 мг
95 мг
(соответствует 25, 50 и 100г метопролола тартрата)
вспомогательные вещества: МКЦ PH 101— 73,9/147,8/295,6 мг; метилцеллюлоза 15 мПа·с — 11,87/23,75/47,5 мг; глицерол — 0,24/0,48/0,95 мг; крахмал кукурузный — 1,94/3,87/7,75 мг; этилцеллюлоза 100 мПа·с — 11,43/22,85/45,7 мг; магния стеарат — 1,87/3,75/7,5 мг
оболочка пленочная (покрытие Сепифилм LP 770 белый — 3,75/7,5/15): МКЦ 20 мкм (5–15%) — 0,19–0,56/0,38–1,13/0,75–2,25 мг, гипромеллоза 5/15 мПа·с (60–70%) — 2,25–2,63/4,5–5,25/9–10,5 мг, кислота стеариновая (8–12%) — 0,3–0,45/0,6–0,9/1,2–1,8 мг, титана диоксид (Е171) (10–20%) — 0,38–0,75/0,75–1,5/1,5–3 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 25, 50 и 100 мг:* овальные двояковыпуклые белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Метопролол — бета$_1$-адреноблокатор, блокирующий бета$_1$-адренорецепторы в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования бета$_2$-адренорецепторов.
Метопролол обладает незначительным мембраностабилизирующим эффектом и не проявляет активности частичного агониста.
Метопролол снижает или ингибирует агонистическое действие, которое оказывают на сердечную деятельность катехоламины, выделяющиеся при нервных и физических стрессах. Это означает, что метопролол обладает способностью препятствовать увеличению ЧСС, минутного объема и усилению сократимости сердца, а также повышению АД, вызываемых резким выбросом катехоламинов.
В отличие от обычных таблетированных лекарственных форм селек-

тивных бета$_1$-адреноблокаторов (включая метопролола тартрат), при применении препарата метопролола сукцината пролонгированного действия наблюдается постоянная концентрация препарата в плазме крови и обеспечивается устойчивый клинический эффект (бета$_1$-блокада) в течение более чем 24 ч. Вследствие отсутствия значимых C_{max} в плазме крови препарат характеризуется более высокой бета$_1$-селективностью по сравнению с обычными таблетированными формами метопролола. Кроме того, в значительной степени уменьшается потенциальный риск побочных эффектов, наблюдаемых при максимальных концентрациях препарата в плазме крови, например брадикардия и слабость в ногах при ходьбе. Пациентам с симптомами обструктивных заболеваний легких при необходимости можно назначать метопролола сукцинат пролонгированного действия в сочетании с бета$_2$- адреномиметиками. При совместном применении с бета$_2$-адреномиметиками метопролола сукцинат пролонгированного действия в терапевтических дозах в меньшей степени влияет на вызываемую бета$_2$-адреномиметиками бронходилатацию, чем неселективные бета-адреноблокаторы. Метопролол в меньшей степени, чем неселективные бета-адреноблокаторы, влияет на продукцию инсулина и углеводный метаболизм. Влияние препарата на ССС в условиях гипогликемии значительно менее выражено по сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами.

Применение препарата при артериальной гипертензии приводит к значительному снижению АД в течение более чем 24 ч, как в положении лежа и стоя, так и при физической нагрузке. В начале терапии метопрололом отмечается увеличение сосудистого сопротивления. Однако при длительном приеме возможно снижение АД вследствие уменьшения сосудистого сопротивления при неизменном сердечном выбросе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В каждой таблетке препарата метопролола сукцината пролонгированного действия содержится большое количество микрогранул (пеллет), позволяющих осуществлять контролируемое высвобождение метопролола сукцината. Снаружи каждая микрогранула (пеллета) покрыта полимерной оболочкой, что позволяет обеспечить контролируемое высвобождение лекарственного вещества.

Действие пролонгированных таблеток наступает быстро. В ЖКТ таблетка дезинтегрируется на отдельные микрогранулы (пеллеты), которые действуют как самостоятельные единицы и обеспечивают равномерное контролируемое высвобождение метопролола (кинетика нулевого порядка) в течение более 20 ч. Скорость высвобождения активного вещества зависит от кислотности среды. Длительность терапевтического эффекта после приема препарата в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия составляет более 24 ч. $T_{1/2}$ свободного метопролола составляет в среднем 3,5–7 ч.

Препарат полностью абсорбируется после приема внутрь. Системная биодоступность после приема внутрь однократной дозы составляет приблизительно 30–40%. Метопролол подвергается окислительному метаболизму в печени. Три основных метаболита метопролола не обнаруживали клинически значимого бета-адреноблокирующего эффекта. Около 5% дозы для приема внутрь выводится почками в неизмененном виде, остальная часть препарата выводится в виде метаболитов. Связь с белками плазмы крови низкая, примерно 5–10%.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- стенокардия;
- стабильная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с наличием клинических проявлений (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) и нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению ХСН);
- снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда;
- нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах;
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- профилактика приступов мигрени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метопрололу, другим компонентам препарата или другим бета-адреноблокаторам;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, пациенты, получающие длительную или курсовую терапию инотропными средствами и ЛС, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин), синдром слабости синусного узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения с угрозой развития гангрены, артериальная гипотензия (сАД менее 90 мм рт. ст.), феохромоцитома без одновременного приема альфа-адреноблокаторов;
- подозрение на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 уд./мин, интервал PQ более 0,24 с, сАД менее 100 мм рт. ст.;
- одновременное применение ингибиторов МАО (за исключением МАО-В ингибиторов);
- внутривенное введение БМКК типа верапамила;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: атриовентрикулярная блокада I степени, стенокардия Принцметала, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, метаболический ацидоз, одновременное применение с сердечными гликозидами, миастения, феохромоцитома (с одновременным приемом альфа-адреноблокаторов), тиреотоксикоз, депрессия, псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно), пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Поскольку хорошо контролируемых исследований по применению метопролола во время беременности не проводилось, то применение препарата Эгилок® С при лечении беременных женщин возможно только в том случае, если польза для матери превышает риски для эмбриона/плода.

Как и другие гипотензивные средства, бета-адреноблокаторы могут вызывать побочные эффекты, например брадикардию у плода, новорожденного или ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Количество метопролола, выделяющееся в грудное молоко, и бета-адреноблокирующее действие у ребенка, находящегося на грудном вскармливании (при приеме матерью метопролола в терапевтических дозах), являются незначительными. Несмотря на то, что у детей, находящихся на

грудном вскармливании, при назначении терапевтических доз препарата риск развития побочных эффектов невысок (исключение составляют дети с метаболическими нарушениями), необходимо тщательно следить за появлением у них признаков блокады бета-адренорецепторов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*. Эгилок® С предназначен для ежедневного приема один раз в сутки, рекомендуется принимать препарат утром. Таблетку Эгилок® С следует проглатывать, запивая жидкостью. Таблетки (или таблетки, разделенные пополам) не следует разжевывать или крошить. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При подборе дозы необходимо избегать развития брадикардии.

Артериальная гипертензия: 50–100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки или добавить другое гипотензивное средство, предпочтительнее диуретик и БМКК. Максимальная суточная доза при АГ — 200 мг/сут.

Стенокардия: 100–200 мг Эгилок® С один раз в сутки. При необходимости к терапии может быть добавлен другой антиангинальный препарат.

Стабильная ХСН с наличием клинических проявлений и нарушением систолической функции левого желудочка. Пациенты должны находиться на стадии стабильной ХСН без эпизодов обострения в течение последних 6 нед и без изменений в основной терапии в течение последних 2 нед.

Терапия ХСН бета-адреноблокаторами иногда может привести к временному ухудшению течения ХСН. В некоторых случаях возможно продолжение терапии или снижение дозы, в ряде случаев может возникнуть необходимость отмены препарата.

Стабильная ХСН, II функциональный класс. Рекомендуемая начальная доза препарата Эгилок® С первые 2 нед — 25 мг один раз в сутки. После 2 нед терапии доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки и далее удваиваться каждые 2 нед.

Поддерживающая доза для длительного лечения — 200 мг препарата Эгилок® С один раз в сутки.

Стабильная ХСН, III–IV функциональный класс. Рекомендуемая начальная доза первые 2 нед — 12,5 мг препарата Эгилок® С (1/2 табл. по 25 мг) один раз в сутки. Доза подбирается индивидуально. В период увеличения дозы пациент должен находиться под наблюдением, т.к. у некоторых пациентов симптомы ХСН могут прогрессировать.

Через 1–2 нед доза может быть увеличена до 25 мг препарата Эгилок® С один раз в сутки. Затем, через 2 нед, доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки. Пациентам, которые хорошо переносят препарат, можно удваивать дозу каждые 2 нед до достижения максимальной дозы 200 мг препарата Эгилок® С один раз в сутки. В случае артериальной гипотензии и/или брадикардии может понадобиться коррекция доз основной терапии или снижение дозы препарата Эгилок® С. Артериальная гипотензия в начале терапии не обязательно указывает, что данная доза препарата Эгилок® С не будет переноситься при дальнейшем длительном лечении. Однако увеличение дозы возможно только после стабилизации состояния пациента. Может потребоваться контроль функции почек.

Нарушения ритма сердца: 100–200 мг один раз в сутки.

Поддерживающее лечение после инфаркта миокарда. Целевая доза — 100–200 мг/сут, в один (или два) приема.

Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией: 100 мг один раз в сутки. При необходимости

дозу можно увеличить до 200 мг в сутки.

Профилактика приступов мигрени: 100–200 мг один раз в сутки.

Нарушение функции почек. Нет необходимости корректировать дозу у пациентов с нарушением функции почек.

Нарушение функции печени. Обычно из-за низкой степени связи с белками плазмы крови коррекция дозы препарата не требуется. Однако при тяжелом нарушении функции печени (у пациентов с тяжелой формой цирроза печени или портокавальным анастомозом) может потребоваться снижение дозы.

Пожилой возраст. Нет необходимости корректировать дозу у пациентов пожилого возраста.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми.

Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%); часто (1–9,9%); нечасто (0,1–0,9%); редко (0,01–0,09%) и очень редко (<0,01%).

Со стороны ССС: часто — брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающиеся обмороком), похолодание конечностей, сердцебиение; нечасто — периферические отеки, боли в области сердца, временное усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени; кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда; редко — другие нарушения сердечной проводимости, аритмии; очень редко — гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения.

Со стороны ЦНС: очень часто — повышенная утомляемость; часто — головокружение, головная боль; нечасто — парестезии, судороги, депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко — повышенная нервная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; очень редко — амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, боли в области живота, диарея, запор; нечасто — рвота; редко — сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны печени: редко — нарушения функции печени; очень редко — гепатит.

Со стороны кожных покровов: нечасто — сыпь (в виде крапивницы), повышенное потоотделение; редко — выпадение волос; очень редко — фотосенсибилизация, обострение течения псориаза.

Со стороны органов дыхания: часто — одышка при физическом усилии; нечасто — бронхоспазм; редко — ринит.

Со стороны органов чувств: редко — нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко — звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений.

Со стороны скелетно-мышечной системы: очень редко — артралгия.

Со стороны обмена веществ: нечасто — увеличение массы тела.

Со стороны крови: очень редко — тромбоцитопения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Метопролол является субстратом изофермента CYP2D6, в связи с чем препараты, ингибирующие изофермент CYP2D6 (хинидин, тербинафин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, целекоксиб, пропафенон и дифенгидрамин), могут влиять на плазменную концентрацию метопролола.

Следует избегать совместного применения препарата Эгилок® С со следующими ЛС

Производные барбитуровой кислоты: барбитураты (исследование

проводилось с пентобарбиталом) усиливают метаболизм метопролола вследствие индукции ферментов.
Пропафенон: при назначении пропафенона четырем пациентам, получавшим лечение метопрололом, отмечалось увеличение плазменной концентрации метопролола в 2–5 раз, при этом у двух пациентов отмечались побочные эффекты, характерные для метопролола. Вероятно, взаимодействие обусловлено ингибированием пропафеноном, подобно хинидину, метаболизма метопролола посредством изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450. Принимая во внимание тот факт, что пропафенон обладает свойствами бета-адреноблокатора, совместное назначение метопролола и пропафенона не рекомендуется.
Верапамил: комбинация бета-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол и пиндолол) и верапамила может вызывать брадикардию и приводить к снижению АД. Верапамил и бета-адреноблокаторы имеют взаимодополняющий ингибирующий эффект на AV проводимость и функцию синусного узла.
Комбинация препарата Эгилок® С со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы
Амиодарон: совместное применение амиодарона и метопролола может приводить к выраженной синусовой брадикардии. Принимая во внимание крайне длительный $T_{1/2}$ амиодарона (50 дней), следует учитывать возможное взаимодействие спустя продолжительное время после отмены амиодарона.
Антиаритмические средства I класса: антиаритмические средства I класса и бета-адреноблокаторы могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта, который может приводить к серьезным гемодинамическим побочным эффектам у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Также следует избегать подобной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусного узла и нарушением AV проводимости.
Взаимодействие описано на примере дизопирамида.
НПВС: НПВС ослабляют антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Данное взаимодействие документировано для индометацина. Вероятно, описанное взаимодействие не будет отмечаться при взаимодействии с сулиндаком. Отрицательное взаимодействие было отмечено в исследованиях с диклофенаком.
Дифенгидрамин: дифенгидрамин уменьшает метаболизм метопролола до α-гидроксиметопролола в 2,5 раза. Одновременно наблюдается усиление действия метопролола.
Дилтиазем: дилтиазем и бета-адреноблокаторы взаимно усиливают ингибирующий эффект на AV проводимость и функцию синусного узла. При комбинации метопролола с дилтиаземом отмечались случаи выраженной брадикардии.
Эпинефрин: сообщалось о 10 случаях выраженной артериальной гипертензии и брадикардии у пациентов, принимавших неселективные бета-адреноблокаторы (включая пиндолол и пропранолол) и получавших эпинефрин. Взаимодействие отмечено и в группе здоровых добровольцев. Предполагается, что подобные реакции могут наблюдаться и при применении эпинефрина совместно с местными анестетиками при случайном попадании в сосудистое русло. Предполагается, что этот риск гораздо ниже при применении кардиоселективных бета-адреноблокаторов.
Фенилпропаноламин: фенилпропаноламин (норэфедрин) в разовой дозе 50 мг может вызывать повышение дАД до патологических значений у здоровых добровольцев. Пропранолол в основном препятствует повышению АД, вызываемому фенилпро-

паноламином. Однако бета-адреноблокаторы могут вызывать реакции парадоксальной артериальной гипертензии у пациентов, получающих высокие дозы фенилпропаноламина. Сообщалось о нескольких случаях развития гипертонического криза на фоне приема фенилпропаноламина.

