Takeda

АКТОВЕГИН®

энергия жизни

Антигипоксант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин®:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; ПN 014635/03 от 19.12.2007; ПN014635/02 от 14.03.2008; ПN014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название** — Актовегин®. **Активное вещество**: депротеинизированный гемодериват крови телят. **Формы выпуска**: раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл, таблетки 200 мг № 50. **Показания**: метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция), периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы, диабетическая полинейропатия), заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран), профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания**: гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет. **Побочное действие**: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы**: до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (25–50 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин.). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: + 7 (495) 502 16 25
АСТО-FPA-2014-C1-№4 РМ 6104045

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: апрель 2014.

хирургия и интенсивная терапия

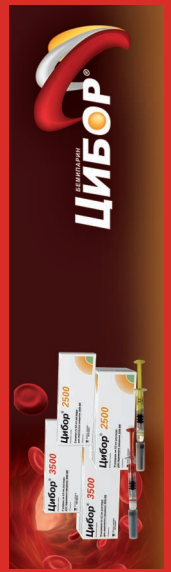
ХИРУРГИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

РЛС® ДОКТОР

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС®

ДОКТОР 2014 18



Дексалгин®
декскетопрофен

Скорая помощь при острой боли

Быстрое начало действия[1] › Выраженный обезболивающий эффект[2] › Хороший профиль безопасности[3]

1. Инстр. по мед. прим. препарата Дексалгин®
2. Peat S, 10th World Congress on Pain 2002, San Diego: 945-P215
3. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528.

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз). **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, обострение ЯБЖиДПК, ЖКТ-кровотечения в анамнезе, активные кровотечения, нарушения коагуляции, тяжелые нарушения функции печени, умеренные/тяжелые нарушения функции почек, бронхиальная астма, тяжелая сердечная недостаточность, дети до 18 лет, беременность, лактация и др. **Способ применения.** Дексалгин®: 50 мг в/в (в/м) каждые 8–12 ч, курс лечения – 2 дня. Дексалгин® 25: 12,5/25 мг внутрь каждые 4–6/8 ч в течение 3–5 дней. **Побочные эффекты.** Дексалгин®: боль в месте инъекции, тошнота, рвота и др. Дексалгин® 25: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия и др.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б, тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; http://www.berlin-chemie.ru Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению Дексалгин® от 30.11.11, Дексалгин® 25 от 22.10.12) Dex.mod. утв. в печать 31.01.2013

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

Science For A Better Life

Авелокс®

Антибактериальная терапия без ошибок и экспериментов!

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность

L.RU.GLM.02.2013.0228

Торговое название: АВЕЛОКС®. **Регистрационный номер:** П N012034/01; П N012034/02. **Международное непатентованное название:** моксифлоксацин. **Состав:** каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон. **Показания к применению:** для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интрабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в т. ч. сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда; врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорригированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой. Моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, при врожденной непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. В связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы. **Побочные эффекты:** тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, преходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. **Применение с осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т. ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими, как острая ишемия миокарда, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста; при миастении gravis; при циррозе печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия. **Способ применения и дозы:** 400 мг 1 раз в день при любых инфекциях. Возможна ступенчатая терапия – на начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокс® для инфузий, затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. *Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.*

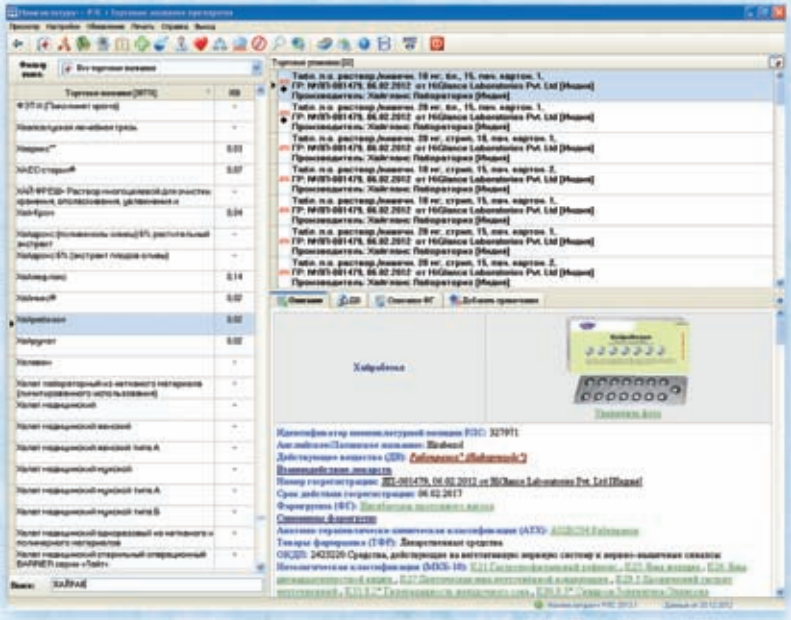
ЗАО «Байер»
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр. 2.
Тел.: + 7 (495) 231-12-00. Факс: + 7 (495) 231-12-02
www.bayerhealthcare.ru

Авелокс® моксифлоксацин

Реклама

Лучшие справочники РЛС бесплатно в вашем компьютере

Акция Группы компаний РЛС® и общероссийской социальной сети «Врачи РФ»



Скачайте бесплатно справочники РЛС

VrachiRF.ru

rlsnet.ru

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

СМОФКабивен®

КОМПОЗИЦИЯ ЖИЗНИ

СМОФКабивен® – новое поколение препаратов «3-в-1»

Аминовен®
- Качественный и количественный состав аминокислот, наличие таурина

СМОФлипид®
- Уникальное сочетание четырех видов жировых эмульсий

Глюкоза
- Соотношение жиров и углеводов соответствует международным рекомендациям

- **СМОФКабивен®** центральный и периферический позволяет удовлетворить высокие потребности в энергии
- **СМОФКабивен®** – единственный препарат «три-в-одном», который содержит рыбий жир

ООО «Фрезениус Каби»
www.fresenius-kabi.ru

FRESENIUS KABI
caring for life

КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ

ВОЛЮВЕН®

крахмал, которому Вы можете доверять

- **Более 30 млн пролеченных пациентов (с 1999 г.)**
- **Более 160 исследований, подтверждающих эффективность и безопасность**
- **Одобрен FDA**

ВОЛЮЛАЙТ®

в основе крахмал Волювена

- **6% гидроксиэтиловый крахмал 130/0,4 в сбалансированном растворе электролитов, близком по составу к плазме**
- **Более низкое содержание хлоридов, чем в других сбалансированных коллоидных растворах и 0,9% NaCl**

ООО «Фрезениус Каби»
www.fresenius-kabi.ru

FRESENIUS KABI
caring for life

Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

Снижает риск тромбозов
Защищает Ваших пациентов

лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ
- Такое же быстрое действие как у эноксапарина[1]
- Высокая эффективность для лечения ТГВ и ТЭЛА в остром периоде и для длительной профилактики рецидивов[2]

БЕЗОПАСНОСТЬ
- Риск массивных кровотечений в 2 раза ниже, чем при терапии эноксапарином/варфарином[2]

УДОБСТВО
- Удобство и простота назначения как в стационаре, так и в поликлинике

1 таблетка 15 мг
2 раза в день
во время еды
в течение 21 дня

— 3 недели —

1 таблетка 20 мг
1 раз в день
во время еды

— не менее 3–6 мес.

Реклама

1.Kubitza D, Becka M, Schwers S, et al. Investigation Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions Between Rivaroxaban and Enoxaparin in Healthy Male Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2013. 2. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366 (14):1287-1297. ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Подробную инструкцию по применению смотрите на стр. 231.

BAYER

Science For A Better Life

ЗАО «БАЙЕР»
107113 г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.
www.bayerpharma.ru

Первый таблетированный прямой ингибитор Xa фактора

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

Эффективная, простая и удобная профилактика тромбоэмболических осложнений при больших ортопедических операциях

62% Риск симптомной ВТЭ и смертности на 62% ниже, чем при использовании эноксапарина[1]

0,3% Риск кровотечений сопоставим с таковым при применении эноксапарина[1]

10 мг Не требует подбора и коррекции дозы: 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки

! Не требует лабораторного контроля параметров коагуляции

Более подробная информация на сайтах:
www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

BAYER
Science For A Better Life

1. Eriksson BI et al. J Bone Joint Surg Br 2009;91:636–44

Подробную инструкцию по применению смотрите на стр. 220.

Реклама

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС®

ДОКТОР

ХИРУРГИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

2014
18

Ежегодный сборник

Москва
ВЕДАНТА
2014

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.);
В.Н. Канивец, директор издательского проекта;
М.А. Комогорцева, 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, проф., руководитель отдела пограничной психиатрии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского; **А.А. Баранов**, акад. РАМН, проф., вице-президент РАМН, директор ГУ Научный центр здоровья детей РАМН; **Ю.Н. Беленков**, чл.-корр. РАН, акад. РАМН, д.м.н., проф., директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова ГОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; **Ю.Б. Белоусов**, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ГОУ ВПО РГМУ; **А.Л. Верткин**, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и внутренних болезней ГОУ ВПО МГМСУ; **Н.Н. Володин**, акад. РАМН, проф., ректор, зав. кафедрой неонатологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ; **А.М. Гарин**, акад. РАЕН, д.м.н., проф., зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; **Е.И. Гусев**, акад. РАМН, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ; **М.И. Давыдов**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ГУ 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; **В.И. Покровский**, акад. РАМН, д.м.н., проф., директор ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; **С.Б. Середенин**, акад. РАМН, проф., директор ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН; **В.А. Тутельян**, акад. РАМН, проф., директор ГУ НИИ питания РАМН; **Р.М. Хаитов**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ГУП ГНЦ Институт иммунологии ФМБА; **Н.Л. Шимановский**, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета ГОУ ВПО РГМУ; **Н.Д. Ющук**, акад. РАМН, проф., президент ГОУ ВПО МГМСУ; **В.Н. Ярыгин**, акад. РАМН, проф., зав. кафедрой биологии ГОУ ВПО РГМУ

УДК 615.2/.3(035)
ББК 52.81я2

Ре31 **Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор: Хирургия и интенсивная терапия.**—18-й вып./Под ред. Г.Л. Вышковского.— М.: ВЕДАНТА, 2014.— 496 с.
ISSN 1680-3124

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, 2014.
© РЛС-ПАТЕНТ, 2014. 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 8

Производители лекарственных средств 10

Перечень лекарственных средств 19

Указатель синонимов 28

Глава 1. Описания лекарственных средств. 35

Глава 2. Научно-информационные материалы 481

Новые возможности в послеродовом обезболивании . . . 481

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия (Взаимодействие пенициллинов). 486

Шок (НЛР) 488

Литература. 492

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 18 лет было издано и распространено свыше 1 млн экземпляров справочников **РЛС® Доктор**.

Справочник **Доктор. Хирургия и интенсивная терапия** 2014 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 — анестезиологов-реаниматологов, хирургов, травмотологов, неврологов, терапевтов и врачей других специальностей, а также специалистов, работающих в сфере обращения лекарств.