Хинидин: хинидин ингибирует метаболизм метопролола у особой группы пациентов с быстрым гидроксилированием (в Швеции примерно 90% населения), вызывая главным образом значительное увеличение плазменной концентрации метопролола и усиление бета-адреноблокады. Полагают, что подобное взаимодействие характерно и для других бета-адреноблокаторов, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2D6 цитохрома P450.

Клонидин: гипертензивные реакции при резкой отмене клонидина могут усиливаться при совместном приеме бета-адреноблокаторов. При совместном применении, в случае отмены клонидина, прекращение приема бета-адреноблокаторов следует начинать за несколько дней до отмены клонидина.

Рифампицин: рифампицин может усиливать метаболизм метопролола, уменьшая плазменную концентрацию метопролола.

Пациенты, одновременно принимающие метопролол и другие бета-адреноблокаторы (в лекарственной форме глазных капель) или ингибиторы МАО, должны находиться под тщательным наблюдением. На фоне приема бета-адреноблокаторов ингаляционные анестетики усиливают кардиодепрессивное действие. На фоне приема бета-адреноблокаторов пациентам, получающим гипогликемические средства для приема внутрь, может потребоваться коррекция дозы последних.

Плазменная концентрация метопролола может повышаться при приеме циметидина или гидралазина.

Сердечные гликозиды при совместном применении с бета-адреноблокаторами могут увеличивать время AV проводимости и вызывать брадикардию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при передозировке метопролола наиболее серьезными являются симптомы со стороны ССС, однако иногда, особенно у детей и подростков, могут преобладать симптомы со стороны ЦНС и подавление легочной функции, брадикардия, AV блокада I–III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабая периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок; угнетение функции легких, апноэ, а также повышенная утомляемость, нарушение сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезии, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен эзофагеальный спазм, гипогликемия (особенно у детей) или гипергликемия, гиперкалиемия; нарушение функции почек; транзиторный миастенический синдром; сопутствующий прием алкоголя, гипотензивных средств, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Первые признаки передозировки могут наблюдаться через 20 мин — 2 ч после приема препарата.

Лечение: назначение активированного угля, в случае необходимости — промывание желудка.

Атропин (0,25–0,5 мг в/в для взрослых, 10–20 мкг/кг для детей) должен быть назначен до промывания желудка (из-за риска стимулирования блуждающего нерва). При необходимости поддержание проходимости дыхательных путей (интубация) и адекватная вентиляция легких. Восполнение ОЦК и инфузии глюкозы. Контроль ЭКГ. Атропин 1–2 мг в/в, при необходимости повторяют введение (особенно в случае вагусных

симптомов). В случае (подавления) депрессии миокарда показано инфузионное введение добутамина или допамина. Можно также применять глюкагон 50–150 мкг/кг в/в с интервалом в 1 мин. В некоторых случаях может быть эффективно добавление к терапии эпинефрина (адреналина). При аритмии и обширном желудочковом (QRS) комплексе инфузионно вводят 0,9% раствор натрия хлорида или натрия гидрокарбоната. Возможна постановка искусственного водителя ритма. При остановке сердца вследствие передозировки могут понадобиться реанимационные мероприятия в течение нескольких часов. Для купирования бронхоспазма может применяться тербуталин (инъекционно или с помощью ингаляций). Проводится симптоматическое лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, не следует вводить в/в БМКК типа верапамила.

Пациентам с обструктивной болезнью легких не рекомендуется назначать бета-адреноблокаторы. В случае плохой переносимости других гипотензивных средств или их неэффективности можно назначать метопролол, поскольку он является селективным препаратом. Необходимо назначать минимально эффективную дозу, при необходимости возможно назначение бета$_2$-адреномиметика.

Не рекомендуется назначать неселективные бета-адреноблокаторы пациентам со стенокардией Принцметала. Данной группе пациентов селективные бета-адреноблокаторы следует назначать с осторожностью.

При применении бета$_1$-адреноблокаторов риск их влияния на углеводный обмен или возможность маскирования симптомов гипогликемии значительно меньше, чем при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

У больных с ХСН в стадии декомпенсации необходимо добиться стадии компенсации как до, так и во время лечения препаратом Эгилок® С.

Очень редко у пациентов с нарушением AV проводимости может наступать ухудшение (возможный исход — AV блокада). Если на фоне лечения развилась брадикардия, дозу препарата Эгилок® С необходимо уменьшить или следует постепенно отменить препарат.

Метопролол может ухудшать симптомы нарушения периферического кровообращения в основном вследствие снижения АД.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, при метаболическом ацидозе, совместном назначении с сердечными гликозидами.

У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, анафилактический шок протекает в более тяжелой форме. Применение адреналина в терапевтических дозах не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта на фоне приема метопролола. Пациентам с феохромоцитомой, параллельно с препаратом Эгилок® С, следует назначать альфа-адреноблокатор.

В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает Эгилок® С. Пациентам, которым предстоит хирургическое вмешательство, прекращать лечение бета-адреноблокаторами не рекомендуется.

Данные клинических исследований по эффективности и безопасности у пациентов с тяжелой стабильной сердечной недостаточностью (IV класс по классификации NYHA) ограничены.

Пациенты с симптомами сердечной недостаточности в сочетании с

острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией исключались из исследований, на основании которых определялись показания к назначению. Эффективность и безопасность препарата для данной группы пациентов не описана. Применение при сердечной недостаточности в стадии декомпенсации противопоказано.

Резкая отмена бета-адреноблокатора может привести к усилению симптомов ХСН и повышению риска инфаркта миокарда и внезапной смерти, особенно у пациентов группы высокого риска, в связи с чем ее следует избегать. При необходимости отмены препарата ее следует проводить постепенно, в течение по крайней мере 2 нед, с двукратным снижением дозы препарата на каждом этапе, до достижения конечной дозы 12,5 мг (1/2 табл. по 25 мг), которую следует принимать как минимум 4 дня до полной отмены препарата. При появлении симптомов рекомендуется более медленный режим отмены препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, из за риска развития головокружения и повышенной утомляемости при применении препарата Эгилок® С.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг.* По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ//алюминиевой фольги. 3 или 10 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭГИТРОМБ® (EGITROMB®)

Клопидогрел** 248*

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

активное вещество:

клопидогрела гидросульфат . . . . . 97,86 мг (эквивалентно 75 мг клопидогрела)

вспомогательные вещества: целлюлоза кремниевая микрокристаллическая (МКЦ — 194,236 мг, кремния диоксид коллоидный безводный — 3,964 мг) — 198,2 мг; гипролоза (с низкой степенью замещения (L-HPC B1) — 12 мг; касторовое масло гидрогенизированное — 12 мг

оболочка пленочная: Opadry белый Y-I-7000 (гипромеллоза — 6,25 мг, титана диоксид — 3,125 мг, макрогол 400 — 0,625 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «E 181» — на одной стороне, без или почти без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиагрегантное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антиагрегантное средство. Специфический и активный ингибитор агрегации тромбоцитов. Избирательно уменьшает связывание АДФ с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов GPIIb/IIIa под действием АДФ, ослабляя таким образом агрегацию тромбоцитов.

Уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, не влияет на активность ФДЭ. Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов,

табл. п.п.о. 75 мг, бл. 7, пач. картон. 4
Эгитромб

которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней).

Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) развивается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 50–100 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней).

При наличии атеросклеротического поражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза независимо от локализации сосудистого процесса (цереброваскулярные, кардиоваскулярные или периферические поражения).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Клопидогрел быстро всасывается после неоднократного приема по 75 мг в день. Биодоступность — высокая. Однако концентрация исходного вещества в плазме низкая и уже через 2 ч не достигает предела измерения (0,025 мкг/л). Связь с белками плазмы — 94–98%. Метаболизируется в печени. Основной метаболит — неактивное производное карбоксиловой кислоты, T_{max} которого после повторных пероральных доз 75 мг равно 1 ч (C_{max} — около 3 мг/л).

Выводится почками — 50% и через кишечник с каловыми массами — 46% (в течение 120 ч после введения).

$T_{1/2}$ основного метаболита после разового и повторного приема — 8 ч.

Концентрации выделяемых почками метаболитов — 50%.

Концентрация основного метаболита в плазме после приема 75 мг/сут ниже у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (Cl креатинина — 5–15 мл/мин) по сравнению с пациентами с заболеваниями почек средней тяжести (Cl креатинина — 30–60 мл/мин) и здоровыми лицами.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 мес) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;
- профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов при остром коронарном синдроме в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК): с подъемом сегмента ST при возможности проведения тромболитической терапии; без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q), в т.ч. у больных, подвергающихся стентированию при чрескожном коронарном вмешательстве;
- профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий. У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих по крайней мере

один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечений (в комбинации с АСК).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному или любому вспомогательному компоненту препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- активное кровотечение (в т.ч. кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние);
- беременность и период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны).

С осторожностью: умеренная печеночная недостаточность; хроническая почечная недостаточность; патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, операции); одновременный прием АСК, НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), варфарина, гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa; низкая активность изофермента CYP2C19 (т.к. у таких пациентов при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме обычно рекомендуемых доз клопидогрела при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Из-за отсутствия клинических данных по применению препарата у беременных не следует назначать клопидогрел во время беременности.

Сведений о выделении в грудное молоко у человека нет, поэтому применение препарата в период лактации противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослым и пожилым пациентам Эгитромб® следует принимать по 75 мг 1 раз в день.

Лечение следует начинать в сроки от нескольких до 35 дней у больных после инфаркта миокарда и от 7 дней до 6 мес — у больных после ишемического инсульта.

При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) прием препарата Эгитромб® следует начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать прием по 75 мг 1 раз в день в сочетании с АСК (в дозе 75–325 мг/сут). Поскольку более высокие дозы АСК связаны с повышенным риском кровотечения, рекомендуется назначать ее в дозах не выше 100 мг. Данные клинических испытаний свидетельствуют о возможности применения препарата Эгитромб® до 12 мес, а максимальный эффект терапии отмечается к 3-му мес.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Эгитромб® следует принимать по 75 мг 1 раз в день; лечение начать с нагрузочной дозы и сочетать с приемом АСК и тромболитиков или без них. Эффективность терапии более 4 нед не изучалась.

Фибрилляция предсердий. Эгитромб® следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с препаратом Эгитромб® надо начинать и затем продолжать прием АСК (75–100 мг/сут).

Пропуск приема очередной дозы. Если прошло менее 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропу-

щенную дозу препарата, а затем следующие дозы принимать в обычное время. Если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

Особые группы пациентов

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19. Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз (600 мг — нагрузочная доза, затем — 150 мг 1 раз в сутки ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Пациенты пожилого возраста. Не требуется коррекция дозы для пациентов пожилого возраста.

Дети. Отсутствует опыт применения препарата у детей.

Пациенты с нарушением функции почек. Опыт применения у пациентов с нарушением функции почек ограничен.

Пациенты с нарушением функции печени. Опыт применения у пациентов с заболеваниями печени средней степени тяжести (у которых могут быть проявления геморрогического диатеза) ограничен.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Кровотечение — наиболее частая реакция, чаще всего она встречается на протяжении первого месяца приема препарата. Случаи сильного кровотечения зарегистрированы у пациентов, принимающих клопидогрел одновременно с АСК или клопидогрел с АСК и гепарином (см. «Особые указания»).

Частота побочных эффектов определена следующим образом: часто — >1/100–<1/10; нечасто — >1/1000–<1/100; редко — >1/10000–<1/1000; очень редко — <1/10000. В пределах каждого класса частот нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Со стороны ЦНС: нечасто — головная боль, головокружение и парестезия; редко — системное головокружение; очень редко — спутанность сознания, галлюцинации, расстройства вкусовых ощущений.

Со стороны ЖКТ: часто — желудочно-кишечные кровотечения, диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто — геморрагический инсульт, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, тошнота, рвота, запор, вздутие кишечника; очень редко — панкреатит, колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный), стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит.

Со стороны ССС и системы кроветворения: часто — гематома; нечасто — увеличение времени кровотечения и снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения), лейкопения, нейтропения и эозинофилия; очень редко — васкулит, гипотензия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (1/200000 пациентов, принимающих препарат — см. «Особые указания»), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $\leq 30 \cdot 10^9$/л), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия/панцитопения, анемия.

Со стороны кожных покровов: нечасто — аллергические реакции (кожная сыпь), кожный зуд; очень редко — ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема,

синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), эритематозная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай.