Основной раздел справочника — Глава 1 — содержит расположенные в алфавитном порядке описания основных препаратов различных фармакологических групп, применяемых в хирургии и интенсивной терапии.

Для удобства врачей справочник **Доктор. Хирургия и интенсивная терапия** 2014 дополнен разделами Перечень лекарственных средств и Указатель синонимов.

Помимо лекарственных средств, описанных в Главе 1, в разделе Перечень лекарственных средств поименованы и некоторые другие препараты (фирм, не участвующих в текущем выпуске **Доктор. Хирургия и интенсивная терапия**), находящиеся в обращении и имеющие высокий рейтинг спроса и продаж на фармацевтическом рынке России. Основную информацию по ним можно получить из описаний препаратов-синонимов, ссылка на которые приведена в данном перечне, а также из описаний препаратов и действующих веществ, размещенных на сайте RLSNET.RU® и в других издания системы РЛС®.

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

Отдельная глава данного выпуска содержит научно-информационные материалы по различным аспектам эффективности и безопасности лекарственных средств, применяемых в хирургии и интенсивной терапии, сведения о побочных действиях и взаимодействиях лекарственных средств.

Традиционно для **РЛС®** справочник **Доктор. Хирургия и интенсивная терапия** 2014 снабжен разделами Производители лекарственных средств, списками сокращений, условных обозначений и источников информации.

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
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
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ВЧД — внутричерепное давление
г — грамм
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГГТ — гамма-глутамил-трансфераза
ГГТП — гамма-глутамил-транспептидаза
ГК = ГКС — глюкокортикоиды = глюкокортикостероиды
ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
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
ДМВ-терапия — метод физиотерапии, основанный на лечебном воздействии электромагнитного поля дециметрового диапазона на организм человека
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
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
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
кг — килограмм
КИЕ — калликреиновая ингибирующая единица
ккал — килокалория
КоА — кофермент А
КОЕ — колониеобразующая единица
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КПД — коэффициент полезного действия
КФК — креатинфосфокиназа
КЩС — кислотно-щелочное состояние
л — литр
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛГРГ — лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон
$ЛД_{50}$ — средняя летальная 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
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)
МРДЧ — максимальная рекомендуемая доза для человека
МРТ — магнитно-резонансная томография
мэкв — миллиэквивалент
н. — нормальность
нг — нанограмм
НД — нормативная документация
нед — неделя
НПВС = НПВП — нестероидные противовоспалительные средства = нестероидные противовоспалительные препараты
об.% — объемный процент
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ — острое респираторное заболевание
осмоль/кг — осмоляльность
осмоль/л — осмолярность
ОЦК — объем циркулирующей крови
п/к — подкожно
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПАВ — поверхностно-активные вещества
ПАСК — парааминосалициловая кислота
ПВ — протромбиновое время
ПВДХ — поливинилиденхлорид
ПВП — поливинилпирролидон
ПВХ — поливинилхлорид
пг — пикограмм
ПГ — простагландин
ПККН — Постоянный комитет по контролю наркотиков
пмоль — пикомоль
ПНЖК — полиненасыщенная жирная кислота
ПСА — простатспецифический антиген
ПУВА-терапия — общая/локальная фотохимиотерапия
ПФОС — перфторорганические соединения
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
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
УВЧ — ультравысокие частоты
уд./мин — удар в минуту
УДФ-ГТ — уридин-5-дифосфат глюкуронозилтрансфераза

УЕ — условная единица
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолетовое
ФАТ — фактор, активирующий тромбоциты
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
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанидинмонофосфат
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
BP — Фармакопея Великобритании
C_{max} — максимальная концентрация
C_{min} — минимальная концентрация
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
Ig — иммуноглобулин
JAN — наименование лекарственного средства, принятое в Японии
NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
pH — водородный показатель
Ph. Eur. — Европейская Фармакопея
q.s. — в достаточном количестве
QRS — первая фаза желудочкового комплекса, отражающая процесс деполяризации желудочков
QT — продолжительность желудочкового комплекса, отражающая длительность электрической систолы желудочков
$T_{1/2}$ — период полувыведения
T_{max} — время достижения максимальной концентрации (C_{max})
Тх — тромбоксан
USAN — наименование лекарственного средства, принятое в США
USP — Фармакопея США
V_d — объем распределения
V_{ss} — объем распределения в равновесном состоянии
WPW-синдром — синдром Вольффа — Паркинсона — Уайта
Ха-фактор — десятый активированный фактор коагуляции крови
°С — градус Цельсия
‰ — промилле
***** — при НДВ: название ВОЗ; при названии нозологической группы: расширение МКБ в РЛС
5-HT — 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

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕННЫХ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ИХ РАСШИФРОВКОЙ

Аэроз. д/местн. и наружн. прим. — аэрозоль для местного и наружного применения

аэроз. д/местн. прим. — аэрозоль для местного применения

Гель д/местн. прим. — гель для местного применения

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

гран. д/сусп. для приема внутрь — гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

Жидк. д/ингал. — жидкость для ингаляций

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

капли наз. — капли назальные

капс. — капсулы

капс. пролонг. — капсулы пролонгированного действия

капс. раствор./кишечн. — капсулы, растворимые в кишечнике

капс. с модиф. высвоб. — капсулы с модифицированным высвобождением

конц. д/ингал. р-ра — концентрат для ингаляционного раствора

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

конц. д/р-ра для наружн. и местн. прим. — концентрат для приготовления раствора для наружного и местного применения

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

крем д/местн. и наружн. примен. — крем для местного и наружного применения

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

Линим. — линимент

лиоф. д/р-ра д/ин. — лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. — лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения

лиоф. д/р-ра д/инф. — лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

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

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

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

лиоф. д/р-ра для наружн. прим. — лиофилизат для приготовления раствора для наружного применения

лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. — лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

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

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

Пластырь-ТДТС — пластырь — трансдермальная терапевтическая система

пор. — порошок

пор. д/наружн. прим. — порошок для наружного применения

пор. д/р-ра для в/в введ. — порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения

пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. — порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

пор. д/р-ра для в/м введ. — порошок для приготовления инъекционного раствора для внутримышечного введения

пор. д/р-ра для приема внутрь — порошок для приготовления раствора для приема внутрь

пор. д/сусп. для в/м введ. пролонг. — порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

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

пор. для р-ра д/инф. — порошок для приготовления раствора для инфузий

пор. лиофилизир. д/инф. — порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий

пор. лиофилизир. д/р-ра д/ин. — порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций

Р-р д/ин. — раствор для инъекций

р-р д/инф. — раствор для инфузий

р-р д/инф. и в/м введ. — раствор для инфузий и внутримышечного введения

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

р-р д/местн. прим. — раствор для местного применения
р-р д/наружн. прим. — раствор для наружного применения
р-р д/наружн. примен. спирт. — раствор для наружного применения спиртовой
р-р д/ректр. введ. — раствор для ректального применения
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/в и п/к введ. — раствор для внутривенного и подкожного введения
р-р для в/коронарн. введ. — раствор для внутрикоронарного введения
р-р для в/м введ. — раствор для внутримышечного введения
р-р для в/м и околосуст. введ. гомеопат. — раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеоатический
р-р для в/суставн. введ. — раствор для внутрисуставного введения
р-р для п/к введ. — раствор для подкожного введения
р-р для п/к и субконъюнкт. введ. — раствор для подкожного и субконъюнктивального 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
Салф. лечебн. — салфетки лечебные
смесь д/энтеральн. питан. — смесь для энтерального питания
смесь жидк. — смесь жидкая
спрей д/местн. прим. — спрей для местного применения
спрей д/местн. прим. доз. — спрей для местного применения дозированный
спрей наз. доз. — спрей для назального применения дозированный
спрей подъязычн. доз. — спрей подъязычный дозированный
супп. ваг. — суппозитории вагинальные
супп. ваг./ректр. — суппозитории для вагинального или ректального применения
супп. ректр. — суппозитории для ректального применения
Табл. — таблетки
табл. д/р-ра для местн. прим. — таблетки для приготовления раствора для местного применения
табл. д/рассас. — таблетки для рассасывания
табл. п.о. — таблетки, покрытые оболочкой
табл. п.о. пролонг. — таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия
табл. п.о. раствор./кишечн. — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
табл. п.п.о. — таблетки, покрытые пленочной оболочкой
табл. п.п.о. раствор./кишечн. — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, растворимой в кишечнике
табл. п.с.о. раствор./кишечн. — таблетки, покрытые сахарной оболочкой, растворимой в кишечнике
табл. пролонг. — таблетки пролонгированного действия
табл. ретард п.о. — таблетки ретард, покрытые оболочкой
табл. с модиф. высвоб. п.п.о. — таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
Эмульс. д/инф. — эмульсия для инфузий
эмульс. для в/в введ. — эмульсия для внутривенного введения

ПРОИЗВОДИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

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

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

Байер ХелсКэр АГ (Германия)

В России:

ЗАО «Байер»
107113, Москва,
ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 2
тел.: (495) 231-12-00
факс: (495) 231-12-02
www.bayerhealthcare.ru

Bayer HealthCare, входящая в состав концерна Bayer AG, является одной из ведущих инновационных компаний мира в сфере разработки и производства лекарственных средств и товаров для здравоохранения. Штаб-квартира компании находится в Леверкузене (Leverkusen), Германия. Деятельность субконцерна сосредоточена в таких областях как «Фармацевтика», «Препараты безрецептурного отпуска», «Диагностическая и интервенционная радиология», «Лечение и экспресс-диагностика диабета» и «Здоровье животных».

Цель Bayer HealthCare — создавать и производить инновационные препараты, способствующие улучшению состояния здоровья людей и животных во всем мире. Препараты Bayer HealthCare улучшают здоровье и качество жизни, помогая диагностировать, предупреждать и лечить заболевания

Байер Фармасьютикалс АГ (Германия)

Подразделение компании
«Байер ХелсКэр АГ» (Германия)

«Bayer HealthCare Pharmaceuticals» — фармацевтическое подразделение «Bayer HealthCare AG» — реализует свою продукцию более чем в 100 странах. Продукция компании, поставляемая в Россию, полностью состоит из оригинальных препаратов. На протяжении многих десятилетий она заслуженно пользуется высокой репутацией благодаря неизменному качеству, терапевтической эффективности и максимальной безопасности. Компания «Bayer HealthCare Pharmaceuticals» специализируется на следующих областях медицины, в которых достигнут значительный прогресс: сердечно-сосудистые заболевания и гематология, онкология, офтальмология, женское здоровье, диагностическая визуализация.