Со стороны органов дыхания: очень редко — бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Прочие: очень редко — артралгия, артрит, миалгия, анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь, повышение температуры, нарушения функциональных проб печени, повышение уровня креатинина крови, гломерулонефрит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает антиагрегантный эффект АСК, гепарина, тромболитиков, непрямых антикоагулянтов, НПВП (в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2), повышает риск развития кровотечений из ЖКТ, поэтому одновременное применение этих средств требует осторожности.

Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут иметь риск усиленного кровотечения при травме или хирургическом вмешательстве в случае одновременного приема ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

Одновременное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется, т.к. оно может усилить кровотечение (см. также «Особые указания»).

Не обнаружено клинически значимых ФДВ в случаях одновременного применения клопидогрела с атенололом, нифедипином или сочетанием атенолола с нифедипином. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении фенобарбитала, циметидина или эстрогенов.

Фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась при одновременном введении клопидогрела. Антацидные препараты не влияют на всасывание клопидогрела.

Исследование печеночных микросом человека показало, что метаболит клопидогрела, относящийся к карбоновым кислотам, может подавлять активность изофермента CYP2C9. Это может повысить концентрации в плазме крови таких препаратов, как фенитоин, толбутамид и НПВП, которые метаболизируются при помощи изофермента CYP2C9. Фенитоин и толбутамид можно безопасно применять совместно с клопидогрелом.

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов,ингибирующих эту систему, может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (например омепразол). Если ингибиторы протоновой помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует назначать ингибитор протоновой помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* передозировка клопидогрела может удлинить время кровотечения и привести к осложнениям, связанным с кровотечением.

Лечение: при обнаружении кровотечения следует назначить соответствующее лечение. При необходимости быстрого сокращения удлиненного времени кровотечения переливание тромбоцитов может устранить эффекты клопидогрела. Не обнаружено антидотов фармакологической активности клопидогрела.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.

Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов с риском усиленного кровотечения при травме, хирургическом вмешательстве, у пациентов, имеющих повреждения, предрасполагающие к кровотечению (особенно желудочно-кишечные и внутриглазные), а также у пациентов, получающих АСК, НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. За пациентами необходимо тщательно наблюдать для выявления любых признаков кровотечения, в т.ч. скрытого, особенно на протяжении первых недель применения препарата и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургических операций. Одновременное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется, т.к. оно может усилить кровотечение. В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.

Больных следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения клопидогрела (в сочетании с АСК или без нее) кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства, и до приема любого нового препарата.

После приема клопидогрела ТТП обнаруживалась очень редко, иногда после кратковременного применения. Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, нарушением функции почек или лихорадкой. ТТП — потенциально смертельное состояние, требующее немедленного лечения, в т.ч. с применением плазмафереза.

Из-за отсутствия данных клопидогрел нельзя рекомендовать при острых (менее 7 дней) ишемических инсультах.

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому этим больным клопидогрел следует назначать с осторожностью.

При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза, опыт применения препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Клопидогрел не влияет или незначительно влияет на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.* По 7 табл. в блистере из комбинированной пленки *«cold»* (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)/алюминиевая фольга). По 2 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭГОЛАНЗА® (EGOLANZA®)

Оланзапин*..... 388

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой..... ..1 табл.

активное вещество:

оланзапина дигидрохлорида тригидрат ....7,03 мг 14,06 мг

(эквивалентно 5 мг, 10 мг оланзапина соответственно)

вспомогательные вещества

ядро: МКЦ – 40,99/81,97 мг; лактозы моногидрат — 40,98/81,97

табл. п.п.о. 10 мг, бл. 7, пач. картон. 4
ЭГОЛАНЗА

мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 5/10 мг; кросповидон — 5/10 мг; магния стеарат — 1/2 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 1,4/2,4 мг; краситель хинолиновый желтый — 0,014/0,023 мг; *Opadry Y-1-7000* белый — 2,79/4,68 мг: гипромеллоза — 62,5%; титана диоксид — 31,25%; макрогол 400 — 6,25%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 5 мг:* продолговатые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, без или почти без запаха, с риской на одной стороне и гравировкой «Е 402» — на другой.

Таблетки, 10 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, без или почти без запаха, с гравировкой «Е 404» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антипсихотическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем.

Обладает сродством с серотониновыми (5-$HT_{2A/C}$, 5-HT_3, 5-HT_6), дофаминовыми (D_1, D_2, D_3, D_4, D_5), мускариновыми ($M_{1–5}$), адренергическими (альфа$_1$) и гистаминовыми (H_1) рецепторами.

Выявлен антагонизм к серотониновым (5-НТ), дофаминовым и холинергическим рецепторам. Обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых 5-HT_2-рецепторов, в сравнении с дофаминовыми D_2-рецепторами.

Селективно снижает возбудимость мезолимбических (А10) дофаминергических нейронов, оказывает незначительное действие на стриарные (А9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Снижает условный защитный рефлекс в более низких дозах, чем дозы, вызывающие каталепсию. Усиливает противотревожный эффект при проведении анксиолитического теста. Достоверно снижает продуктивную (в т.ч. бред, галлюцинации) и негативную симптоматику.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Оланзапин хорошо всасывается после приема внутрь. C_{max} после перорального приема достигается через 5–8 ч. Пища не влияет на всасывание препарата.

При приеме в диапазоне доз 1–20 мг концентрация в плазме изменяется линейно, пропорционально дозе.

При концентрации в плазме 7–1000 нг/мл связь с белками — 93%; в основном с альбумином и альфа$_1$-кислым гликопротеином.

Метаболизируется в печени путем конъюгации и окисления. Основной циркулирующий метаболит — 10-N-глюкуронид, не проникает через ГЭБ. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 цитохрома Р450 участвуют в образовании N-дезметил- и

2-гидроксиметилметаболитов оланзапина.
Основная фармакологическая активность препарата обусловлена оланзапином, активность его метаболитов выражена менее значительно.
Выводится почками – 57% (в основном в виде метаболитов). У здоровых добровольцев после приема внутрь $T_{1/2}$ оланзапина составляет 33 ч (21–54 ч), а средний плазменный клиренс – 26 л/ч (12–47 л/ч). $T_{1/2}$ оланзапина может меняться в зависимости от возраста и пола, а также статуса курения: некурящие (клиренс – 18,6 л/ч, $T_{1/2}$ – 38,6 ч), курящие (клиренс – 27,7 л/ч, $T_{1/2}$ – 30,4 ч), женщины (клиренс – 18,9 л/ч, $T_{1/2}$ – 36,7 ч), мужчины (клиренс – 27,3 л/ч, $T_{1/2}$ – 32,3 ч), пациенты 65 лет и старше (клиренс – 17,5 л/ч, $T_{1/2}$ – 51,8 ч), пациенты до 65 лет (клиренс – 18,2 л/ч, $T_{1/2}$ – 33,8 ч).
Степень изменений $T_{1/2}$ и плазменного клиренса под влиянием каждого из указанных факторов значительно уступает степени индивидуальных различий этих показателей. Достоверных различий между средними значениями $T_{1/2}$ и плазменного клиренса оланзапина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и у лиц с нормальной функцией почек не установлено.

ПОКАЗАНИЯ

- шизофрения (обострение, поддерживающая и длительная противорецидивная терапия);
- биполярное аффективное расстройство (монотерапия или в комбинации с препаратами Li^+ или вальпроевой кислотой): острые маниакальные или смешанные эпизоды с/без психотических проявлений и с/без быстрой сменой фаз;
- рецидив биполярного расстройства и профилактика рецидивов биполярного расстройства (при эффективности препарата при лечении маниакальной фазы).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из компонентов препарата;
- закрытоугольная глаукома;
- психозы и/или нарушения поведения, связанные с деменцией;
- период лактации;
- детский возраст (до 18 лет из-за недостаточности клинических данных);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью: печеночная недостаточность; почечная недостаточность; гиперплазия предстательной железы; эпилепсия; судорожный синдром в анамнезе; миелосупрессия (в т.ч. лейкопения, нейтропения); миелопролиферативные заболевания; гиперэозинофильный синдром; паралитическая кишечная непроходимость; беременность; кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания или другие состояния, предрасполагающие к артериальной гипотензии; врожденное увеличение интервала QT на ЭКГ (увеличение корригированного интервала QT (QTc) на ЭКГ) или при наличии условий, потенциально способных вызвать увеличение интервала QT (например одновременное назначение препаратов, удлиняющих интервал QT, застойная сердечная недостаточность, гипокалиемия, гипомагниемия); пожилой возраст, а также одновременный прием других ЛС центрального действия; иммобилизация.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Строго контролируемых клинических исследований безопасности применения оланзапина при беременности не проводилось. Применение возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для

матери значительно превышает потенциальный риск для плода.

Оланзапин может выделяться с грудным молоком. Не рекомендуется кормление грудью на фоне терапии препаратом Эголанза®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* вне зависимости от приема пищи, однократно — 5–20 мг/сут.

При шизофрении у взрослых рекомендуемая начальная доза — 10 мг/сут.

При острой мании, связанной с биполярными расстройствами, у взрослых — 15 мг/сут (1 раз) в качестве монотерапии или 10 мг/сут (1 раз) в комбинации с препаратами Li^+ или вальпроевой кислотой (поддерживающая терапия в той же дозе).

Профилактика рецидивов биполярного расстройства: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в день. Пациентам, ранее получавшим оланзапин для лечения маниакального эпизода, следует продолжать лечение в той же дозе для профилактики рецидива. При наличии нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода прием оланзапина следует продолжать (при необходимости уточняя дозу); при наличии клинических показаний следует дополнительно назначить препараты для устранения расстройств настроения.

При лечении шизофрении, маниакального эпизода, а также для профилактики рецидивов биполярного расстройства, суточную дозу можно впоследствии корректировать в пределах от 5 до 20 мг с учетом клинического состояния конкретного пациента. Коррекция дозы сверх значения, рекомендованного в качестве начальной дозы, рекомендуется только после тщательного клинического анализа, и должна, как правило, проводиться с интервалами не менее 24 ч.

Перед прекращением приема оланзапина следует постепенно снижать дозу.

Максимальная суточная доза оланзапина 20 мг.

Пожилые пациенты

Более низкая начальная доза (5 мг в день) не обязательна для всех пациентов, но возможна для пациентов в возрасте 65 лет и старше при наличии клинических показаний.

Нарушение функции почек и/или печени

Для таких пациентов может потребоваться снижение начальной дозы (до 5 мг в сутки). При умеренной печеночной недостаточности (цирроз, класс А или В по Чайлд-Пью) следует назначать начальную дозу 5 мг и повышать ее с осторожностью.

Пол

Женщинам следует назначать препарат в тех же дозах, что и мужчинам.

Курильщики

Курильщикам следует назначать препарат в тех же дозах, что и некурящим пациентам.

При наличии более чем одного фактора, способного вызвать замедление метаболизма (женский пол, пожилой возраст, некурящие пациенты), следует рассмотреть необходимость снижения начальной дозы до 5 мг/сут. При необходимости возможно дальнейшее увеличение дозы с осторожностью.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме препарата, приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (>1/10); часто (>1/100 и <1/10); нечасто (>1/1000 и <1/100); редко (>1/10000 и <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Со стороны нервной системы: очень часто — сонливость; часто — головокружение, акатизия, паркинсонизм, астения, дискинезия; редко — судорожный синдром (чаще на фоне судорожного синдрома в анамнезе); очень редко — дистония (включая окулогирный криз) и поздняя дис-

кинезия. Очень редко может развиться злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Клиническими проявлениями ЗНС являются повышение температуры, ригидность мышц, изменение психического состояния, нестабильность вегетативных функций (непостоянные уровни ЧСС и АД, тахикардия, потливость, сердечная аритмия). Дополнительными признаками могут быть повышение уровней КФК, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При развитии у пациента симптомов и признаков ЗНС или появлении необъяснимой лихорадки без дополнительных клинических проявлений ЗНС следует отменить все антипсихотические средства, в т.ч. оланзапин.

При резкой отмене препарата очень редко отмечены такие симптомы, как повышенное потоотделение, бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота.

Со стороны ССС: часто — артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая); нечасто — брадикардия с коллапсом или без; очень редко — увеличение интервала QTc на ЭКГ, желудочковая тахикардия/фибрилляция и внезапная смерть; очень редко — тромбоэмболия (включая эмболию легочных артерий и тромбоз глубоких вен).

Со стороны обмена веществ: очень часто — увеличение массы тела; часто — повышение аппетита, гипертриглицеридемия; очень редко — гипергликемия и/или декомпенсация сахарного диабета, иногда проявляющаяся кетоацидозом или комой, включая летальный исход; гиперхолестеринемия, гипотермия.

Со стороны пищеварительной системы: часто — транзиторное, бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), особенно в начале терапии, транзиторные антихолинергические эффекты, в т.ч. запор и сухость слизистой оболочки полости рта; редко — гепатит (в т.ч. гепатоклеточное, холестатическое или смешанное поражение печени); очень редко — панкреатит.

Со стороны органов кроветворения: часто — эозинофилия; редко — лейкопения; очень редко — тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — рабдомиолиз.

Со стороны мочеполовой системы: очень редко — задержка мочи, приапизм.

Со стороны кожных покровов: редко — кожная сыпь; нечасто — реакции фотосенсибилизации; очень редко — алопеция.

Аллергические реакции: редко — кожная сыпь; очень редко — анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, кожный зуд или крапивница.

Прочие: часто — астения, периферические отеки; очень редко — синдром отмены.