АВЕЛОКС® (р-р д/инф.; табл. п.п.о.) 35, *285*
АСПИРИН® КАРДИО (табл. п.о. раствор./кишечн.) 59, *67*
ГАДОВИСТ® (р-р для в/в введ.) . . . 119
КСАРЕЛТО® (табл. п.п.о., 10 мг) 220, *338*
КСАРЕЛТО® (табл. п.п.о., 15, 20 мг) 231, *338*

Байер Консьюмер Кэр АГ (Германия)

Подразделение компании
«Байер ХелсКэр АГ» (Германия)

Подразделение безрецептурных препаратов в составе «Bayer HealthCare» является одним из крупнейших производителей безрецептурных препаратов в мире. В настоящий момент компания занимает третье место на рынке препаратов, отпускаемых без рецепта врача.

БЕПАНТЕН® (мазь д/наружн. прим.; крем д/наружн. прим.) 73, *149*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС (крем д/наружн. прим.) 74, *149*

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.ru

БОНДЕРМ® (мазь д/наружн. прим.) 92, *285*
КЛОПИДЕКС® (табл. п.п.о.) . . . 214, *219*
ПОРТАЛАК® (сироп) *259*, 334

Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп (Германия)

В России:

123317, Москва, Пресненская наб., 10
БЦ «Башня на Набережной» блок Б
тел.: (495) 785-01-00
факс: (495) 785-01-01
e-mail: info@berlin-chemie.ru;
marketing@berlin-chemie.ru
www.berlin-chemie.ru

ДЕКСАЛГИН® (р-р для в/в и в/м введ.) 139, *149*
ДЕКСАЛГИН® 25 (табл. п.п.о.) 144, *149*
ЦИБОР® 2500 (р-р для п/к введ.) *73*, 428
ЦИБОР® 3500 (р-р для п/к введ.) *73*, 433

Биотест Фарма (Германия)

В России:

119334, Москва,
ул. Вавилова, 5, корп. 3, офис 403
тел./факс: (495) 723-72-52
e-mail: biotest-rus@concord.ru
www.biotest.de
www.biotestpharma.ru

ИНТРАТЕКТ (р-р д/инф.) 160
НЕОГЕПАТЕКТ (р-р д/инф.) . . . *160*, 296
НЕОЦИТОТЕКТ (р-р д/инф.) *160*, 301
ПЕНТАГЛОБИН (р-р д/инф.) *160*, 320

Бристол-Майерс Сквибб

В России:

115114, Москва,
ул. Земляной вал, 9, этаж 9
Бизнес-Центр «СитиДЕЛ»
тел.: (495) 755-92-67
факс: (495) 755-92-62

ЭЛИКВИС® (табл. п.п.о.) *54*, 448

Гедеон Рихтер (Венгрия)

H-1103, Венгрия, Будапешт,
ул. Дьемреи 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

АРДУАН (лиоф. д/р-ра для в/в введ.) 54, *325*
ГОРДОКС® (р-р для в/в введ.) . . . *54*, 133
КВАМАТЕЛ® (лиоф. д/р-ра для в/в введ.) 184, *403*
МИДОКАЛМ® (табл. п.п.о.) . . . 278, *391*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР (р-р д/ин.) 280, *391*

DR. REDDY'S

Д-р Редди`с Лабораторис Лтд. (Индия)

В России:
115035, Москва,
Овчинниковская наб., 20, стр. 1
тел.: (495) 795-39-39, 783-29-01
факс: (495) 795-39-08
e-mail: inforus@drreddys.com
www.drreddys.ru

ЛЕВОЛЕТ® Р (р-р д/инф.; табл. п.п.о.) 259, *265*
ОМЕЗ® (капс. раствор./кишечн.) 316, *320*

Институт Стволовых Клеток Человека (Россия)

НЕОВАСКУЛГЕН® (лиоф. д/р-ра для в/м введ.) *165*, 294

"ИНФАМЕД" "INFAMED"

Инфамед ООО (Россия)

115522, Россия, Москва,
Пролетарский просп., 19, корп. 3
тел./факс: (495) 775-83-20, 775-83-21, 775-83-22, 775-83-23
e-mail: infamed@infamed.ru
www.infamed.ru

МИРАМИСТИН® (р-р д/местн. прим.) 282

КАНОНФАРМА ПРОДАКШН

Канонфарма продакшн ЗАО (Россия)

107014, Москва, ул. Бабаевская, 6
тел.: (495) 797-99-54
факс: (495) 797-96-63
www.canonpharma.ru
Производство: 141100, г. Щелково, Московская обл., ул. Заречная, 105

КАРДИАСК® (табл. п.о. раствор./кишечн.) *67*, 165

КДК-Фарм ООО (Россия)

ЭНЕМА КЛИН (р-р д/ректр. введ.) 457

Krewel Meuselbach

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

РЕГУЛАКС® ПИКОСУЛЬФАТ (капли для приема внутрь) *294*, 336

КРКА (Словения)

В России:

123022, Москва,
ул. 2-я Звенигородская, 13,
стр. 41, 5-й эт.
тел.: (495) 981-10-95
факс: (495) 981-10-91
www.krka.ru

НАЛГЕЗИН (табл. п.п.о.) 286, *294*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ (табл. п.п.о.). 290, *294*
ФРОМИЛИД® УНО (табл. п.о. пролонг.) *203*, 408

Монтавит Фармацойтише Фабрик ГмбХ (Австрия)

В России:

Представительство компании
«Фармацойтише Фабрик Монтавит Гезельшафт м.б.Х.»
125212, Москва,
ул. Адмирала Макарова, 8, 2-й этаж
Тел.: (495) 781-71-08

АЦЕРБИН (р-р д/наружн. прим.) 66
КАТЕДЖЕЛЬ С ЛИДОКАИНОМ (гель д/наружн. прим.) 182, *265*

Московская фармацевтическая фабрика (Россия)

ЛАВАКОЛ® (пор. д/р-ра для приема внутрь) 258, *278*

Мукос Фарма ГмбХ и Ко. КГ (Германия)

В России:

Представительство в Санкт-Петербурге:
191186, Санкт-Петербург,
ул. Миллионная, 11
тел.: (812) 315-92-95
факс: (812) 314-02-62
e-mail: mucos@mucos.ru
www.mucos.ru
Представительство в Москве:
121059, Москва, ул. Киевская, 14
тел.: (495) 231-27-31
e-mail: msk@mucos.ru

ВОБЭНЗИМ (табл. п.о. раствор./кишечн.). 105
ФЛОГЭНЗИМ (табл. п.о. раствор./кишечн.). 403

Олайнфарм (Латвия)

В России:

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

ВАЗОМАГ (капс.; р-р д/ин.) 94, *278*
ФУРАМАГ® (капс.) 414

Петровакс Фарм НПО (Россия)

Для корреспонденции:
Россия, 117587, Москва, ул. Днепропетровская, 2, В4/4

тел./факс: (495) 984-27-53
e-mail: info@petrovax.ru.
www.petrovax.ru

ЛОНГИДАЗА® (лиоф. д/р-ра д/ин.; супп. ваг./ректал.) *132*, 274
ПОЛИОКСИДОНИЙ® (лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим.; супп. ваг./ректал.; табл.) *48*, 325

SANDOZ

Сандоз ЗАО (Россия)

Представительство в России ЗАО «Сандоз»
123317, Москва,
Пресненская наб., 8, стр. 1
комплекс «Город столиц»
тел.: (495) 660-75-09
факс: (495) 660-75-10
e-mail: Sandoz.Russia@sandoz.com

БАНЕОЦИН® (мазь д/наружн. прим.; пор. д/наружн. прим.) 67, *72*
БИНОКРИТ® (р-р для в/в и п/к введ.) 81, *469*
КЕТОНАЛ® (гель д/наружн. прим.; капс.; крем д/наружн. прим.; р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о.; табл. пролонг.) 195, *203*
КЕТОНАЛ® ДУО (капс. с модиф. высвоб.) 199, *203*

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

КЛЕКСАН® (р-р д/ин.) 203, *469*
ТИМОГЛОБУЛИН® (лиоф. д/р-ра д/инф.) *160*, 376

Сибирский центр фармакологии и биотехнологии (Россия)

Юридический адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск,
просп. Академика Лаврентьева, 10
Почтовый адрес: 630056, Россия, г. Новосибирск, ул. Софийская, 20
тел.: (383) 354-02-10
факс: (383)354-02-11
e-mail:sfm@scpb
www.scpb.ru
www.infarkt.net

ТРОМБОВАЗИМ® (лиоф. д/р-ра д/инф.) 400

сотекс

Сотекс ФармФирма (Россия)

Россия, 115201, Москва
Каширское шоссе, 22, корп. 4, стр. 7
тел.: +7(495) 231-15-12
факс: +7(495) 231-15-09

ЛИСТАБ® 75 (табл. п.п.о.) *219*, 265
ЭКСПОРТАЛ® (пор. д/р-ра для приема внутрь) *259*, 446
ЭНИКСУМ® (р-р д/ин.) 458, *469*
ЭРАЛЬФОН® (р-р для в/в и п/к введ.) *469*, 470

Takeda

Такеда Фармасьютикалс

В России:
Офис в Москве:
119048, Москва,
ул. Усачева, 2, стр. 1, Бизнес-Центр «Фьюжн-Парк»

тел.: (495) 933-55-11(5226)
моб.: +7 916-757-92-32
www.takeda.com.ru

АКТОВЕГИН® (р-р д/ин.; р-р д/инф.; табл. п.п.о.) 50
ВАРФАРИН НИКОМЕД (табл.) 98
КАРДИОМАГНИЛ® (табл. п.п.о.) *67*, 170
КСЕФОКАМ® (лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о.) .. 249, *278*
КСЕФОКАМ® РАПИД (табл. п.о.; табл. п.п.о.) 254, *278*
ТИРОЗОЛ® (табл. п.п.о.) *370*, 386
ЭБРАНТИЛ® (капс. пролонг.; р-р для в/в введ.) *403*, 439

Тева (Израиль)

В России:
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 10, корп. 2
Бизнес-Центр «Конкорд», сектор А, эт. 3. сектор Б, эт. 8
тел.: (495) 644-22-34
факс: (495) 644-22-35/36
www.teva.ru

КАТАДОЛОН® (капс.) 174, *407*
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ (табл. пролонг.) 178, *407*
СУМАМЕД® (капс.; лиоф. д/р-ра д/инф.; пор. д/сусп. для приема внутрь; табл. п.п.о.) *48*, 357
СУМАМЕД® ФОРТЕ (пор. д/сусп. для приема внутрь) *48*, 357

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

ОКТРЕОТИД (р-р для в/в и п/к введ.) 306
ОКТРЕОТИД-ДЕПО (лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг.) *306*, 308

Фарма-Био ООО (Россия)

117997, Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10
тел.: +7 (499) 724-81-00
факс: +7 (499) 793-50-88
e-mail: emelyanova@pharmabio.ru
www.pharmabio.ru

ТИМОДЕПРЕССИН® (р-р для в/м введ.; спрей наз. доз.) 382

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

ГУТТАСИЛ (капли для приема внутрь) 137, *294*

Фармамед ООО (Россия)

194292, Санкт-Петербург,
5-й Верхний пер., 19, лит. А
тел./факс: (812) 647-02-46
e-mail: promo@farmamedspb.ru

www.фармамед.рф
www.valemidin.ru

ИЗАКАРДИН (конц. для р-ра д/инф.; спрей подъязычн. доз.). . . 154, *159*

FRESENIUS KABI
caring for life

Фрезениус Каби ООО (Россия)
125167, Москва,
Ленинградский просп., 37, к. 9
тел.: (495) 988-45-78
факс: (495) 988-45-79

ВОЛЮВЕН (р-р д/инф.). 111, *132*
ВОЛЮЛАЙТ (р-р д/инф.) 115, *132*
СМОФКАБИВЕН® ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ (эмульс. д/инф.) *54*, 338
СМОФКАБИВЕН® ЦЕНТРАЛЬНЫЙ (эмульс. д/инф.) *54*, 347

HiGlance®
Think Life!

Хайгланс Лабораториз (Индия)
Представительство в РФ, странах СНГ и Балтии
Офис: 123007, Москва,
Хорошевское шоссе, 13а, стр. 3
тел./факс: (495) 940-33-96, 940-33-97, 940-33-98
e-mail:rus@higlance.ru
www.higlance.ru

ХАЙЛЕФЛОКС (табл. п.п.о.). . . *265*, 417
ХАЙРУМАТ (табл.) *153*, 423

-Heel

Хеель (Германия)
В России:
109029, Москва,
ул. Нижегородская, 32, стр. 3
тел./факс: (495) 913-84-97, 737-32-60
e-mail: info@arnebia.ru
www.arnebia.ru

ТРАУМЕЛЬ® С (капли д/приема внутрь гомеопат.; мазь д/наружн. прим. гомеопат.; р-р для в/м и околосуст. введ. гомеопат.; табл. д/рассас.) 395

STADA
CIS

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

STADA CIS — российский холдинг в составе международного концерна STADA Arzneimittel AG, одного из мировых лидеров среди производителей непатентованных лекарственных средств — дженериков.
На сегодняшний день продуктовый портфель STADA CIS включает более 150 наименований лекарственных средств различных АТС-классов и форм выпуска, произведенных ведущими российскими и международными фармкомпаниями — НИЖФАРМ, МАКИЗ-Фарма, STADA AG, Hemofarm A.D и Grünenthal.

При формировании портфеля холдинг STADA CIS уделяет приоритетное внимание препаратам в таких социально значимых областях медицины, как кардиология, профилактика и лечение ВИЧ/СПИД, неврология, гинекология, урология и другие.

Все производственные площадки холдинга соответствуют международным стандартам GMP. Система менеджмента качества и окружающей среды сертифицированы по международным стандартам ИСО 9001:2008 и ИСО 14001:2004.

ГЕКСИКОН® (р-р д/наружн. прим.; супп. ваг.) 129, *427*
ГЕКСИКОН® Д (супп. ваг.) . . . 129, *427*
ЗАЛДИАР (табл. п.о.) 149, *320*
ТРАНЕКСАМ® (р-р для в/в введ.; табл. п.п.о.) 391, *395*

ЭГИС ОАО 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 ОАО «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

Век охраны здоровья

В 2013 году ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» празднует свой столетний юбилей со дня своего основания. За эти годы продуктовый портфель компании был обновлен несколько раз, но одно никогда не менялось: обязательство «ЭГИС» в сфере исследований, разработки и производства высококачественных препаратов, направленное на охрану здоровья, качества и жизни.

«ЭГИС» встретил новое тысячелетие обширным обновлением: вместе с модернизацией своих производственных фабрик, компания вышла на новые рынки и терапевтические области, расширяя продуктовый портфель новыми препаратами и увеличивая инвестиции в инновации.

На заре второго столетия в истории компании начинается новая глава: она выходит на один из самых передовых и динамичных рынков в области медицины - рынок биотехнологических препаратов.

На передовой научных исследований и разработок

Фармацевтический завод «ЭГИС» накопил 80-летний опыт в области научных исследований и разработок. Ежегодно «ЭГИС» тратит 9% от объема продаж — это более 40 млн. евро — на научные исследования и разработки, став одной из самых активно инвестирующих компаний в научно-исследовательскую деятельность среди всех промышленных предприятий в Центральной и Восточной Европе.

Согласно результатам 2011/2012 финансового года, компания получила 2822 регистрационных свидетельства, из них 2501 — за рубежом и 321 — в Венгрии. Достойные результаты в области разработок лекарственных препаратов компании «ЭГИС» были признаны и удостоены 7 престижных наград за внедрение инноваций в течение последних двух десятилетий.

В 2012 году фармацевтический завод «ЭГИС» открыл новую фармацевтическую исследовательскую лабораторию и опытный завод, построенный по последнему слову техники, а также новые аналитические исследовательские лаборатории в Будапеште и Кёрменде. Цель компании заключается в постоянно расширяющемся ассортименте препаратов, которые обеспечивают современное лечение и способствуют улучшению качества жизни пациентов, а в результате создает все условия для долгой и здоровой жизни.

От молекул до мирового рынка

Деятельность компании охватывает все звенья производственно-сбытовой фармацевтической цепочки: от исследований и разработок, производства активных фармацевтических ингредиентов и готовой продукции до продаж и маркетинга. Это позволяет компании полностью контроли-

ровать качество своей продукции на протяжении срока годности и быть более чувствительными к изменениям в рыночных условиях.

В настоящее время ассортимент продукции «ЭГИС» насчитывает 531 препарат (различных форм и дозировок), которые относятся к 137 группам препаратов и содержат 119 видов активных ингредиентов. Компания «ЭГИС» имеет филиалы и представительства в 18 странах мира, продукция продается почти в 60 странах.

БЕТАДИН® (мазь д/наружн. прим.; р-р д/местн. и наружн. прим.; супп. ваг.) 77, *325*
ГАЛИДОР® (р-р для в/в и в/м введ.; табл.) *73*, 126
ТИЗЕРЦИН® (р-р д/инф. и в/м введ.; табл. п.о.) *265*, 370

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данном перечне в алфавитном порядке представлены торговые названия препаратов, вошедшие в данный выпуск **Доктор. Хирургия и интенсивная терапия** 2014.

Рядом с торговыми названиями препаратов указаны их лекарственные формы, название действующего вещества (для монокомпонентных препаратов) или комбинации действующих веществ, а для препаратов-участников **Доктор. Хирургия и интенсивная терапия** 2014, кроме того, и название фирмы-производителя. Для каждого описанного препарата (препараты-участники) прямым шрифтом указан номер страницы в Главе 1.

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 текущем выпуске, но при наличии информационной замены в виде описания препарата-синонима, указывается номер страницы соответствующего описания в Главе 1. Ссылка на страницу с описанием препарата приведена прямым шрифтом.

Отсутствие номеров страниц при торговом названии препарата в алфавитном перечне означает, что препарат не имеет ни собственного описания в Главе 1 данного выпуска, ни информационной замены в виде описания препарата-синонима.

L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ®: конц. д/р-ра для в/в введ. (***Эсцина лизинат***)

АБАКТАЛ®: табл. п.п.о. (***Пефлоксацин****)

АВЕЛОКС®: р-р д/инф., табл. п.п.о. (***Моксифлоксацин****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 35, *285*

АДЕНОЦИН: лиоф. д/р-ра для в/м введ.

АЗАРАН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)

АЗИТРОКС®: пор. д/сусп. для приема внутрь (***Азитромицин****, см. СУМАМЕД®, СУМАМЕД® ФОРТЕ) 357

АЗОТА ЗАКИСЬ: газ сжатый (***Динитрогена оксид***)

АЗТРЕАБОЛ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Азтреонам****)

АКВАЗАН: р-р д/местн. и наружн. прим. (***Повидон-йод***, см. БЕТАДИН®) 77

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин., р-р д/инф.; табл. п.о. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 50

АКТОВЕГИН®: гель д/наружн. прим., крем д/наружн. прим., мазь д/наружн. прим.

АЛИВ®: табл. п.п.о. (***Напроксен****, см. НАЛГЕЗИН, НАЛГЕЗИН ФОРТЕ) 286, 290

АЛЬФА НОРМИКС: гран. д/сусп. для приема внутрь, табл. п.п.о. (***Рифаксимин****)

АМБЕН: р-р для в/в введ. (***Аминометилбензойная кислота***)

АМИНОВЕН: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)

АМИНОПЛАЗМАЛЬ ГЕПА: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)

АМИНОПЛАЗМАЛЬ Е: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы]***)

АМИНОСОЛ-НЕО: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)

АМИНОСОЛ-НЕО Е: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы]***)

АМОКСИКЛАВ®: пор. д/р-ра для в/в введ. (***Амоксициллин* + Клавулановая кислота****)

АМПИОКС®-НАТРИЙ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Ампициллин* + Оксациллин****)

АМПИСИД: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Ампициллин* + Сульбактам****)

АМПИЦИЛЛИН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Ампициллин****)

АНГИОКС®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Бивалирудин****)

АНФИБРА: р-р д/ин. (***Эноксапарин натрия****, см. КЛЕКСАН®, ЭНИКСУМ®) 203, 458

АПРОТЕКС: лиоф. д/р-ра для в/в введ., р-р д/инф. (***Апротинин****)

АРДУАН: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Пипекурония бромид****) *(Gedeon Richter)* 54, *325*

АРИКСТРА: р-р для п/к введ. (***Фондапаринукс натрия****)