Лабораторные показатели: очень часто — гиперпролактинемия, но клинические проявления (например гинекомастия, галакторея и увеличение молочных желез) — редко. У большинства пациентов уровень пролактина спонтанно возвращался к норме без отмены терапии. Редко — транзиторное, асимптоматическое повышение активности АЛТ, АСТ; нечасто — повышение активности КФК; очень редко — повышение активности ЩФ и общего билирубина. В единичных случаях наблюдалось повышение концентрации в плазме крови глюкозы, триглицеридов, холестерина, асимптоматическая эозинофилия.

В исследованиях у пожилых пациентов с деменцией зарегистрирована большая частота смертей и цереброваскулярных нарушений (инсульт, транзиторные ишемические атаки). Очень частыми у этой категории пациентов были нарушения

походки и падения. Также часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

Среди пациентов с лекарственными (на фоне приема агонистов дофамина) психозами на фоне болезни Паркинсона часто регистрировались ухудшение паркинсонической симптоматики и развитие галлюцинаций.

Есть данные о развитии нейтропении (4,1%) на фоне комбинированной терапии с вальпроевой кислотой у пациентов с биполярной манией. Одновременная терапия с вальпроевой кислотой или литием способствует увеличению частоты (более 10%) тремора, сухости слизистой оболочки полости рта, повышения аппетита или увеличения массы тела. Также регистрировались нарушения речи (от 1 до 10%).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Индукторы или ингибиторы изофермента CYP1A2 могут изменять метаболизм оланзапина.

Индукторы изофермента CYP1A2: клиренс оланзапина повышается у курящих пациентов и при одновременном применении карбамазепина, что приводит к снижению концентрации оланзапина в плазме крови. Может потребоваться повышение дозы препарата.

Ингибиторы изофермента CYP1A2: флувоксамин значительно подавляет метаболизм оланзапина. Снижая клиренс оланзапина, повышает C_{max} оланзапина у некурящих женщин на 54 и на 77% — у курящих мужчин, AUC — на 52 и 108% соответственно, поэтому у пациентов, принимающих флувоксамин или любой другой ингибитор изофермента CYP1A2 (например ципрофлоксацин), следует рассмотреть возможность применения более низкой начальной дозы оланзапина.

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина на 50–60% и его следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор CYP2D6), а также однократный прием антацидных препаратов (алюминия или магния) или циметидина не оказывали значительное влияние на фармакокинетику оланзапина.

Этанол не влиял на фармакокинетику оланзапина в равновесном состоянии, однако прием этанола совместно с оланзапином может сопровождаться усилением фармакологических эффектов оланзапина (седативное действие).

Оланзапин незначительно подавляет процесс образования глюкуронида вальпроевой кислоты (основной путь метаболизма). Вальпроевая кислота незначительно влияет на метаболизм оланзапина. Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между оланзапином и вальпроевой кислотой маловероятно.

Необходима осторожность при применении оланзапина с препаратами, удлиняющими интервал QTc (в т.ч. амитриптилин, хлорпромазин, дроперидол, тиоридазин, пимозид, хинидин, прокаинамид, соталол, эфедрин, адреналин, тербуталин, эритромицин, триметоприм/сульфаметоксазол, кетоконазол, флуконазол), нарушающими электролитный баланс или тормозящими метаболизм оланзапина в печени.

Одновременное применение оланзапина и антипаркинсонических препаратов у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется.

Оланзапин проявляет антагонизм в отношении дофамина и, теоретически, может подавлять действие леводопы и агонистов дофамина.

Оланзапин не подавляет основные изоферменты CYP450 *in vitro* (например 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4), клинически значимое взаимодействие

маловероятно. Не обнаружено подавление метаболизма следующих активных веществ: трициклических антидепрессантов (представляющие в основном путь CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) или диазепама (CYP3A4 и 2C19).

Не выявлено взаимодействие при одновременном применении с литием или бипериденом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тахикардия, возбуждение/агрессивность, расстройство артикуляции, экстрапирамидные нарушения, угнетение сознания различной степени тяжести (от седативного эффекта до комы), делирий, судороги, ЗНС, угнетение дыхания, аспирация, повышение или снижение АД, аритмии, остановка сердца и дыхания.

Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза с благоприятным исходом (выживание) — 1500 мг.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическое лечение, поддержание функции дыхания.

Не следует применять симпатомиметики (в т.ч. норадреналин, допамин), которые являются агонистами бета-адренорецепторов (стимуляция этих рецепторов может усугублять снижение АД). Тщательное медицинское наблюдение и мониторирование следует продолжать до выздоровления пациента.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время приема антипсихотических препаратов улучшение клинического состояния пациентов может произойти в течение нескольких дней или недель. На протяжении этого периода пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

Психоз и/или нарушения поведения, связанные с деменцией

Оланзапин не разрешен к применению для лечения психоза и/или нарушений поведения, связанных с деменцией, и этот препарат не рекомендуется применять у таких пациентов из-за повышенной смертности и риска нарушения мозгового кровообращения.

При приеме оланзапина у пожилых пациентов с психозом на фоне деменции отмечались цереброваскулярные нарушения (инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая летальные исходы. Данные пациенты имели предшествующие факторы риска (цереброваскулярные нарушения (в анамнезе), транзиторные ишемические атаки, артериальную гипертензию, курение), а также сопутствующие заболевания и/или прием ЛС, по времени связанные с цереброваскулярными нарушениями.

Применение оланзапина не рекомендуется для лечения психозов, связанных с приемом агонистов дофамина, у пациентов с болезнью Паркинсона.

ЗНС

При лечении нейролептиками (в т.ч. оланзапином) может развиться ЗНС. Клиническими проявлениями ЗНС являются повышение температуры, ригидность мышц, изменение психического состояния, нестабильность вегетативных функций (непостоянные уровни ЧСС и АД, тахикардия, потливость, сердечная аритмия). Дополнительными признаками могут быть повышение уровней КФК, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При развитии у пациента симптомов и признаков ЗНС или появлении необъяснимой лихорадки без дополнительных клинических проявлений ЗНС следует отменить все антипсихотические средства, в т.ч. оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Отмечается более высокая распространенность сахарного диабета у пациентов с шизофренией. Очень редко

отмечались случаи гипергликемии, развития сахарного диабета или обострения ранее существовавшего сахарного диабета, кетоацидоза и диабетической комы. Не установлена причинная взаимосвязь между антипсихотическими ЛС и этими состояниями. Рекомендуется клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом или факторами риска его развития.

Изменения уровня липидов

При изменении уровней липидов на фоне приема оланзапина следует назначать соответствующее лечение, особенно у пациентов с дислипидемией или факторами риска развития нарушений жирового обмена.

Антихолинергическая активность

Несмотря на то что оланзапин *in vitro* имеет антихолинергическую активность, вследствие ограниченности клинического опыта применения у пациентов с сопутствующими заболеваниями, рекомендуется осторожность при его назначении пациентам с гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и другими аналогичными состояниями.

Функция печени

Особая осторожность необходима при повышении активности печеночных трансаминаз, АЛТ и/или АСТ у пациентов с печеночной недостаточностью или получающих лечение потенциально гепатотоксичными ЛС. Требуется наблюдение за пациентами и, при необходимости, снижение дозы. При выявлении гепатита (в т.ч. гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного поражения печени) прием оланзапина следует прекратить.

Нейтропения

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов со снижением числа лейкоцитов, в т.ч. нейтрофилов; с признаками угнетения или токсического нарушения функции костного мозга под воздействием ЛС (в анамнезе); с угнетением функции костного мозга, обусловленного сопутствующим заболеванием, радио- или химиотерапией (в анамнезе); с гиперэозинофилией или миелопролиферативным заболеванием. Нейтропения часто наблюдается при сочетанном применении оланзапина и вальпроата.

Применение оланзапина у больных с клозапинзависимой нейтропенией или агранулоцитозом (в анамнезе) не сопровождалось рецидивами указанных нарушений.

Прекращение приема препарата

При резком прекращении приема оланзапина в очень редких случаях (<0,01%) были зарегистрированы острые симптомы, например бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота.

Интервал QT

Как и в случае применения других антипсихотических препаратов, во время курса лечения оланзапином следует соблюдать осторожность, если он назначается одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTc, особенно у пожилых пациентов, пациентов с синдромом врожденного удлинения QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией, гипомагниемией или удлинением QT в семейном анамнезе.

Следует избегать одновременного применения других нейролептиков или ЛС, также удлиняющих интервал QT или вызывающих гипокалиемию.

Тромбоэмболия

Совпадение во времени приема оланзапина и развития тромбоэмболии вен зарегистрировано в редких случаях (менее 0,01%). Причинная связь между симптомами тромбоэмболии вен и приемом оланзапина не установлена. Однако поскольку больные шизофренией часто имеют приобретенные факторы риска тромбоэмболии вен, следует выявлять все возможные факторы риска тромбоэмбо-

лии вен, например неподвижность пациентов, и принимать профилактические меры.

Судорожные припадки

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе судорожные припадки или подвергающихся воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности. Судорожные припадки у пациентов, получающих оланзапин, наблюдаются редко. В большинстве этих случаев зарегистрированы судорожные припадки в анамнезе или факторы риска судорожных припадков.

Поздняя дискинезия

При развитии признаков поздней дискинезии рекомендуется снижение дозы или отмена оланзапина. Симптомы поздней дискинезии могут нарастать или манифестировать после отмены препарата.

Ортостатическая гипотензия

В клинических испытаниях оланзапина ортостатическая гипотензия нечасто наблюдалась у пожилых пациентов. Как и в случае приема других антипсихотических препаратов, рекомендуется периодически измерять АД пациентам старше 65 лет.

Применение в педиатрии

Оланзапин не рекомендуется применять при лечении детей и подростков. Исследования, проведенные у пациентов в возрасте 13–17 лет, выявили различные нежелательные реакции, в т.ч. увеличение массы тела, изменение параметров метаболизма и повышение уровня пролактина. Долгосрочные исходы этих явлений не были изучены и остаются неизвестными.

Лактоза

Этот препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактазы саами или глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими препаратами центрального действия и этанолом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения 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, 5 мг, 10 мг.* По 7 табл. в блистере из комбинированной пленки «cold» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевой фольги. 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭЛИКВИС® (ELIQUIS®)

Апиксабан* *61*

Пфайзер ООО

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.

активное вещество:

апиксабан ..... 2,5 мг
5 мг

вспомогательные вещества: лактоза — 50,25/100,5 мг; МКЦ — 41/82 мг; кроскармеллоза натрия — 4/8 мг; натрия лаурилсульфат — 1/2 мг; магния стеарат — 1,25/2,5 мг

оболочка пленочная: Opadry II желтый/розовый (гипромеллоза 15 cps — 1,48/2,96 мг, лактозы моногидрат — 1,24/2,48 мг, титана диоксид — 0,8/1,87 мг, триацетин — 0,32/0,64 мг, краситель железа оксид желтый — 0,16/- мг, краситель железа оксид красный — -/0,046 мг) — 4/8 мг

Э

табл. п.п.о. 5 мг,
бл. ПВХ/ПВДХ 10, пач. картон. 6
Эликвис®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 2,5 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «893» на одной стороне и «$2\frac{1}{2}$» на другой стороне.

Таблетки, 5 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «894» на одной стороне и «5» на другой стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антитромботическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется ПВ, АЧТВ и происходит увеличение МНО.

Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении C_{max} апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

В таблице показаны предполагаемые C_{ss} и анти-FXa активность при применении препарата апиксабан по каждому из показаний. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6. У пациентов, получающих апиксабан по поводу профилактики инсульта и системной тромбоэмболии

при неклапанной фибрилляции предсердий, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, получающих апиксабан по поводу лечения тромбоза глубоких вен и профилактики рецидивов тромбозов глубоких вен — менее 2,2.

Таблица

Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)

Дозировка	Апиксабан C_{max}	Апиксабан C_{min}	Anti-Xa Активность апиксабана Max	Anti-Xa Активность апиксабана Min
Медиана [5th, 95th Персентиль]				
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг 2 раза в день	77 (41, 146)	51 (23, 109)	1,3 (0,67, 2,4)	0,84 (0,37, 1,8)
Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий				
2,5 мг 2 раза в день*	123 (69, 221)	79 (34, 162)	1,8 (1,0, 3,3)	1,2 (0,51, 2,4)
5 мг 2 раза в день	171 (91, 321)	103 (41, 230)	2,6 (1,4, 4,8)	1,5 (0,61, 3,4)
Лечение тромбоэмболии				
2,5 мг 2 раза в день	67 (30, 153)	32 (11, 90)	1,1 (0,47, 2,4)	0,51 (0,17, 1,4)
5 мг 2 раза в день	132 (59, 302)	63 (22, 177)	2,1 (0,93, 4,8)	1 (0,35, 2,8)
10 мг 2 раза в день	251 (111, 572)	120 (41, 335)	4 (1,8, 9,1)	1,9 (0,65, 5,3)

* Корректировка дозы согласно критериям снижения дозы в исследовании *ARISTOTLE*.

На фоне терапии апиксабаном не требуется проведения рутинного мониторинга его антикоагуляционного эффекта, однако выполнение калиброванного количественного теста анти-FXa активности может быть полезным в ситуациях, когда информация о наличии апиксабана в крови может быть полезна для принятия решения о продолжении терапии. В сравнении с варфарином на фоне применения апиксабана отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг.

Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} достигается в течение 3–4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей AUC или C_{max} апиксабана.

Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности.

Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют ≈20 и ≈30% соответственно).

Распределение. Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%, V_{ss} — приблизительно 21 л.

Метаболизм и выведение. Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения — через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса.

Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3,3 л/ч, $T_{1/2}$ — около 12 ч. О-деметилирование и

гидроксилирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени — изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы *(BCRP)*.

Нарушение функции почек. Нарушение функции почек не оказывает влияния на C_{max} апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям Cl креатинина. У лиц с нарушением функции почек легкой (Cl креатинина — от 51 до 80 мл/мин), средней (Cl креатинина — от 30 до 50 мл/мин) и тяжелой степени (Cl креатинина — от 15 до 29 мл/мин), значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16, 29 и 44% соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения клиренса креатинина. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью.

Исследования апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.

Нарушение функции печени. Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились.

Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по классификации Чайлд-Пью соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Изменения анти-FXa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

Применение у пациентов пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше.

Пол. Экспозиция апиксабана у женщин была на 18% выше, чем у мужчин.

Раса и этническое происхождение. Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках программы клинических исследований апиксабана, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований I фазы.

Масса тела. У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация апиксабана в плазме крови была приблизительно на 30% ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30% выше.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики. Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в

т.ч. анти-FXa активности, МНО, ПВ, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0,5 до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или с искусственными клапанами сердца;
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- клинически значимое кровотечение;
- при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови; обострениях язвенной болезни ЖКТ; бактериальном эндокардите; тромбоцитопении; тромбоцитопатиях; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавно перенесенном оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии;
- тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений;
- нарушение функции почек с Cl креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе;
- одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, такими как любые антикоагулянтные препараты, нефракционированные гепарины, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. «Взаимодействие»);
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность (данные о применении препарата отсутствуют);
- период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют);
- возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют).

С осторожностью
- опыт применения препарата с тромболитическими агентами для купирования острого ишемического инсульта ограничен;
- апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью);
- апиксабан должен применяться с осторожностью при выполнении спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной/эпидуральной пункции (см. «Особые указания»), а также у пациентов, получающих системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как азоловые противогрибковые средства (в частности, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (например ритонавир);
- при применении апиксабана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) следует соблюдать осторожность.

Риск развития кровотечений. Не рекомендуется применение препарата при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Необходимо прекратить применение препарата при появлении тяжелого кровотечения.

При возникновении осложнения в виде кровотечения, терапия препаратом должна быть остановлена; также необходимо установить источник кровотечения. Среди возможных вариантов остановки кровотечения могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы, при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa, хотя опыта применения этого фактора свертывания крови у пациентов, получающих терапию апиксабаном, на данный момент нет.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с НПВП (в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой) в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений.

Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра. В рамках клинических исследований Эликвис® не использовался у пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, таким образом, эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучалась.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Во время доклинических исследований не обнаружено токсичности препарата в отношении репродуктивной функции. Имеются ограниченные сведения о применении препарата Эликвис® в период беременности. Применение апиксабана при беременности не рекомендуется.

В исследованиях на крысах, концентрация препарата в грудном молоке была во много раз выше таковой в плазме крови (C_{max} примерно в 8 раз выше, AUC примерно в 30 раз выше), что может свидетельствовать об активном транспорте препарата в грудное молоко. Риск для младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. Нет сведений о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата Эликвис® в

период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Влияние на фертильность. Апиксабан не влиял на фертильность в исследованиях на животных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи.

В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

1. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: по 1 табл. 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства).

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет 32–38 дней, коленного сустава — 10–14 дней.

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий. По 1 табл. 5 мг 2 раза в сутки. Дозировку 2,5 мг (таблетка 2,5 мг) применяют при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л).

3. Лечение ТГВ, ТЭЛА. По 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем — 5 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 мес.

4. Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА. По 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 мес лечения ТГВ или ТЭЛА.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек. При нарушении функции почек легкой, средней или тяжелой степени со снижением Cl креатинина до 15 мл/мин коррекции дозы апиксабана не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени с Cl креатинина менее 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата Эликвис® не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени. Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Эликвис® пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекция дозы не требуется. Применение препарата у больных с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется.

Пожилые пациенты. Коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п. 2 — применение при фибрилляции предсердий).

Масса тела. Коррекция дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п. 2 — применение при фибрилляции предсердий).

Пол. Коррекция дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

Раса и этническое происхождение. Коррекция дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется.

Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Эликвис® и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом

очередная доза отменяемого препарата не принимается).

Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К. Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом Эликвис® следует проводить при значении МНО у пациента ниже 2.

При переводе пациентов с терапии препаратом Эликвис® на варфарин или другие антагонисты витамина К следует продолжать терапию препаратом Эликвис® в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других антагонистов витамина К. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Эликвис®. Совместный прием варфарина (или другого антагониста витамина К) и препарата Эликвис® следует продолжать до достижения МНО ≥2. При достижении МНО ≥2 прием препарата Эликвис® следует прекратить.

Хирургические и инвазивные процедуры. Эликвис® следует отменить по крайней мере за 48 ч до плановой операции или инвазивной процедуры с предполагаемым средним или высоким риском развития угрожающего жизни или клинически значимого кровотечения. Эликвис® следует отменить по крайней мере за 24 ч до плановой операции или инвазивной процедуры, в случае если предполагается низкий риск развития кровотечения или возможно кровотечение некритичной локализации, которое возможно легко контролировать. В случае если отложить процедуры невозможно, следует соблюдать особую осторожность, учитывая повышенный риск кровотечения. Также следует оценить соотношение рисков кровотечения и отдаления сроков операции.

При неклапанной фибрилляции предсердий обычно не требуется применение «терапии моста» в течении 24–48 ч после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами.

Терапия апиксабаном после вмешательства должна быть возобновлена немедленно по достижении адекватного гемостаза.

Пациенты могут продолжать прием препарата Эликвис® во время проведения кардиоверсии.

При временном перерыве в лечении препаратом (случайном или преднамеренном) возрастает риск тромбоза. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости избегать перерывов в лечении препаратом. При временной остановке антикоагуляционной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Под частотой побочных реакций понимается: часто — ≥1/100, <1/10; нечасто — ≥1/1000, <1/100; редко — ≥1/10000, <1/1000.

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Нежелательные реакции были отмечены у 11% пациентов, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Как и при применении других антикоагулянтов, кровотечение может возникнуть у пациентов с факторами риска, такими как органические поражения, которые могут сопровождаться кровотечением. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия, кровотечение, гематомы, тошнота. Нежелательные реакции, развившиеся у пациентов, перенесших ортопедическое оперативное вмешательство, на фоне терапии апиксабаном представлены ниже.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — анемия (в т.ч. послеоперационная и постгеморрагическая, сопровождающаяся соответствующими изменениями результа-

тов лабораторных исследований), кровотечение (в т.ч. гематома, вагинальные и уретральные кровотечения); нечасто — тромбоцитопения (в т.ч. снижение количества тромбоцитов).
Со стороны иммунной системы: редко — гиперчувствительность.
Со стороны органа зрения: редко — кровоизлияния в ткани глазного яблока (в т.ч. кровоизлияние в конъюнктиву).
Со стороны ССС: нечасто — артериальная гипотензия (в т.ч. гипотензия во время процедуры).
Со стороны дыхательной системы: нечасто — носовое кровотечение; редко — кровохарканье.
Со стороны ЖКТ: часто — тошнота; нечасто — желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. рвота с примесью крови и мелена), наличие неизмененной крови в кале; редко — ректальное кровотечение, кровотечение из десен.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — повышение активности трансаминаз, в т.ч. повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности ЩФ в крови, повышение концентрации билирубина в крови.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — мышечное кровоизлияние.
Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — гематурия (в т.ч. соответствующие изменения результатов лабораторных исследований).
Прочие: часто — закрытая травма; нечасто — кровоизлияния и кровотечение после выполнения инвазивных процедур (в т.ч. гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в области разреза (в т.ч. гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства.

Профилактика инсультов и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий
Со стороны иммунной системы: нечасто — гиперчувствительность (включая реакции лекарственной гиперчувствительности, такие как кожная сыпь и анафилактические реакции, аллергический отек).
Со стороны нервной системы: нечасто — внутричерепные кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные гематомы, кровоизлияния в спинномозговой канал, спинальная гематома.
Со стороны органа зрения: часто — кровоизлияния в ткани глазного яблока (в т.ч. кровоизлияние в конъюнктиву).
Со стороны ССС: часто — другие виды кровотечений, гематомы; нечасто — кровотечение в брюшную полость.
Со стороны дыхательной системы: часто — носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье; редко — кровотечения в органы дыхательной системы (в т.ч. легочное альвеолярное кровотечение, гортанное и глоточное кровотечение).
Со стороны ЖКТ: часто — желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. рвота с примесью крови и мелена), ректальное кровотечение, кровотечение из десен; нечасто — геморроидальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, кровотечение в ротовую полость; редко — ретроперитонеальное кровоизлияние.
Со стороны мочевыделительной системы: часто — гематурия.
Со стороны репродуктивной системы: нечасто — межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения.
Реакции в месте введения: нечасто — кровотечение в месте введения.
Лабораторные показатели: нечасто — положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь.
Прочие: часто — закрытая травма; нечасто — травматическое кровотече-

ние, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза.

Лечение ТГВ, ТЭЛА

Со стороны крови и лимфатической системы: редко — геморрагическая анемия, геморрагический диатез, спонтанное возникновение гематом.

Со стороны нервной системы: редко — черепно-мозговые кровоизлияния, геморрагический инсульт.

Со стороны органа зрения: нечасто — кровоизлияние в конъюнктиву; редко — кровоизлияния в ткани глазного яблока, кровоизлияния в сетчатку, склеру, стекловидное тело.

Со стороны органов слуха: редко — ушные кровотечения.

Со стороны ССС: часто — гематомы; редко — перикардиальное кровотечение, другие виды кровотечений, кровотечение в брюшную полость, геморрагический шок.

Со стороны дыхательной системы: часто — носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье; редко — легочное альвеолярное кровотечение.

Со стороны ЖКТ: часто — кровотечение из десен; нечасто — ректальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, геморроидальное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровавая рвота; редко — мелена, анальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение в ротовую полость, гематомы брюшной стенки, синдром Маллори-Вейсса, желудочное кровотечение, кровотечение в тонком кишечнике.

Со стороны кожных покровов: нечасто — кровоподтек, кровотечение из кожных покровов; редко — петехии, пурпура, повышенная склонность к кровотечениям, кровяная мозоль, кровотечение из кожных язв.

Со стороны опорно-двигательной системы: редко — кровоизлияние в мышцы.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — гематурия; редко — кровотечения мочевыводящей системы.

Со стороны репродуктивной системы: часто — гиперменорея; нечасто — вагинальные кровотечения, метроррагия; редко — менометроррагия, маточное кровотечение, генитальные кровотечения, кровоизлияния в молочную железу, гематоспермия, маточные кровотечения после наступления менопаузы.

Реакции в месте введения и прочие реакции: нечасто — гематома в месте проведения инъекции, гематома в месте проведения пункции сосуда, кровотечение из раны, травматическая гематома; редко — кровотечение в месте инъекции, гематома в месте проведения инфузии, периорбитальная гематома, сосудистая псевдоаневризма, подкожная гематома, гематома во время и после проведения процедуры, гематурия после проведения процедуры, экстрадуральная гематома, субдуральное кровотечение, гематома почки.

Лабораторные показатели: нечасто — наличие крови в моче, положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь; редко — скрытая кровь, наличие эритроцитов в моче.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние других препаратов на фармакокинетику апиксабана*

Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина. Комбинация апиксабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг, 1 раз в сутки), являющимся мощным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и Р-гликопротеина, приводила к повышению среднего значения AUC апиксабана в 2 раза и среднего значения C_{max} — в 1,6 раза. Коррекция дозы апиксабана при его комбинации с кетоконазолом не требуется, однако апиксабан должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми средствами, в частности кетоко-

назолом, или другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Препараты, не относящиеся к мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (например дилтиазем, напроксен, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, приведут к повышению концентрации апиксабана в плазме крови в меньшей степени. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор Р-гликопротеина) в дозе 360 мг 1 раз в сутки, приводил к повышению средних значений AUC апиксабана в 1,4 раза и средних значений C_{max} – в 1,3 раза. Напроксен (ингибитор Р-гликопротеина) при применении в дозе 500 мг у здоровых добровольцев вызывал повышение средних значений AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. При этом отмечалось повышение значений показателей свертывающей системы крови (ПВ, МНО и АЧТВ). Однако при этом не наблюдалось влияния напроксена на индуцированную арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов, а также клинически значимого удлинения времени кровотечения.

Коррекция дозы апиксабана при комбинировании с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Р-гликопротеина не требуется.

Индукторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Сочетание апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и C_{max} апиксабана приблизительно на 54 и 42% соответственно. По-видимому, сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50 %). Коррекции дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется при назначении по показаниям: профилактика тромбоэмболии после эндопротезирования суставов, профилактика инсультов и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью. Во время применения для лечения ТГВ и ТЭЛА совместное применение апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина не рекомендуется.

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВС. После совместного введения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных ЛС на активность FXa. Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 325 мг, 1 раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было.

Несмотря на результаты, полученные у здоровых добровольцев, некоторые чувствительные пациенты могут иметь более выраженное фармакокинетическое взаимодействие между апиксабаном и ингибиторами агрегации тромбоцитов.

Комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг, 1 раз в сутки) или сочетанием клопидогрела (75 мг) и ацетилсалициловой кислоты (162 мг, 1 раз в сутки) или прасугреля (60 мг с последующей дозой 10 мг один раз в день) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению времени кровотечения или более выраженному угнетению агрегации тромбоцитов по

сравнению с применением этих антиагрегантов в монотерапии.