АСПИРИН® КАРДИО: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 59, *67*
АТАРАКС®: р-р для в/м введ., табл. п.о. (***Гидроксизин****)
АУГМЕНТИН®: пор. д/р-ра для в/в введ. (***Амоксициллин* + Клавулановая кислота****)
АЦЕРБИН: р-р д/наружн. прим. *(Montavit Pharmazeutische Fabrik GmbH)* 66
АЦИЛОК: р-р для в/в и в/м введ. (***Ранитидин****)
БАКТРОБАН®: мазь д/наружн. прим. (***Мупироцин****, см. БОНДЕРМ®) 92
БАНЕОЦИН®: мазь д/наружн. прим., пор. д/наружн. прим. (***Бацитрацин* + Неомицин****) *(Сандоз ЗАО)* 67, 70, *72*
БАРАЛГЕТАС: р-р для в/в и в/м введ. (***Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид****)
БАСИДЖЕН: р-р д/инф. (***Ципрофлоксацин****)
БАЦИМЕКС: р-р д/инф. (***Метронидазол****)
БЕПАНТЕН®: мазь д/наружн. прим., крем д/наружн. прим. (***Декспантенол****) *(Bayer Consumer Care AG)* 73, *149*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС: крем д/наружн. прим. (***Декспантенол* + Хлоргексидин****) *(Bayer Consumer Care AG)* 74, *149*
БЕТАДИН®: мазь д/наружн. прим., р-р д/местн. и наружн. прим., супп. ваг. (***Повидон-йод***) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)*. 76, 77,79, *325*
БЕТАМЕТАЗОН: р-р для в/в и в/м введ. (***Бетаметазон****)
БИНОКРИТ®: р-р для в/в и п/к введ. (***Эпоэтин альфа****) *(Сандоз ЗАО)* 81, *469*
БИСАКОДИЛ: супп. ректал., табл. п.о. раствор./кишечн. (***Бисакодил****)
БИСАКОДИЛ-НИЖФАРМ: супп. ректал. (***Бисакодил****)
БИСАКОДИЛ-ХЕМОФАРМ: табл. п.с.о. раствор./кишечн. (***Бисакодил****)
БОНДЕРМ®: мазь д/наружн. прим. (***Мупироцин****) *(BELUPO d.d.)* 92, *285*
БРАЛ: р-р для в/в и в/м введ. (***Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид****)
БРИЛИНТА®: табл. п.п.о. (***Тикагрелор****)
БРИЛОКАИН®-АДРЕНАЛИН: р-р д/ин. (***Артикаин* + Эпинефрин****)
БРИЛОКАИН®-АДРЕНАЛИН ФОРТЕ: р-р д/ин. (***Артикаин* + Эпинефрин****)
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР: табл. (***Бромокриптин****)
БУПРАНАЛ®: р-р для в/в и в/м введ. (***Бупренорфин****)
ВАГОТИЛ: р-р д/местн. прим. (***Поликрезулен****)
ВАЗОМАГ: капс., р-р д/ин. (***Мельдоний****) *(Олайнфарм)* 94, *278*
ВАРФАРИН НИКОМЕД: табл. (***Варфарин****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*. 98
ВЕРО-ОНДАНСЕТРОН: табл. п.п.о. (***Ондансетрон****)
ВИЦЕФ®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтазидим****)
ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 105
ВОЛЮВЕН: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***) *(Фрезениус Каби)* 111, *132*
ВОЛЮЛАЙТ: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***) *(Фрезениус Каби)* 115, *132*
ГАДОВИСТ®: р-р для в/в введ. (***Гадобутрол****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 119
ГАЛАВИТ®: пор. д/р-ра для в/м введ. (***Аминодигидрофталазиндион натрия***)
ГАЛИДОР®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Бенциклан****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* *73*, 126
ГЕКСИКОН®: р-р д/наружн. прим., супп. ваг. (***Хлоргексидин****) *(STADA CIS)* 129, *427*
ГЕКСИКОН® Д: супп. ваг. (***Хлоргексидин****) *(STADA CIS)*. . . . 129, *427*
ГЕЛОПЛАЗМА БАЛАНС: р-р д/инф. (***Желатин***)
ГЕЛОФУЗИН: р-р д/инф. (***Желатин***)
ГЕМОДЕЗ-Н: р-р д/инф. (***Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия гидрокарбонат + Натрия хлорид + Повидон-8 тыс.***)
ГЕМОСТАБИЛ: р-р д/инф. (***Декстран* [ср.мол.масса 35000-45000]***)
ГЕМОХЕС: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) 111, 115
ГЕМОХЕС 10%: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) 111, 115

ГЕМОХЕС 6%: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) 111, 115
ГЕПАРИН: р-р д/ин. (***Гепарин натрия****)
ГЕПАСОЛ-НЕО: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)
ГИАЛГАН ФИДИЯ: р-р для в/суставн. введ. (***Гиалуроновая кислота****)
ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛ-ЭСКОМ: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) 111, 115
ГИПЕРХАЕС: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) 111, 115
ГИПОЗОЛЬ: аэроз. д/местн. прим. (***Метилурацил + Облепихи масло + Сульфаэтидол****)
ГОРДОКС®: р-р для в/в введ. (***Апротинин****) *(Gedeon Richter)* *54*, 133
ГОРДОКС®: конц. д/р-ра для в/в введ., р-р д/инф. (***Апротинин****)
ГРАМИЦИДИН С: конц. д/р-ра для наружн. и местн. прим. (***Грамицидин С****)
ГУБКА АНТИСЕПТИЧЕСКАЯ С КАНАМИЦИНОМ: губка (***Канамицин* + Нитрофурал* + [Кальция хлорид + Желатин]***)
ГУТТАСИЛ: капли для приема внутрь (***Натрия пикосульфат****) *(Фармак ПАО)* 137, *294*
ДЕКСАЛГИН®: р-р для в/в и в/м введ. (***Декскетопрофен****) *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)*..... ... 139, *149*
ДЕКСАЛГИН® 25: табл. п.п.о. (***Декскетопрофен****) *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)*..... ... 144, *149*
ДЕКСАМЕТАЗОН: р-р д/ин. (***Дексаметазон****)
ДЕКСОНА: р-р д/ин. (***Дексаметазон****)
ДЕКСТРАН 70: р-р д/инф. (***Декстран* [ср.мол.масса 64000-76000]***)
ДЕПАНТОЛ®: крем д/наружн. прим. (***Декспантенол* + Хлоргексидин****, см. БЕПАНТЕН® ПЛЮС)..... 74
ДЕРИНАТ®: р-р для в/м введ. (***Натрия дезоксирибонуклеат***)
ДЕРМАТИКС ГЕЛЬ СИЛИКОНОВЫЙ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ РУБЦОВ: гель д/наружн. прим.
ДИКЛОФЕНАК САНДОЗ®: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Диклофенак****)
ДИМЕФОСФОН®: р-р для приема внутрь, р-р для приема внутрь и наружн. прим. (***Диметилоксобутилфосфонилдиметилат***)
ДИОКСИДИН®: мазь д/наружн. прим. (***Гидроксиметилхиноксилиндиоксид***)
ДИОКСИЗОЛЬ: аэроз. д/местн. и наружн. прим. (***Гидроксиметилхиноксилиндиоксид + Тримекаин****)
ДИПЕПТИВЕН: конц. для р-ра д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)
ДИПРИВАН®: эмульс. для в/в введ. (***Пропофол****)
ДИЦИНОН®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Этамзилат****)
ДОБУТАМИН ГЕКСАЛ: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Добутамин****)
ДОРМИКУМ: р-р для в/в и в/м введ. (***Мидазолам****)
ДУЛЬКОЛАКС®: супп. рект., табл. п.о. раствор./кишечн. (***Бисакодил****)
ДЮРОГЕЗИК®: ТТС (***Фентанил****)
ДЮРОГЕЗИК® МАТРИКС: ТТС (***Фентанил****)
ДЮФАЛАК®: сироп (***Лактулоза****, см. ПОРТАЛАК®)..... 334
ЖЕЛАТИНОЛЬ®: р-р д/инф. (***Желатин***)
ЗАЛДИАР: табл. п.о. (***Парацетамол* + Трамадол****) *(STADA CIS)*..... ... 149, *320*
ЗАНТАК®: р-р для в/в и в/м введ. (***Ранитидин****)
ЗОФЛОКС: р-р д/инф. (***Офлоксацин****)
ЗОФРАН®: р-р для в/в и в/м введ., сироп, супп. рект., табл. д/рассас., табл. п.о. (***Ондансетрон****)
ИЗАКАРДИН: конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз. (***Изосорбида динитрат****) *(Фармамед ООО)*..... ... 154, *159*
ИЗОКЕТ®: конц. для р-ра д/инф. (***Изосорбида динитрат****, см. ИЗАКАРДИН)..... 154
ИЗОСУРС® СТАНДАРТ: смесь жидк.
ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ: р-р д/инф., р-р для в/в введ. (***Иммуноглобулин человека нормальный***, см. ИНТРАТЕКТ)..... 160
ИНСТИЛЛАГЕЛЬ: гель д/местн. прим. (***Лидокаин* + Хлоргексидин****)
ИНТЕСТАМИН®: смесь д/энтеральн. питан.
ИНТРАГЛОБИН: р-р для в/в введ. (***Иммуноглобулин человека нормальный***)
ИНТРАТАКСИМ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефотаксим****)

ИНТРАТЕКТ: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека нормальный***) *(Biotest Pharma)* 160

ИНФЕЗОЛ® 100: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы]***)

ИНФЕЗОЛ® 40: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы]***)

ИНФУКОЛ ГЭК: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) 111, 115

ЙОНОСТЕРИЛ®: р-р д/инф.

КАБИВЕН® ЦЕНТРАЛЬНЫЙ: эмульс. д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы]***, см. СМОФКАБИВЕН® ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ, СМОФКАБИВЕН® ЦЕНТРАЛЬНЫЙ) 338, 347

КАНАМИЦИН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Канамицин****)

КАРДИАСК®: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***) *(Канонфарма продакшн ЗАО)* *67*, 165

КАРДИОМАГНИЛ®: табл. п.п.о. (***Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид***) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* *67*, 170

КАРДИОНАТ: р-р д/ин. (***Мельдоний****, см. ВАЗОМАГ) 94

КАТАДОЛОН®: капс. (***Флупиртин****) *(Teva)* 174, *407*

КАТАДОЛОН® ФОРТЕ: табл. пролонг. (***Флупиртин****) *(Teva)* . . 178, *407*

КАТЕДЖЕЛЬ С ЛИДОКАИНОМ: гель д/наружн. прим. (***Лидокаин* + Хлоргексидин****) *(Montavit Pharmazeutische Fabrik GmbH)* 182, *265*

КВАМАТЕЛ®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Фамотидин****) *(Gedeon Richter)* 184, *403*

КЕТАНОВ®: табл. п.п.о. (***Кеторолак****)

КЕТОЛАК®: табл. п.п.о. (***Кеторолак****)

КЕТОНАЛ®: гель д/наружн. прим., капс., крем д/наружн. прим., р-р для в/в и в/м введ., табл. п.п.о., табл. пролонг. (***Кетопрофен****) *(Сандоз ЗАО)* 187, 190, 195, *203*

КЕТОНАЛ® ДУО: капс. с модиф. высвоб. (***Кетопрофен****) *(Сандоз ЗАО)* 199, *203*

КЕТОПРОФЕН: гель д/наружн. прим. (***Кетопрофен****, см. КЕТОНАЛ®) 187

КЕТОРОЛ®: табл. п.п.о. (***Кеторолак****)

КЕТОРОЛАК: табл. п.п.о. (***Кеторолак****)

КЕФЗОЛ™: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефазолин****)

КИТРИЛ®: конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. (***Гранисетрон****)

КЛАМОСАР®: пор. д/р-ра для в/в введ. (***Амоксициллин* + Клавулановая кислота****)

КЛАФОБРИН®: пор. д/р-ра для в/в введ., пор. д/р-ра для в/м введ. (***Цефотаксим****)

КЛАФОРАН®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефотаксим****)

КЛЕКСАН®: р-р д/ин. (***Эноксапарин натрия****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 203, *469*

КЛИОН: р-р д/инф. (***Метронидазол****)

КЛОПИДЕКС®: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****) *(BELUPO d.d.)*. 214, *219*

КЛОПИДОГРЕЛ: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****, см. КЛОПИДЕКС®, ЛИСТАБ® 75) 214, 265

КОДЕЛАК® НЕО: сироп (***Бутамират****)

КОНСОЛ®: р-р для в/коронарн. введ. (***Декстран* + Инозин* + Калия хлорид + Кальция глюконат + Лидокаин* + Магния сульфат + Натрия гидрокарбонат + Натрия хлорид***)

КОНТРАКТУБЕКС: гель д/наружн. прим. (***Аллантоин + Гепарин натрия + Лука репчатого луковиц экстракт***)

КОНТРИКАЛ®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Апротинин****)

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ: р-р для п/к и субконъюнкт. введ. (***Кофеин***)

КСАРЕЛТО®: табл. п.п.о. (***Ривароксабан****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 220, 231, *338*

КСЕФОКАМ®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.п.о. (***Лорноксикам****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 245, 249, *278*

КСЕФОКАМ® РАПИД: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Лорноксикам****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 254, *278*

КСИЛОКАИН: р-р д/ин. (***Лидокаин****)

ЛАВАКОЛ®: пор. д/р-ра для приема внутрь (***Макрогол****) *(Мо-*

ковская фармацевтическая фабрика) ... 258, *278*

ЛАКСИГАЛ: капли для приема внутрь (***Натрия пикосульфат****, см. ГУТТАСИЛ, РЕГУЛАКС® ПИКОСУЛЬФАТ) ... 137, 336

ЛАТРАН®: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. (***Ондансетрон****)

ЛЕВОЛЕТ® Р: р-р д/инф., табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****) *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)* ... 259, *265*

ЛЕВОФЛОКСАЦИН: р-р д/инф. (***Левофлоксацин****, см. ЛЕВОЛЕТ® Р) ... 259

ЛЕМОД®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Метилпреднизолон****)

ЛЕНДАЦИН®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)

ЛЕФЛОБАКТ: р-р д/инф., табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****, см. ЛЕВОЛЕТ® Р) ... 259

ЛИДОКАИН: р-р д/ин., спрей д/местн. прим. доз. (***Лидокаин****)

ЛИДОКАИН АСЕПТ: спрей д/местн. прим. (***Лидокаин**** + ***Хлоргексидин****)

ЛИПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 10%: эмульс. д/инф. (***Жировые эмульсии для парентерального питания***)

ЛИПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20%: эмульс. д/инф. (***Жировые эмульсии для парентерального питания***)

ЛИСТАБ® 75: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****) *(Сотекс ФармФирма)* ... *219*, 265

ЛИФАКСОН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)

ЛИФОРАН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефотаксим****)

ЛОНГИДАЗА®: лиоф. д/р-ра д/ин., супп. ваг./ректал. (***Гиалуронидаза**** + ***Азоксимера бромид***) *(Петровакс фарм НПО)* ... *132*,269, 274

ЛОПИРЕЛ: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****, см. КЛОПИДЕКС®, ЛИСТАБ® 75) ... 214, 265

МАКСИГАН: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Метамизол натрия**** + ***Питофенон**** + ***Фенпивериния бромид****)

МАКСИПИМ®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефепим****)

МАННИТ: р-р д/инф. (***Маннитол***)

МАННИТОЛ: р-р д/инф. (***Маннитол***)

МАФУСОЛ: р-р д/инф. (***Калия хлорид*** + ***Магния хлорид*** + ***Натрия хлорид*** + ***Натрия фумарат***)

МЕДКСЕНОН: газ сжатый (***Ксенон***)

МЕЗАТОН: р-р д/ин. (***Фенилэфрин****)

МЕТИПРЕД: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Метилпреднизолон****)

МЕТОКЛОПРАМИД: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Метоклопрамид****)

МЕТРОНИДАЗОЛ: р-р д/инф. (***Метронидазол****)

МЕТРОНИДАЗОЛ НИКОМЕД: р-р д/инф. (***Метронидазол****)

МИДОКАЛМ®: табл. п.п.о. (***Толперизон****) *(Gedeon Richter)* ... 278, *391*

МИДОКАЛМ®-РИХТЕР: р-р д/ин. (***Толперизон**** + ***Лидокаин****) *(Gedeon Richter)* ... 280, *391*

МИРАМИСТИН®: р-р д/местн. прим. (***Мирамистин***) *(Инфамед ООО)* ... 282

МОКСИН: р-р д/инф., табл. п.п.о. (***Моксифлоксацин****, см. АВЕЛОКС®) ... 35

МОРФИН: р-р д/ин. (***Морфин***)

МСТ КОНТИНУС: табл. п.о. пролонг. (***Морфин***)

МУКОФАЛЬК: гран. д/сусп. для приема внутрь (***Подорожника овального семян оболочка***)

НАКЛОФЕН: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Диклофенак****)

НАЛБУФИН: р-р д/ин. (***Налбуфин****)

НАЛГЕЗИН: табл. п.п.о. (***Напроксен****) *(KRKA)* ... 286, *294*

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ: табл. п.п.о. (***Напроксен****) *(KRKA)* ... 290, *294*

НАНИПРУС: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Натрия нитропруссид***)

НАРОПИН®: р-р д/ин. (***Ропивакаин****)

НАЦЕФ®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефазолин****)

НЕОВАСКУЛГЕН®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. (***Камбиоген-плазмид***) *(Институт Стволовых Клеток Человека)* ... *165*, 294

НЕОГЕПАТЕКТ: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека против гепатита В***) *(Biotest Pharma)* ... *160*, 296

НЕОТОН: пор. для р-ра д/инф. (***Фосфокреатин***)

НЕОЦИТОТЕКТ: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный***) *(Biotest Pharma)* ... *160*, 301

НИМБЕКС®: р-р для в/в введ. (***Цисатракурия безилат****)

НИТРО: конц. для р-ра д/инф. (***Нитроглицерин***)

НИТРОГЛИЦЕРИН: конц. для р-ра д/инф. (***Нитроглицерин***)

НОВОКАИН: р-р д/ин. (***Прокаин****)
НОРМАЗЕ: сироп (***Лактулоза****, см. ПОРТАЛАК®) 334
ОДЕСТОН: табл. (***Гимекромон****)
ОКТАГАМ®: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека нормальный***, см. ИНТРАТЕКТ). 160
ОКТЕНИСЕПТ: р-р д/местн. и наружн. прим.
ОКТРЕОТИД-ДЕПО: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (***Октреотид****) *(Фарм-Синтез ЗАО)* . . . . . *. . . 306*, 308
ОКТРЕОТИД® ФСИНТЕЗ: р-р для в/в и п/к введ. (***Октреотид****)
ОЛИКЛИНОМЕЛЬ N7-1000Е: эмульс. д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы]***, см. СМОФКАБИВЕН® ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ, СМОФКАБИВЕН® ЦЕНТРАЛЬНЫЙ). . . . . *. . . 338*, 347
ОМЕГАВЕН: эмульс. д/инф. (***Жировые эмульсии для парентерального питания***)
ОМЕЗ®: капс. раствор./кишечн. (***Омепразол****) *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)* . . . . . *. . . 316, 320*
ОМНИТУС: сироп, табл. с модиф. высвоб. п.п.о. (***Бутамират****)
ОРТОФЕН: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Диклофенак****)
ОФЛОКСАЦИН: р-р д/инф. (***Офлоксацин****)
ОФРАМАКС®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ПАРЛОДЕЛ®: табл. (***Бромокриптин****)
ПЕНТАГЛОБИН: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]***) *(Biotest Pharma)*. . . . . *. . . 160*, 320
ПЕРФАЛГАН: р-р д/инф. (***Парацетамол****)
ПЕРФТОРАН: эмульс. д/инф.
ПЕФЛОКСАЦИН-АКОС: конц. для р-ра д/инф. (***Пефлоксацин****)
ПИПОЛЬФЕН®: р-р для в/в и в/м введ. (***Прометазин****)
ПЛАГРИЛ®: табл. п.п.о. (***Клопидогрел****, см. КЛОПИДЕКС®, ЛИСТАБ® 75) . . . . . *. . . 214*, 265
ПЛАЗМА-ЛИТ 148 ВОДНЫЙ РАСТВОР: р-р д/инф. (***Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия глюконат + Натрия хлорид***)
ПЛАЗМА-ЛИТ 148 С 5% ГЛЮКОЗОЙ: р-р д/инф. (***Декстроза + Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия глюконат + Натрия хлорид***)
ПЛАЗМАЛИН: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) . . . . . *. . . 111*, 115
ПОВИДОН-ЙОД: мазь д/наружн. прим., супп. ваг. (***Повидон-йод***, см. БЕТАДИН®). 77
ПОЛИОКСИДОНИЙ®: лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим., супп. ваг./ректр., табл. (***Азоксимера бромид****) *(Петровакс фарм НПО)* *48*, 325
ПОРТАЛАК®: сироп (***Лактулоза****) *(BELUPO d.d.)* . . . . . *. . . 259*, 334
ПРОЗЕРИН: р-р для в/в и п/к введ. (***Неостигмина метилсульфат***)
ПРОМЕДОЛ: р-р д/ин. (***Тримеперидин****)
ПРОПОФОЛ ФРЕЗЕНИУС: эмульс. для в/в введ. (***Пропофол****)
ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ: р-р для в/в введ. (***Протамина сульфат****)
РАНИСАН®: р-р для в/в и в/м введ. (***Ранитидин****)
РАНИТИДИН: р-р для в/в и в/м введ. (***Ранитидин****)
РАСТВОР ХАРТМАНА: р-р д/инф. (***Натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид + Кальция хлорид + Натрия хлорид + Натрия лактат]***)
РЕГЛАН®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Метоклопрамид****)
РЕГУЛАКС® ПИКОСУЛЬФАТ: капли для приема внутрь (***Натрия пикосульфат****) *(Krewel Meuselbach GmbH)* . . . . . *. . . 294*, 336
РЕКОФОЛ®: эмульс. для в/в введ. (***Пропофол****)
РЕЛАНИУМ®: р-р для в/в и в/м введ. (***Диазепам****)
РЕЛИУМ: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. (***Диазепам****)
РЕМЕДИА: р-р д/инф. (***Левофлоксацин****, см. ЛЕВОЛЕТ® Р). 259
РЕОГЛЮМАН: р-р д/инф. (***Декстран* [ср.мол.масса 30000-50000] + Маннитол + Натрия хлорид***)
РЕОПОЛИГЛЮКИН: р-р д/инф. (***Декстран* [ср.мол.масса 30000-40000]***)
РЕОСОРБИЛАКТ®: р-р д/инф. (***Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол***)
РЕОХЕС 200: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) . . . . . *. . . 111*, 115
РЕТАРПЕН® 1,2: пор. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (***Бензатина бензилпенициллин****)