Повышение показателей системы свертывания крови (ПВ, МНО и АЧТВ) соответствовало эффектам апиксабана при применении в монотерапии.

Не рекомендуется одновременно применять препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, таких как нефракционированный гепарин или производные гепарина (включая низкомолекулярные гепарины), олигосахариды, ингибирующие FXa (например фондапаринукс), прямые ингибиторы тромбина II (например дезирудин), тромболитические ЛС, антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, дипиридамол, декстран, сульфинпиразон, антагонисты витамина К и другие пероральные антикоагулянты. Необходимо отметить, что нефракционированный гепарин возможно применять в дозах, необходимых для поддержки проходимости центрального венозного или артериального катетера.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава совместное назначение апиксабана с другими антиагрегантами или антитромботическими препаратами не рекомендуется.

Отмечалось статистически значимое повышение риска кровотечений при применении комбинации апиксабана с ацетилсалициловой кислотой или тройной антитромботической терапии (комбинации апиксабана, ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) у пациентов с острым коронарным синдромом, имеющих многочисленные кардиальные и некардиальные сопутствующие заболевания.

При применении по показанию фибрилляция предсердий совместное применение апиксабана с одним или двумя антиагрегантами приводило к повышенному риску кровотечений, поэтому необходимо проводить как анализ польза-риск при назначении такой терапии, так и обеспечивать мониторинг пациентов.

Применение препарата совместно с мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина (такими как рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препараты зверобоя продырявленного) может приводить к 50% снижению концентрации препарата в плазме крови, поэтому такие комбинации должны применяться с осторожностью. Не рекомендуется совместное применение апиксабана с мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина при применении апиксабана для лечения ТГВ и ТЭЛА.

Комбинирование с другими лекарственными средствами. Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином.

Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и C_{max} апиксабана на 15 и 18% соответственно по сравнению с режимом монотерапии. Назначение апиксабана (в дозе 10 мг) с фамотидином (в дозе 40 мг) не оказывало влияние на значения AUC или C_{max} апиксабана.

Влияние апиксабана на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях *in vitro* апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC_{50}) >45 мкмоль/л) и в то же время слабо подавлял активность изофермента CYP2C19 (IC_{50} > 20 мкмоль/л) в концентрации, значительно превышающей C_{max} препарата

в плазме крови при его клиническом применении. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияние на клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксабан не ингибирует в значимой степени активность Р-гликопротеина. В исследованиях у здоровых добровольцев апиксабан не изменял в значимой степени фармакокинетику дигоксина, напроксена или атенолола.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при передозировке возрастает риск кровотечений. В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сут в течение от 3 до 7 дней (25 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней); клинически значимые нежелательные эффекты при этом не отмечались.

Лечение: следует рассмотреть вопрос о назначении активированного угля. При введении здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 ч после приема апиксабана в дозе 20 мг, AUC для апиксабана уменьшалась на 50 и 27% соответственно (C_{max} не изменялось). $T_{1/2}$ апиксабана уменьшался с 13,4 до 5,3 и 4,9 часа соответственно. Антидот не известен. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Риск кровотечений.* У пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, требующими применения монотерапии или терапии комбинацией из двух антиагрегантных препаратов, следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск до начала одновременного применения с препаратом Эликвис®.

Эликвис® не рекомендуется применять у пациентов с заболеванием печени, сопровождающимся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.

У пациентов высокого риска после острого коронарного синдрома с наличием множественных как кардиальных, так и некардиальных сопутствующих заболеваний было показано значительное повышение риска кровотечения при совместном применении апиксабана и ацетилсалициловой кислоты или комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела по сравнению с плацебо.

Как и при применении других антикоагулянтов, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, принимающими Эликвис®, на предмет развития кровотечений. При развитии тяжелых кровотечений прием препарата Эликвис® следует отменить.

При развитии геморрагических осложнений необходимо отменить лечение препаратом и выполнить обследование на предмет выявления источника кровотечения. При необходимости назначают соответствующее лечение, в частности, хирургическую остановку кровотечения или трансфузию свежезамороженной плазмы крови. Отмена терапии антикоагулянтами, в том числе апиксабаном, при активном кровотечении, перед плановым оперативным вмешательством или инвазивной процедурой может приводить к повышенному риску тромбозов. Следует избегать длительного прекращения терапии и, если необходимо временно прекратить терапию апиксабаном, то ее необходимо возобновить как можно скорее.

Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра. В рамках клинических исследований Эликвис® не использовался у пациентов, перенесших неотложные оператив-

ные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, таким образом, эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучались.

Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих Эликвис®. При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболий, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь, могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрастать при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других ЛС, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 ч до введения первой дозы препарата Эликвис®. Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в 20–30 ч (т.е. $2T_{1/2}$) между последней принятой дозой апиксабана и удалением катетера, таким образом, как минимум 1 доза апиксабана должна быть пропущена до удаления катетера. Аналогичное повышение риска может отмечаться при выполнении травматичных или многократных пункций эпидурального или субарахноидального пространств. Необходим частый мониторинг пациентов на предмет развития проявлений нарушений функции нервной системы (в частности, онемения или слабости нижних конечностей, нарушения функции кишечника или мочевого пузыря). При развитии таких нарушений необходимо выполнение экстренного обследования и лечения. Перед выполнением вмешательств на эпидуральных или субарахноидальных пространствах у пациентов, получающих антикоагулянты, в т.ч. с целью профилактики тромбозов, необходима оценка соотношения потенциальной пользы и рисков.

Пациенты с искусственными клапанами сердца. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с искусственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий и без нее не изучалась. Применение препарата Эликвис® для этой группы пациентов не рекомендуется.

Лечение ТГВ и ТЭЛА. Не рекомендуется заменять терапию нефракционированным гепарином на Эликвис® в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или тромбэктомии легочной артерии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Эликвис® не оказывает существенное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. При упаковке на предприятии Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 6 блистеров в картонной пачке.

По 10 табл. в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 6 или 10 блистеров в картонной пачке.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. По 10 или 14 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2, 6 или 10 блистеров по 10 табл. в картонной пачке. 4 блистера по 14 табл. в картонной пачке.

По 10 табл. в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюми-

ниевой фольги. По 2, 6 или 10 перфорированных блистеров в картонной пачке.
При упаковке на предприятии ОАО «АКРИХИН», Россия
Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2 блистера в картонной пачке.
По 10 табл. в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.
По 6 перфорированных блистеров в картонной пачке.
Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. По 10 табл. в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.
По 2 или 6 перфорированных блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Ethylmethylhydroxypyridine succinate)

Синонимы

Мексидол®: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.п.о. *(Векторфарм ООО)* 331

ГЛАВА 3. НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Нарушения настроения (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. Неврология и психиатрия** 2016 г. (20-й выпуск) создана подборка ЛС, спектр побочного действия которых включает нарушения настроения (т.е. преобладающего состояния человека, без конкретизации характера его изменений), включая эмоциональную лабильность, перепады и перемены настроения.

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)	Нарушения настроения
Авелокс® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Редко — эмоциональная лабильность.
Апроваск® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	*При применении амлодипина в клинических исследованиях (включая клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO):* нечасто — лабильность настроения.
Анжелик® Анжелик® Микро (Bayer Pharmaceuticals AG)	Часто — эмоциональная лабильность.
Артрозан® (Фармстандарт ОАО)	Редко — эмоциональная лабильность.
Бетаспан® Депо (Фармак ПАО)	Изменения настроения.

Торговое название (фирма)	Нарушения настроения
Бонадэ® (Зентива Фарма)	*Выявленные в ходе приема действующих веществ препарата Бонадэ®:* очень редко — изменения настроения.
Вагиферон® (Фирн М)	*Метронидазол:* лабильность настроения.
Вамлосет (KRKA)	*Амлодипин:* нечасто — лабильность настроения.
Велаксин® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	*У детей:* эмоциональная лабильность.
Гестарелла® (Зентива Фарма)	Часто — перемены настроения.
Дальнева® (KRKA)	Нечасто — лабильность настроения.
Джес® Джес® Плюс (Bayer Pharmaceuticals AG)	Часто — перепады настроения.
Димиа® (Gedeon Richter)	Часто (≥1/100 до <1/10) — эмоциональная лабильность.
Ко-Дальнева® (KRKA)	*Амлодипин:* нечасто — лабильность настроения. *Периндоприл/индапамид:* нечасто — лабильность настроения.
Ко-Перинева® (KRKA)	Нечасто — лабильность настроения.
Конвалис® (Фармстандарт ОАО)	*При лечении парциальных судорог:* эмоциональная лабильность.
Конкор® АМ (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	*Амлодипин:* нечасто — изменение настроения.
Леветинол® (ГЕРОФАРМ)	Нечасто — эмоциональная лабильность, изменения настроения. *У детей в возрасте 4–16 лет:* изменения настроения (часто — 2,1%), эмоциональная лабильность (часто — 1,7%).
Либерум (Фармак ПАО)	*Раствор для внутримышечного введения:* очень редко — эмоциональная лабильность. *Таблетки:* часто — эмоциональная лабильность.
Линдинет 20 (Gedeon Richter)	Изменение настроения.
Лортенза (KRKA)	*Амлодипин:* нечасто — лабильность настроения.
Мидиана® (Gedeon Richter)	Часто — эмоциональная лабильность.
Нолипрел® А Нолипрел® А Би-форте Нолипрел® А форте (Les Laboratoires Servier)	Нечасто — лабильность настроения.
Перинева® (KRKA)	Иногда — нарушения настроения.
Прегабалин-Рихтер (Gedeon Richter)	Нечасто — лабильность настроения.

Торговое название (фирма)	Нарушения настроения
Престанс (Les Laboratoires Servier)	Нечасто — лабильность настроения.
Престариум® А (Les Laboratoires Servier)	Нечасто — лабильность настроения.
Тебантин® (Gedeon Richter)	*При лечении парциальных судорог:* эмоциональная лабильность.
Топирамат (АЛСИ Фарма)	*Дети:* часто — изменения настроения, перепады настроения; нечасто — эмоциональная лабильность.
Хартил® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Нарушения настроения.
Чампикс® (Пфайзер ООО)	*На фоне приема препарата Чампикс®:* очень часто — колебания настроения. *В ходе пострегистрационных исследований у пациентов, пробующих отказаться от курения с помощью препарата Чампикс®*, регистрировались случаи колебаний настроения.
Эгипрес® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	*Амлодипин:* нечасто — лабильность настроения.
Экватор® (Gedeon Richter)	*Лизиноприл:* изменение настроения.
Ярина® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Часто — перепады настроения.
Ярина® Плюс (Bayer Pharmaceuticals AG)	Частота неизвестна — перепады настроения.

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия *(Взаимодействие антидепрессантов)*

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, предпосылкам 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.

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, усилится 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.

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.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

✚	сочетание благоприятно	↔	возможно взаимное ослабление/укорочение эффекта
✚	сочетание возможно	👁	необходимо тщательное наблюдение
○	эффекты не изменяются	?	взаимодействие возможно
⊖	взаимодействие не обнаружено	☠	усиление побочных эффектов/повышение токсичности
↑ ←	возможно усиление/удлинение эффекта	✕	сочетание не рекомендуется
↑↑ ⇇	усиление/удлинение эффекта	!	необходима осторожность
↓ →	возможно ослабление/укорочение эффекта	H	несовместимость
↓↓ ⇉	ослабление/укорочение эффекта		сочетание противопоказано
↕	возможно взаимное усиление/удлинение эффекта		полная блокада эффекта
↕↕	взаимное усиление/удлинение эффекта		данные отсутствуют

Направление стрелки указывает на действующее вещество, эффекты которого изменяются (к нему – усиливаются, от него – ослабляются). Красный цвет стрелки означает, что изменения обусловливают необходимость различных видов контроля, или коррекции режимов дозирования, или сопровождаются риском повышения токсичности и появления побочных эффектов, возвратом симптомов заболевания. Зеленый цвет стрелки означает, что изменения благоприятны, в т.ч. снижается риск проявления токсичности и возникновения осложнений. Цифровой индекс указывает на ДВ, участвующее в конкретном взаимодействии. Отсутствие цифрового индекса означает, что нет данных о том, какой именно компонент комбинации участвует во взаимодействии или указано, что взаимодействует комбинация ДВ.