РЕТАРПЕН® 2,4: пор. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (***Бензатина бензилпенициллин****)
РЕФОРТАН® ГЭК 10%: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***)
РЕФОРТАН® ГЭК 6%: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***)
РОМФАЛАК: сироп (***Лактулоза****, см. ПОРТАЛАК®) 334
РОЦЕФИН®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
САЛФЕТКИ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИЕ ANKAFERD BLOOD STOPPER: салф. лечебн.
САНГВИРИТРИН®: р-р д/наружн. примен. спирт. (***Сангвинарина гидросульфат + Хелеритрина гидросульфат***)
САНГВИРИТРИН® ЛИНИМЕНТ 0,5%: линим. (***Сангвинарина гидросульфат + Хелеритрина гидросульфат***)
САНДОСТАТИН: р-р для в/в и п/к введ. (***Октреотид****)
СЕВОРАН®: жидк. д/ингал. (***Севофлуран****)
СЕДУКСЕН: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Диазепам****)
СЕМАКС®: капли наз. (***Метионил-глутамил- гистидил-фенилаланил- пролил-глицил- пролин***)
СЕПРОТИН: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Протеин С человеческий***)
СИБАЗОН: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Диазепам****)
СИГНИЦЕФ®: р-р д/инф. (***Левофлоксацин****, см. ЛЕВОЛЕТ® Р) 259
СИРДАЛУД®: табл. (***Тизанидин****)
СМОФКАБИВЕН® ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ: эмульс. д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы]***) *(Фрезениус Каби) 54*, 338
СМОФКАБИВЕН® ЦЕНТРАЛЬНЫЙ: эмульс. д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы]***) *(Фрезениус Каби) 54*, 347
СОЛУ-МЕДРОЛ®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Метилпреднизолон****)
СОРБИЛАКТ®: р-р д/инф. (***Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол***)
СПАЗГАН™: р-р для в/в и в/м введ. (***Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид****)
СПАЗМАЛИН®: р-р для в/в и в/м введ. (***Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид****)
СПРЕЙ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИЙ ANKAFERD BLOOD STOPPER: спрей д/местн. прим.
СРЕДСТВО КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕЕ ANKAFERD BLOOD STOPPER: р-р д/местн. прим.
СТАБИЗОЛ® ГЭК 6%: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) 111, 115
СУЛЬТАСИН®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Ампициллин* + Сульбактам****)
СУМАМЕД®: капс., лиоф. д/р-ра д/инф., пор. д/сусп. для приема внутрь, табл. п.п.о. (***Азитромицин****) *(Teva) 48*, 357
СУМАМЕД® ФОРТЕ: пор. д/сусп. для приема внутрь (***Азитромицин****) *(Teva) 48*, 357
ТАВАНИК®: р-р д/инф., табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****, см. ЛЕВОЛЕТ® Р) 259
ТАМЕРИТ: пор. д/р-ра для в/м введ. (***Аминодигидрофталазиндион натрия***)
ТАРИВИД®: р-р д/инф. (***Офлоксацин****)
ТАХОКОМБ®: губка
ТИЕНАМ: пор. д/р-ра для в/м введ., пор. для р-ра д/инф. (***Имипенем* + Циластатин****)
ТИЗАЛУД: табл. (***Тизанидин****)
ТИЗАНИЛ®: табл. (***Тизанидин****)
ТИЗЕРЦИН®: р-р д/инф. и в/м введ. (***Левомепромазин****) *(EGIS Pharmaceuticals PLC) 265*, 370
ТИМЕНТИН: пор. лиофилизир. д/инф. (***Тикарциллин* + Клавулановая кислота****)
ТИМОГЛОБУЛИН®: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Иммуноглобулин антитимоцитарный***) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 160*, 376
ТИМОДЕПРЕССИН®: р-р для в/м введ., спрей наз. доз. *(Фарма Био ООО) 382*
ТИОПЕНТАЛ: пор. д/р-ра для в/в введ. (***Тиопентал натрий****)
ТИОПЕНТАЛ НАТРИЙ: пор. д/р-ра для в/в введ. (***Тиопентал натрий****)
ТИРОЗОЛ®: табл. п.п.о. (***Тиамазол****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company) 370*, 386

ТИССУКОЛ КИТ: лиоф. д/р-ра для наружн. прим.
ТОМИЦИД: р-р д/местн. и наружн. прим.
ТРАКРИУМ®: р-р для в/в введ. (***Атракурия безилат****)
ТРАМАДОЛ: капли для приема внутрь, капс., р-р д/ин. (***Трамадол****)
ТРАМАДОЛ ЛАННАХЕР: р-р д/ин. (***Трамадол****)
ТРАМАДОЛ-АКРИ®: капс. (***Трамадол****)
ТРАМАЛ®: капли для приема внутрь, капс., р-р д/ин. (***Трамадол****)
ТРАМАЛ® РЕТАРД: табл. ретард п.о. (***Трамадол****)
ТРАМОЛИН®: р-р д/ин. (***Трамадол****)
ТРАНЕКСАМ®: р-р для в/в введ., табл. п.п.о. (***Транексамовая кислота****) *(STADA CIS)*. 391, *395*
ТРАСИЛОЛ® 500000: р-р д/инф. (***Апротинин****, см. ГОРДОКС®) 133
ТРАУМЕЛЬ® С: капли д/приема внутрь гомеопат., мазь д/наружн. прим. гомеопат., р-р для в/м и околосуст. введ. гомеопат., табл. д/рассас. *(Heel)* 395
ТРИХОПОЛ®: р-р д/инф. (***Метронидазол****)
ТРОМБО АСС®: табл. п.п.о. раствор./кишечн. (***Ацетилсалициловая кислота***)
ТРОМБОВАЗИМ®: лиоф. д/р-ра д/инф. *(Сибирский центр фармакологии и биотехнологии)*. 400
ТРОМЕТАМОЛ Н: р-р д/инф. (***Трометамол****)
УЛЬТРАКАИН® Д-С: р-р д/ин. (***Артикаин* + *Эпинефрин****)
УЛЬТРАКАИН® Д-С ФОРТЕ: р-р д/ин. (***Артикаин* + *Эпинефрин****)
УМАН КОМПЛЕКС Д.И.: лиоф. д/р-ра для в/в введ., пор. лиофилизир. д/р-ра д/ин. (***Фактор IX комплекс***)
ФЕНДИВИЯ™: ТТС (***Фентанил****)
ФЕНТАНИЛ: р-р для в/в и в/м введ. (***Фентанил****)
ФЛАГИЛ®: р-р д/инф. (***Метронидазол****)
ФЛАМАКС®: р-р для в/в и в/м введ. (***Кетопрофен****, см. КЕТОНАЛ®) 187
ФЛОГЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 403
ФОРАН: конц. д/ингал. р-ра (***Изофлуран****)
ФОРТИКЕР: смесь д/энтеральн. питан.
ФОРТУМ®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтазидим****)
ФОРЦЕФ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ФРАГМИН®: р-р для в/в и п/к введ. (***Далтепарин натрия****)
ФРОМИЛИД® УНО: табл. п.о. пролонг. (***Кларитромицин****) *(KRKA)* . . . . . *. . . 203*, 408
ФТАЛАЗОЛ: табл. (***Фталилсульфатиазол****)
ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА, 18 F: р-р для в/в введ. (***Флудезоксиглюкоза [18F]***)
ФУРАМАГ®: капс. (***Фуразидин***) *(Олайнфарм)* 414
ФУРАЦИЛИН: табл. д/р-ра для местн. прим. (***Нитрофурал****)
ХАЕС-СТЕРИЛ®: р-р д/инф. (***Гидроксиэтилкрахмал***, см. ВОЛЮВЕН, ВОЛЮЛАЙТ) 111, 115
ХАЙЛЕФЛОКС: табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****) *(HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)* . . . . . *. . . 265*, 417
ХАЙМИКС®: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)
ХАЙРУМАТ: табл. (***Ибупрофен* + *Парацетамол****) *(HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)* . . . . . *. . . 153*, 423
ХЕМОМИЦИН: капс., пор. д/сусп. для приема внутрь, табл. п.п.о. (***Азитромицин****, см. СУМАМЕД®) 357
ХЛОРГЕКСИДИН: р-р д/местн. и наружн. прим. (***Хлоргексидин****)
ЦЕЛЕБРЕКС®: капс. (***Целекоксиб****)
ЦЕРУКАЛ®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Метоклопрамид****)
ЦЕФАБОЛ®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. (***Цефотаксим****)
ЦЕФАЗОЛИН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефазолин****)
ЦЕФАЗОЛИН-АКОС: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефазолин****)
ЦЕФАМАБОЛ®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефамандол****)
ЦЕФАТ®: пор. д/р-ра для в/в введ., пор. д/р-ра для в/м введ. (***Цефамандол****)
ЦЕФЕПИМ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефепим****)
ЦЕФОБИД: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефоперазон****)
ЦЕФОМАКС: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефепим****)
ЦЕФОПЕРАБОЛ®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефоперазон****)
ЦЕФОСИН®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. (***Цефотаксим****)
ЦЕФОТАКСИМ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. (***Цефотаксим****)
ЦЕФТАЗИДИМ-АКОС: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтазидим****)

ЦЕФТРИАБОЛ®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ЦЕФТРИАКСОН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ЦЕФТРИАКСОН-АКОС: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ЦЕФУРАБОЛ®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефуроксим****)
ЦЕФУРОКСИМ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефуроксим****)
ЦИБОР® 2500: р-р для п/к введ. (***Бемипарин натрия****) *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* *73*, 428
ЦИБОР® 3500: р-р для п/к введ. (***Бемипарин натрия****) *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)*. *73*, 433
ЦИПРИНОЛ®: конц. для р-ра д/инф., р-р д/инф. (***Ципрофлоксацин****)
ЦИПРОБАЙ®: р-р д/инф. (***Ципрофлоксацин****)
ЦИПРОБИД: р-р д/инф. (***Ципрофлоксацин****)
ЦИПРОЛЕТ®: р-р д/инф. (***Ципрофлоксацин****)
ЦИПРОФЛОКСАЦИН: р-р д/инф. (***Ципрофлоксацин****)
ЦИТЕАЛ: р-р д/наружн. прим. (***Хлоргексидин****, см. ГЕКСИКОН®). 129
ЦИФРАН®: р-р д/инф. (***Ципрофлоксацин****)
ЭБРАНТИЛ®: капс. пролонг., р-р для в/в введ. (***Урапидил****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* *403*, 439
ЭЛЕФЛОКС: р-р д/инф. (***Левофлоксацин****, см. ЛЕВОЛЕТ® Р). 259
ЭЛИКВИС®: табл. п.п.о. (***Апиксабан****) *(Bristol-Myers Squibb)* *54*, 448
ЭМЛА®: крем д/местн. и наружн. примен., пластырь-ТДТС (***Лидокаин**** + ***Прилокаин****)
ЭНЕМА КЛИН: р-р д/ректр. введ. *(КДК-Фарм ООО)* 457
ЭНИКСУМ®: р-р д/ин. (***Эноксапарин натрия****) *(Сотекс Фарм-Фирма)*. 458, *469*
ЭПОКРИН: р-р для в/в и п/к введ. (***Эпоэтин альфа****, см. БИНОКРИТ®) 81
ЭТАМЗИЛАТ: р-р для в/в и в/м введ. (***Этамзилат****)

УКАЗАТЕЛЬ СИНОНИМОВ

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

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

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

Азитромицин*

СУМАМЕД® — капс., лиоф. д/р-ра д/инф., пор. д/сусп. для приема внутрь, табл. п.п.о. 4,76