Взаимодействие антидепрессантов

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	ароматаза	амитриптилин	амитриптилин + хлордиазепоксид	Антиаритмические средства	Бупропион	вилазодон	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	Лекарственного средства, травы экстракт	Лекарственного средства, травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	маприотилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	прогинАДОН	сертралин	тианептин	тразодон	триптофан	флуоксетин	флувоксамин	циталопрам	эсциталопрам
Н$_1$-антигистаминные ЛС			×									⊖ / ⊕					–				↓↓									
N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон				←										↓																	
R-онданСЕТРОН				–																										
абиратерон						–																								
агомелатин						–														◐										
Агонисты 5-НТ$_{1D}$-серотониновых рецепторов																														
Агонисты 5-НТ-рецепторов																							–							
адеметионин													–																	
Адреномиметические ЛС		↓↓																												
азенапин												○								←								–		
Азольные противогрибковые ЛС																	–													
акарбоза																												↓		
алпразолам												←								–			–						↓	
алтретамин																		⊗												
амантадин																														
амиодарон			←																										–	

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
амисульприд		⇇		⇈*				⇇				×			⇇		⇇									⇇				
амитриптилин				⇅			⇅	↓		⇉	→						⊖			←			⇅				↑	⇅		
амитриптилин[1] + хлордиазепоксид				⇅														■									←	!		
амлодипин + телмисартан				←																										
ампренавир										■		↑	☠													■				
амфотерицин В [липидный комплекс]				←																										
анагрелид																											?			
Анальгетики		⇇	!																											
Анксиолитики																	⇇					✚								
Антиаритмические ЛС					←																									
Антибиотики																	☠**													
Антигистаминные ЛС													☠																	
Антидепрессанты		⇅	☠															!					×		☠					
Антидепрессанты трициклические					←								☠							←			!					!	!	!
Антикоагулянты непрямые												←						⊖										⊖	⊖	⊖
Антитиреоидные ЛС			!																											
Антихолинергические ЛС		☠											☠																	

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
апрепитант																				↔										
астемизол			×																								⚕			
атазанавир																									↑					
атенолол																							!							
атомоксетин				!																⚕								←		
атропин			×									! / ⊛	⚕	←																
афатиниб										→																				
ацеклофенак																				←			←						⚕	
ацетилсалициловая кислота (АСК)																!							!		⊛			⚕	⚕	⚕
АСК + хлорфенамин + фенилэфрин[3]																				⚕			⚕				⚕			
баклофен		!																												
Барбитураты		↓	↓↓							⇉		⇇ / ↓↓	↓	←											←					
бендамустин																											!			
бензатина бензилпенициллин		←																												
Бензодиазепины	○									⇉		⇇	←	←			!													
бепридил		←																												

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
Бета-адреноблокаторы			↑		←																									
бетаксолол												⇇																		
биматопрост + тимолол[2]																				←								←		
бипериден		↕	×				!	!				! / 👁	☠	←												☠				
БКК			!																											
боцепревир																														↔
бромазепам																											←			
бромдигидрохлор-фенилбензодиазепин												↑																		
бромизовал + кальция глюконат + кофеин + папаверин + фенобарбитал[5]		⇇																												
бупропион																													!	
буспирон				👁						⇇								■												
буторфанол				↑↑*																										
вальпроевая кислота		↑	!									☠	☠																	
варениклин					○																									
варфарин										■	→		←	👁	👁	!	👁			⇇			!		?		←	👁		!
венлафаксин																		!	■											

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	аторвастатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антиаритмические препараты	бупренорфин	вентлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	Злокачественная опухоль трахеи, бронхов, легкого	Злокачественная опухоль трахеи, бронхов, легкого	имипрамин	кломипрамин	маприлин	миансерин	мианцилипран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пиридоксин	сертралин	тианептин	тразодон	триптизол	флуоксетин	флувоксамин	цитопрам	эсциталопрам
верапамил																														
верапамил[1] + трандолаприл												↓																		
винорелбин																											↓	↓		
винпоцетин + индапамид + метопролол[3] + эналаприл																			↓						↓					
винфлунин										✕										↓							↓			
галантамин		↓																									↓	↓		
галопередол		?						?					↓										✕				↓	!		
гатифлоксацин												?															!			
гвайфенезин + декстрометорфан																														
Гематотоксичные ЛС			↓																											
гидроксизин							↓																							
гидроксикарбамид					↑*																									
гидрохлоротиазид + олмесартана медоксомил					↓																									
гиосцина бутилбромид		↓↓										↓	↓																	
Гипогликемические ЛС																											↓↓			
Гипотензивные ЛС		↑↑																							↓					
глибенклламид																							!							

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	аторвастатин	амитриптилин	амитриптилин + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	звездовка продырявленного травы экстракт	звездовка травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	мианserин	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флуоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
глибенкламид + метформин																												↑↓		
гликлазид																												↑↓		
гликлазид + метформин																												↑↓		
глимепирид																												↑↓		
глимепирид + метформин																												↑↓		
глипизид		↑↓											↑↓					↓										↑↓		
глицин						✚																								
ГКС		↓																												
Гормоны щитовидной железы			!									!																		
грепафлоксацин	!																													
гуанетидин			×									↑			◉															
дабигатрана этексилат										!																				
дапоксетин							←																					↓		
дарифенацин									○			!						↑										○		
дарунавир																		→						→						
дезипрамин	↔								!									↔						!					!	

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
дезлоратадин																												○		
декслансопразол																											!			
декстрометорфан																		☠												
декстрометорфан + парацетамол + псевдоэфедрин																												×		
декстрометорфан[1] + парацетамол + псевдоэфедрин + [аскорбиновая кислота]																												←		
декстрометорфан[1] + фенилэфрин + хлорфенамин																												←		
диазепам				⇅		⇇	↕	⇇									×	⇅					!				←	←		
диазепам + циклобарбитал				⇇*																										
дигитоксин																												?		
дигоксин										⇉	→		←					⊖		←			!		←				○	
диеногест				←																							←	←		
диеногест[1] + эстрадиола валерат				←																										
диеногест[1] + этинилэстрадиол				←																										
диклофенак																				!			!					!	!	

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
диклофенак + лансопразол																				!			!					!	!	
диклофенак + пиридоксин + тиамин + цианокобаламин																				!			!					!	!	
дилтиазем												↑															⇇			
дипиридамол																													⚡	⚡
дисульфирам		⚡	!																											
Диуретики																!														
Диуретики тиазидные										←																				
дифенгидрамин																		←												
доксепин		↕																		↕			↕				!			
донепезил																							⊖							
допамин			×																									!		
дронедарон										×																				
дроперидол			×	?																								!		
Другие ЛС									↕																					
дулоксетин							!													!							!			
зверобоя продырявленного травы экстракт		↓↓																	↓↓	↑			↑							
зверобоя травы экстракт сухой		↓																	↓	↑			↑				⚡	⚡	↑	

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
зипрасидон																												!		
золмитриптан	← !																	←									?	⊖		
золпидем												↑↑											⊖					⊖		
зопиклон																										↓				
ибупрофен																		←												
ибупрофен + парацетамол																				!			!					!	!	
изониазид + пиразинамид + рифампицин[3]																			↓↓											
изониазид + пиразинамид + рифампицин[3] + этамбутол																			↓↓											
изопреналин			×									⇇	←	←																
изофлуран			×																											
иматиниб										⇉																				
имипрамин																				←							←		↕	
Ингибиторы CYP1A2									!																					
Ингибиторы CYP2C19																		?											!	!
Ингибиторы CYP2D6									!			↑		↑				?										↑		
Ингибиторы CYP3A4																	!								↑					
Ингибиторы ВИЧ-протеазы																	!													

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
Ингибиторы МАО			Н			Н											×												×	Н
Ингибиторы ацеталь-дегидрогеназы			!																											
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина																														
Ингибиторы цитохрома P450					?											○		↑												
индинавир						?																			↑					
индометацин																				!			!					!	!	
Индукторы CYP1A2													↓	↓																
Индукторы CYP2C19													↓																	
Индукторы CYP3A4													↓																	
Индукторы цитохрома P450					?							↓↓	↓			○	↓													
инозин + никотинамид + рибофлавин[3] + янтарная кислота		→										→																		
инсулин аспарт двухфазный																												⇇		
инсулин аспарт																												⇇		
инсулин гларгин																												⇇		
инсулин глулизин																												⇇		

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный]																												⇇		
инсулин детемир																												⇇		
инсулин цинк суспензия (кристалл.)																												⇇		
Инсулины														←																
интерферон бета-1а				↑																										
ипратропия бромид								!																						
иринотекан																														
итраконазол																									↑					
ифосфамид					!																									
йоверсол				←																										
йодиксанол				←																										
йомепрол				←																										
йопамидол				← / ×																										
йопромид				←																										
йохимбина гидрохлорид				×																										
карбамазепин		↓	!		?								↓	↓	↓	⊖	↓						×		⊛		←	⊛		↓
карведилол																		⇇		←								←		
кветиапин												○																○		

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
кетоконазол																	!								↑					
кеторолак																				!			!					!	!	
клозапин						←														←			←				←	←		
кломипрамин																⊛		!									←	←	!	
клоназепам		↕																												
клонидин			×									→	■	■	⊛	■									⇇					
клопидогрел					!																									
кодеин + морфин + носкапин + папаверина гидрохлорид + тебаин				←*																										
кокаин			!																											
Контрацептивы пероральные			!							⇉	⇉	!																		
Контрацептивы пероральные эстрогенсодержащие		↑	!																											
кофеин																											←			
кофеин + парацетамол + пропифеназон				→																										
ламотриджин					○																									
лансопразол																													!	!
леводопа + энтакапон + [карбидопа]												✚						✚												

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
леводопа + бенсеразид																		✚												
леводопа					!																									
левотироксин натрия		↕					↑	↑				↕↕	↕	×•												↕↕				
лерканидипин																												○		
лерканидипин[1] + эналаприл																												○		
линезолид															■		!			■			×				×•	■		×•
лиотиронин				←			×•																							
Литийсодержащие ЛС	○															×•	!						!				×•	×•	⇇	!
лития карбонат			×																				✚					←		
локсапин																									⇇					
лопинавир + ритонавир[2]					↓		○																		!					
лоразепам		↕↕		⇇*												⊖				⇇							○			
лоратадин																												←		
ЛС центрального действия																														!
ЛС, влияющие на свертываемость крови																														!
ЛС, вызывающие гипонатриемию																!														
ЛС, связывающиеся с белками плазмы	○																											?		

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
ЛС, снижающие порог судорожной готовности																													!	!
ЛС, содержащие зверобой			!														!						×		×[●]			↕	×[●]	×
ЛС, угнетающие ЦНС												⇆	←	←							⇆		×		⇆					
ЛС, удлиняющие интервал QT														!			×[●]						!					!		
м-Холинолитики														←											↑					
мапротилин																				←			←		⇆		←	←	↑	
мелатонин												?															!			
мепробамат												↓↓																		
метилдопа			×									→	■	■	◉			×							⇆					
метилтиониния хлорид																	!						×							
метоклопрамид																		!												
метопролол					↑															⇆							←	←	!	←
метопролол[1] + фелодипин																				←			←					←		
метформин																												!		
метформин + ситаглиптин					○																		○					○		
мефлохин																												!	!	!

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
мехитазин				⇈*								←																		
миансерин																		■						✖						
миглитол																												⇇		
мидазолам				↑*						⇉																	←			
Миелотоксичные ЛС																	↑													
милнаципран													👁					✖										⊖		
миртазапин		○				!														⊖										
моклобемид			Н	!		■						■	!		■	✖							✖					✖		
моксифлоксацин																												!		
морфин		←					⇇	☠					⇇															←		
налбуфин				⇈*																										
Наркозные ЛС		⇇	⇇							⇇	←	⇇	←																	
нафазолин														⇇																
Нейролептики		⇇	!		←							← / ↑					!					✚	!							
Нейролептики атипичные																							!						☠	☠
Нейролептики – бутирофеноны																											↕		!	
Нейролептики – тиоксантены																									⇇				!	

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	ароматин	амитриптилин	амитриптилин + хлордиазепоксид	Антиаритмические препараты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	звездочка пролабированного тромбы экстракт	звездочка травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	мианшприран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флуоксетин	флувоксамин	циталопрам	эсциталопрам
Нейролептики – фенотиазины		×										⊘	×◆	×◆																
Нейротропные ЛС				↑↑																										
никетамид																														
никотин			↓		×◆							↑↑	→																	
нилотиниб										↑																				
нитроглицерин		↑					↑	↑					↑	↑																
нифедипин							↑																							
нортриптилин										↑↑	↑																			
норэпинефрин		×◆	×	↓								×◆	↓	↓																
НПВС																														
оксазепам																														
оланзапин		↓																												
омепразол																														
Опиоидные анальгетики			↓↓							↓↓		↓																		
Опиоиды																														
палоносетрон																														
парацетамол + фенилэфрин + фенирамин + аскорбиновая кислота				◆																										
пароксетин	○	↑				↑	↔	!	↓	↓		↓	↑	↑																

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	аромегатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антиаритмические	бупропион	вентлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя трава экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	миртазапин	мипнедипрам	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	ниметазин	пиридоксин	сертралин	тианептин	тразодон	триамипрамин	другие антидепрессанты	цитопрам	эсциталопрам
пентамидин																													
перициазин		↓					↓	↓				↓			↓														
перфеназин														↑															
пимозид			✕																				✕						
пиоглитазон				↓↑																									
пирацетам				↓↑																									
пирацетам[1] + тиотриазолин				↓↑																									
пирлиндол													↓													✕			
пироксикам		↓									↓	↓																	
прасугрел					?																								
пробукол		✕																								↓			
Производные кумарина		↓	↓											↑															
Производные сульфонилмочевины																													
прокаинамид			↓																										
прокарбазин		✕		↓↑								✕		✕															
промазин														✕	✕														
прометазин		↔						↓				↔		↔				✕		↓									
пропафенон			↓					↓						✕															
пропофол																													

[1] Амитриптилин + хлордиазепоксид + пирацетам + тиотриазолин

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	ароматизин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	звездочка прольфирленного травы экстракт	звездочка травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	прогинДол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
пропранолол	!																									↑			
Противодиабетические ЛС																													
Противопаркинсонические ЛС			×																										
Противосудорожные ЛС		↓↑											↕																
Противоэпилептические ЛС												↕								↑↓									
прукалоприд																		◐											
псевдоэфедрин							↓ / ◐																						
пэгаспаргаза		←											←																
разагилин												!														×			
ранолазин		!			!			!				!														×			
резерпин			×							↕	↕	↑																	
репаглинид																	↓↓									!			
рибофлавин		↑										↑															◐		
ривастигмин																													
римпенидин		?						?				?			?	?									?				
рисперидон		↑												←		◐											↓	!	
ритонавир		←			→	←	←					←	←	←					←				←	←					?
рифампицин		→	!										→	←		→													

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
рифапентин		↓																												
ропивакаин												?															!			
ропинирол																											?			
росиглитазон																												⇇		
ротиготин				⇕ / !																										
рофлумиласт																											←			
салметерол		!					←	←					⇇	⇇				←								⇇				
Седативные ЛС		⇇	!																											
селегилин		⁂																									×	×		
Селективные ингибиторы МАО А																×														
Селективные ингибиторы МАО В																														
Сердечные гликозиды																														
Серотонинергические ЛС																													⁂	!
сертиндол			×																	←								←		
сертралин		⇕		×			!	⇕		←	←			↑				×												
сибутрамин																														
симвастатин										⇉																				
Симпатомиметики												⇇	←					←												

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
СИОЗН																									☠					×
СИОЗС			↑		←				!				☠				!												!	×
СИОЗСН												!																		
ситаглиптин					○																		○					○		
Снотворные ЛС		⇇	!																											
соталол		×	×				×	×				×	×	×												×		!		
спарфлоксацин																												!		
Субстраты CYP1A2	○								○																					
Субстраты CYP2C9 и CYP2C19	↑																													
Субстраты CYP2D6					→				!																				!	!
Субстраты цитохрома P450	○																				○						←			
сукральфат			↓																											
Сульфаниламиды										←																				
суматриптан																■		■					!				☠	×	☠	☠
сунитиниб										×																				
такролимус										■	■																	!		
тамоксифен					→																							×		
тамсулозин																				!										
тамсулозин[1] + финастерид [набор]		○																												

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
тапентадол																	☠								☠					
телмисартан				←																										
темазепам																											○			
темсиролимус							○																				×			
теофиллин	○								○	⇉	→									←							×		○	
тербинафин		↑	×				↑	↑				↑	↑	↑						↑			↑			↑	↑	↑	↑	
тербуталин		!					!	!					!	!				!								!				
терифлуномид									!																					
терфенадин			×																				!				☠	←		
Тетрациклины										←																				
тетризолин														Н																
тианептин															×															
тизанидин		!																									☠			
тикагрелор																				!			!						!	
тиклопидин					!																		!						!	☠
тиоридазин												↑ / ☠	☠	☠													×		!	
толбутамид																							!					⇇		
толтеродин									!																			←		
торемифен		×				×																								
трамазолин + фенилэфрин				←																										

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
тразодон														↕														←		
трамадол		⚕					↕↕						↕↕	↕↕			!	⚕		⚕			×		⚕	⚕	⚕	⚕	⚕	×
триазолам																											←			
Триптаны										⇇	←						!						×					⚕		⊛
триптофан																	!						×				⚕	!	⇇	×
трифлуоперазин		⚕												⚕																
фексофенадин										⇉																				
феназон																							→							
фенилпропаноламин							←/⊛																							
фенилэфрин			×									⇇	←	←																
фенитоин			↓/←		?							⇉	↓	↓	↓		↓			↓↓			×		←		←	←/!		
фенобарбитал					?								↓	↓						↓↓										
фентанил																							×							
фенфлурамин																							×							
финастерид										⇉																				
флувоксамин		↑	↑					!	!		←	↑	↑	↑															!	!
флуконазол	○	↑↑/!	×																↑↑											
флуоксетин		↕↕	!								←	!	↑	↑		⊖		×				×			↑					
флуфеназин														⚕																
фосапрепитант																				↔										

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
Фотосенсибилизирующие ЛС											↕																			
фроватриптан																				⚔			⚔				←	⚔	⚔	
фуразолидон				⚔																		■								
хинидин		↑	×									×		×													←	!		
Хинолоны									!	←																				
хлоралгидрат			×																											
хлорамбуцил														⚔																
хлордиазепоксид				←*																										
хлорпромазин																												!		
хлорпропамид																												←		
хлорпротиксен		✚		✚								✚																		
церебролизин				↑																										
цизаприд																											⚔			
циклоспорин										■	■																			
циклофосфамид					!																									
циметидин		↑	!			↑							↑	↑			↑	↑		↑↑			!						!	
цинакалцет							↑						↑						↑											
циннаризин		↑↑										↑↑																		
ципрогептадин																		■										↓↓		
ципрофлоксацин	■																													

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	агомелатин	амитриптилин	амитриптилин[1] + хлордиазепоксид	Антидепрессанты	бупропион	венлафаксин	дезипрамин	доксепин	дулоксетин	зверобоя продырявленного травы экстракт	зверобоя травы экстракт сухой	имипрамин	кломипрамин	мапротилин	миансерин	милнаципран	миртазапин	моклобемид	нортриптилин	пароксетин	пипофезин	пирлиндол	сертралин	тианептин	тразодон	тримипрамин	флувоксамин	флуоксетин	циталопрам	эсциталопрам
циталопрам					!						←	⇆	!	↑					!								!			
Цитостатики										⇉																				
эзомепразол												↑	↑																!	!
эноксацин	!																													
эпинефрин			×									⇇	←	←								⇇								
эритромицин																	!											!		
эсмолол			↑																											
эстриол				↓																										
Эстрогены	↑											!	⊛																	
эсциталопрам																											!			
этанол	×	×	×						!	×	×	×	←	←	←	×	×	⊖		⇇	⇇		×	×	←		×		×	×
Этанолсодержащие ЛС																							×							
этинилэстрадиол + дезогестрел										⁂																				
этодолак																				!			!					!	!	
этравирин																				✚										
эфавиренз					↓															⊖			↓							
эфедрин			×									⇇	←	←																

* Взаимодействие антидепрессантов с седативным эффектом.

** Взаимодействие антибиотиков, удлиняющих интервал QT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие.- М.: Медицина, 2000.- 496 с. (Учеб. лит. для слушателей последипломного образования).
2. Александровский Ю.А. Терминологический психиатрический словарь.- 3-е изд., перераб. и доп.- М.: ВЕДАНТА, 2013.- 224 с.
3. Александровский Ю.А., Барденштейн Л.М., Аведисова А.С. Психофармакотерапия пограничных психических расстройств.- М.: Гэотар Медицина, 2000.- 248 с.
4. Астахова А.В., Лепахин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору.- М.: Когито-Центр, 2004.- 200 с.
5. 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.
6. Большая медицинская энциклопедия.- М.: АСТ: Астрель, 2007.- 736 с.
7. Большой медицинский энциклопедический словарь/ Под ред. В.И. Бородулина.- Изд. 4-е, испр. и доп.- М.: РИПОЛ классик, 2007.- 960 с. (Библиотека энциклопедических словарей).
8. Большой словарь медицинских терминов/ Сост. Федотов В.Д.- М.: Центрполиграф, 2007.- 960 с.
9. Большой справочник лекарственных средств/ Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепахина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.- 3344 с.
10. 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.
11. Большой энциклопедический словарь медицинских терминов/ Под ред. проф. Э.Г. Улумбекова- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.- 2244 с.
12. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга.- 3-е изд.- М.: Медпресс-информ, 2010.- 112 с.
13. 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.
14. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии/ Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др.; под. ред. И.М. Перцева.- Харьков: Мегаполис, 2002.- 784 с.
15. 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.
16. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище.- М.: Триада-Х, 2006.- 264 с.
17. Государственная фармакопея Российской Федерации.- 12-е изд.- М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008.- Ч. 1.- 704 с.
18. 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.
19. Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения. ОСТ ГИСЛС №91500.05.0002.- 2001.
20. Государственный реестр зарегистрированных предельных отпускных цен на лекарственные средства.- Интернет-версия Госреестра цен, 2015 г.- www.grls.rosminzdrav.ru.
21. Государственная программа РФ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013–2020 годы».

22. Государственный реестр лекарственных средств.- Интернет-версия Госреестра лекарственных средств, 2015 г.- www.grls.rosminzdrav.ru.
23. 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.
24. Гузева В.И., Михайлов И.Б. Фармакотерапия нервных болезней у взрослых и детей: Руководство для врачей.- СПб.: Фолиант, 2002.- 400 с.
25. Доказательная медицина: Ежегодный справочник/ Пер. с англ.- М.: Медиа Сфера, 2002.- 1440 с.
26. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения.- СПб.: Питер, 2001.- 448 с. (Серия «Краткий справочник»).
27. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. USP DI, рус. изд.: в 6 вып.- М.: РЦ Фармединфо.- Вып. 1: Лекарственные средства, действующие на нервную систему.- 1996.- 316 с.
28. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия: в 2 т./ Пер. с англ. В.Б. Стрелец.- М.: Медицина, 2002.- Т. 1.- 672 с.; Т. 2.- 528 с.
29. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия»/ Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич.- М.: Литтерра, 2005.- 288 с.
30. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под общей редакцией А.Г. Гилмана, пер. с англ.- М.: Практика, 2006.- 1648 с.
31. Клиническая фармакология: национальное руководство/ Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.- 976 с. (Серия «Национальные руководства»).
32. 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.
33. 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.
34. Лекарственные средства. Вып. 3/ Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина; отв. ред. Л.Е. Зиганшина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 800 с.
35. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 16-е изд., М.: Новая Волна, 2010.- 1216 с.
36. 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.
37. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология.- СПб.: Фолиант, 2000.- 524 с.
38. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология — основа рациональной фармакотерапии.- СПб.: Фолиант, 2013.- 960 с.
39. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: Руководство для врачей.- СПб.: Фолиант, 2001.- 736 с.
40. Наркология/ Л.С. Фридман, Н.Ф. Флеминг и др.- М.-СПб.: Бином-Невский диалект, 1998.- 318 с.
41. 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.
42. Новые достижения в терапии психических заболеваний/ Под ред. проф. С.Н. Мосолова.- М.: Бином, 2002.- 624 с.
43. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей/ Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой.- М.: Бионика, 2002.- 356 с.
44. 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.

45. Пейдж К., Кертис М., Уокер М., Хоффман Б. Фармакология: клинический подход/ Пер. с англ.; под ред. Романова Б.К.- М.: Логосфера, 2012.- 744 с.
46. Полный медицинский справочник/ Пер. с англ. Е.Махияновой и И.Древаль.- М.: АСТ, Астрель, 2006.- 1104 с.
47. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- Смоленск: МАКМАХ, 2007.- 464 с.
48. Психиатрия. Национальное руководство/ Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 1000 с.
49. Психиатрия: Руководство для врачей в 2 т./ Под ред. акад. РАМН А.С. Тиганова.- М.: Медицина, 2012.- Т. 1.- 807 с.- Т. 2.- 895 с.
50. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология/ Пер. с англ.- М.: Мир, 2000.- 592 с.
51. Руководство по лабораторным методам диагностики.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 800 с.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета.- М.: Ньюдиамед, 2009.- 480 с.
56. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я / Под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1328 с.
57. Терапевтический справочник Вашингтонского университета.- 2-е изд.- М.: Практика, 2000.- 880 с.
58. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система).- Вып. XVI.- М.: Эхо, 2015.- 1016 с.
59. Шашкова Г.В., Лепахин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств.- 15-е изд., перераб. и доп.- М.: ФАРМЕДИНФО, 2013.- 624 с.
60. 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.
61. Энциклопедический словарь медицинских терминов/ Гл. ред. В.И. Покровский.- 2-е изд.- М.: Медицина, 2001.- 960 с.
62. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации/ Г.Я. Шварц.- М.: Литтерра, 2008.- 576 с.
63. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов/ Под ред. Е.Г. Лобановой, Г.Л. Вышковского.- М.: ВЕДАНТА, 2015.- 1552 с.
64. 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).
65. Южаков С.Д. Лекарственные средства. Полный словарь-справочник.- М.: Эксмо, 2010.- 672 с.
66. ATC Index with DDDs/WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2005.- 128 p.

67. 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.
68. Coustan D.R., Mochizuki. Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.- 3rd ed.- Philadelphia; New York: Lappincott-Raven publishers, 1998.- 510 p.
69. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances.- Geneve: World Health Organization, 1996.- №9. - 890 p.
70. Luellmann H., Mohr K., Liegler A., Bieger D. Color atlas of Pharmacology.- 2nd ed.- Stuttgart; New York: Thieme, 2000.- 386 p.
71. PDR Medical Dictionary.- 2nd ed.- Medical Economics Company, 2000.- 2098 p.
72. PDR for Herbal Medicines.- 2nd ed.- Thomson PDR, 2000.- 862 p.
73. PDR Generics.- 3rd ed.- Medical Economics Data, 1997.- 3214 p.
74. Physicians Desk Reference.- 66th ed.- 2012.- 3152 p.
75. Physicians Desk Reference (Companion Guide to Drug Interactions, Side Effects, and Indication).- 59th ed., 2005.- Thomson Healthcare, 2005.- 1900 p.
76. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. Pharmacology.- 4th ed.- Edinburgh; London; New York; Philadelphia; Sydney; Toronto: Churchill Livingston, 1999.- 830 p.
77. Red Book 2002 Drug Topics.- Thomson Medical Economics, 2002.- 840 p.
78. Rote Liste 2012.- Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main.- 2012.- 2224 p.
79. Side Effects of Drugs Annual/ Ed. by J.K. Aronson.- Elsevier.- 2012.- 1104 p.
80. Stockley's Drug Interactions/ Ed. by Karen Baxter.- 9th ed.- London-Chicago, Pharmaceutical Press, 2010.- 1798 p.
81. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.- 13th ed.- Merck and Co., Inc., USA, 2001.- 2590 p.
82. 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.
83. USP Dispensing Iinformation. V. 1.- 23rd ed.- Micromedex, Inc., USA, 2003.- 3052 p.
84. 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. Неврология и психиатрия

Подписано в печать 21.06.2016.
Выход в свет 21.07.2016.
Формат 70x100/32. 22,5 печ.л.
Тираж 5 000 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.