СУМАМЕД® ФОРТЕ — пор. д/сусп. для приема внутрь 0,35

АЗИТРОКС® — пор. д/сусп. для приема внутрь 0,29

ХЕМОМИЦИН — капс., пор. д/сусп. для приема внутрь, табл. п.п.о. 0,26

Азоксимера бромид*

ПОЛИОКСИДОНИЙ® — лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим., супп. ваг./ректал., табл. 1,34

Азтреонам*

АЗТРЕАБОЛ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. . . . 0,02

Аллантоин + Гепарин натрия + Лука репчатого луковиц экстракт

КОНТРАКТУБЕКС — гель д/наружн. прим. 0,43

Аминодигидрофталазиндион натрия

ГАЛАВИТ® — пор. д/р-ра для в/м введ. 0,44

ТАМЕРИТ — пор. д/р-ра для в/м введ. 0,08

Аминокислоты для парентерального питания

ГЕПАСОЛ-НЕО — р-р д/инф. 0,09

АМИНОПЛАЗМАЛЬ ГЕПА — р-р д/инф. 0,07

ДИПЕПТИВЕН — конц. для р-ра д/инф. 0,06

АМИНОСОЛ-НЕО — р-р д/инф. 0,06

АМИНОВЕН — р-р д/инф. 0,06

ХАЙМИКС® — р-р д/инф. 0,01

Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы]

КАБИВЕН® ЦЕНТРАЛЬНЫЙ — эмульс. д/инф. 0,13

ОЛИКЛИНОМЕЛЬ N7-1000E — эмульс. д/инф. 0,13

СМОФКАБИВЕН® ЦЕНТРАЛЬНЫЙ — эмульс. д/инф. 0,03

СМОФКАБИВЕН® ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ — эмульс. д/инф. 0,02

Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы]

АМИНОПЛАЗМАЛЬ Е — р-р д/инф. 0,10

ИНФЕЗОЛ® 40 — р-р д/инф. 0,09

ИНФЕЗОЛ® 100 — р-р д/инф. 0,08

АМИНОСОЛ-НЕО Е — р-р д/инф. 0,03

Аминометилбензойная кислота

АМБЕН — р-р для в/в введ. 0,06

Амоксициллин* + Клавулановая кислота*

АУГМЕНТИН® — пор. д/р-ра для в/в введ. 3,02

АМОКСИКЛАВ® — пор. д/р-ра для в/в введ. 2,79

КЛАМОСАР® — пор. д/р-ра для в/в введ. 0,02

Ампициллин*

АМПИЦИЛЛИН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,29

Ампициллин* + Оксациллин*
АМПИОКС®-НАТРИЙ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,03
Ампициллин* + Сульбактам*
АМПИСИД — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,20
СУЛЬТАСИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,15
Апиксабан*
ЭЛИКВИС® — табл. п.п.о. 0,19
Апротинин*
КОНТРИКАЛ® — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,34
ГОРДОКС® — конц. д/р-ра для в/в введ., р-р д/инф., р-р для в/в введ. . . . 0,33
АПРОТЕКС — лиоф. д/р-ра для в/в введ., р-р д/инф. 0,15
ТРАСИЛОЛ® 500000 — р-р д/инф. 0,04
Артикаин* + Эпинефрин*
УЛЬТРАКАИН® Д-С — р-р д/ин. 0,18
УЛЬТРАКАИН® Д-С ФОРТЕ — р-р д/ин. 0,12
БРИЛОКАИН®-АДРЕНАЛИН — р-р д/ин. 0,01
БРИЛОКАИН®-АДРЕНАЛИН ФОРТЕ — р-р д/ин. 0,01
Атракурия безилат*
ТРАКРИУМ® — р-р для в/в введ. 0,11
Ацетилсалициловая кислота
АСПИРИН® КАРДИО — табл. п.о. раств./кишечн. 0,78
ТРОМБО АСС® — табл. п.п.о. раствор./кишечн. 0,59
КАРДИАСК® — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,13
Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид
КАРДИОМАГНИЛ® — табл. п.п.о. 2,04
Бацитрацин* + Неомицин*
БАНЕОЦИН® — мазь д/наружн. прим., пор. д/наружн. прим. 0,36
Бемипарин натрия*
ЦИБОР® 3500 — р-р для п/к введ. 0,04
ЦИБОР® 2500 — р-р для п/к введ. 0,03
Бензатина бензилпенициллин*
РЕТАРПЕН® 2,4 — пор. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,08
РЕТАРПЕН® 1,2 — пор. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,07
Бенциклан*
ГАЛИДОР® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,36
Бетаметазон*
БЕТАМЕТАЗОН — р-р для в/в и в/м введ. 0,05
Бивалирудин*
АНГИОКС® — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,09
Бисакодил*
БИСАКОДИЛ — супп. рект., табл. п.о. раствор./кишечн. 0,20
ДУЛЬКОЛАКС® — супп. рект., табл. п.о. раствор./кишечн. 0,18
БИСАКОДИЛ-ХЕМОФАРМ — табл. п.с.о. раствор./кишечн. 0,04
БИСАКОДИЛ-НИЖФАРМ — супп. рект. 0,02
Бромокриптин*
ПАРЛОДЕЛ® — табл. 0,10
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР — табл. . . . 0,07
Бупренорфин*
БУПРАНАЛ® — р-р для в/в и в/м введ. 0,03
Бутамират*
ОМНИТУС — сироп, табл. с модиф. высвоб. п.п.о. 0,48
КОДЕЛАК® НЕО — сироп. 0,10
Варфарин*
ВАРФАРИН НИКОМЕД — табл. 0,53
Гадобутрол*
ГАДОВИСТ® — р-р для в/в введ. 0,05
Гепарин натрия*
ГЕПАРИН — р-р д/ин. 0,55
Гиалуронидаза* + Азоксимера бромид
ЛОНГИДАЗА® — лиоф. д/р-ра д/ин., супп. ваг./ректал. 0,57
Гиалуроновая кислота*
ГИАЛГАН ФИДИЯ — р-р для в/суставн. введ. . . . 0,24
Гидроксизин*
АТАРАКС® — р-р для в/м введ., табл. п.о. 1,00
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид
ДИОКСИДИН® — мазь д/наружн. прим. 0,31
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид + Тримекаин*
ДИОКСИЗОЛЬ — аэроз. д/местн. и наружн. прим. 0,02
Гидроксиэтилкрахмал
ВОЛЮВЕН — р-р д/инф. 0,12
РЕФОРТАН® ГЭК 6% — р-р д/инф. 0,12
ХАЕС-СТЕРИЛ® — р-р д/инф. 0,07
ИНФУКОЛ ГЭК — р-р д/инф. 0,07
ГИПЕРХАЕС — р-р д/инф. 0,06
СТАБИЗОЛ® ГЭК 6% — р-р д/инф. 0,04
ГЕМОХЕС 6% — р-р д/инф. 0,03
РЕОХЕС 200 — р-р д/инф. 0,03
ГЕМОХЕС 10% — р-р д/инф. 0,02
ГЕМОХЕС — р-р д/инф. . . . 0,02
ВОЛЮЛАЙТ — р-р д/инф. 0,02
РЕФОРТАН® ГЭК 10% — р-р д/инф. 0,01
ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛ-ЭСКОМ — р-р д/инф. 0,01
ПЛАЗМАЛИН — р-р д/инф. . . . . —
Гимекромон*
ОДЕСТОН — табл. 0,52
Грамицидин С*
ГРАМИЦИДИН С — конц. д/р-ра для наружн. и местн. прим. 0,07
Гранисетрон*
КИТРИЛ® — конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. . . . 0,07
Далтепарин натрия*
ФРАГМИН® — р-р для в/в и п/к введ. 0,18
Дексаметазон*
ДЕКСАМЕТАЗОН — р-р д/ин. 1,19
ДЕКСОНА — р-р д/ин. . . . 0,12

Декскетопрофен*
ДЕКСАЛГИН® 25 — табл. п.п.о. . . . 0,27
ДЕКСАЛГИН® — р-р для в/в и в/м введ. . . . 0,20

Декспантенол*
БЕПАНТЕН® — мазь д/наружн. прим. . . . 0,62

Декспантенол* + Хлоргексидин*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС — крем д/наружн. прим. . . . 0,30
ДЕПАНТОЛ® — крем д/наружн. прим. . . . 0,26

Декстран* + Инозин* + Калия хлорид + Кальция глюконат + Лидокаин* + Магния сульфат + Натрия гидрокарбонат + Натрия хлорид
КОНСОЛ® — р-р для в/коронарн. введ. . . . 0,01

Декстран* [ср.мол.масса 30000-40000]
РЕОПОЛИГЛЮКИН — р-р д/инф. . . . 0,37

Декстран* [ср.мол.масса 30000-50000] + Маннитол + Натрия хлорид
РЕОГЛЮМАН — р-р д/инф. . . . 0,04

Декстран* [ср.мол.масса 35000-45000]
ГЕМОСТАБИЛ — р-р д/инф. . . . 0,01

Декстран* [ср.мол.масса 64000-76000]
ДЕКСТРАН 70 — р-р д/инф. . . . 0,01

Декстроза + Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия глюконат + Натрия хлорид
ПЛАЗМА-ЛИТ 148 С 5% ГЛЮКОЗОЙ — р-р д/инф. . . . 0,01

Диазепам*
РЕЛАНИУМ® — р-р для в/в и в/м введ. . . . 0,63
СИБАЗОН — р-р для в/в и в/м введ., табл. . . . 0,49
РЕЛИУМ — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. . . . 0,25
СЕДУКСЕН — р-р для в/в и в/м введ., табл. . . . 0,22

Диклофенак*
ОРТОФЕН — табл. п.о. раствор./кишечн. . . . 0,31
НАКЛОФЕН — табл. п.о. раствор./кишечн. . . . 0,08
ДИКЛОФЕНАК САНДОЗ® — табл. п.о. раствор./кишечн. . . . 0,03

Диметилоксобутилфосфонилдиметилат
ДИМЕФОСФОН® — р-р для приема внутрь, р-р для приема внутрь и наружн. прим. . . . 0,23

Динитрогена оксид
АЗОТА ЗАКИСЬ — газ сжатый. . . . 0,07

Добутамин*
ДОБУТАМИН ГЕКСАЛ — лиоф. д/р-ра д/инф. . . . 0,04

Желатин
ГЕЛОФУЗИН — р-р д/инф. . . . 0,07
ЖЕЛАТИНОЛЬ® — р-р д/инф. . . . 0,03
ГЕЛОПЛАЗМА БАЛАНС — р-р д/инф. . . . 0,02

Жировые эмульсии для парентерального питания
ЛИПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20% — эмульс. д/инф. . . . 0,05
ЛИПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 10% — эмульс. д/инф. . . . 0,03
ОМЕГАВЕН — эмульс. д/инф. . . . 0,02

Ибупрофен* + Парацетамол*
ХАЙРУМАТ — табл. . . . 0,02

Изосорбида динитрат*
ИЗОКЕТ® — конц. для р-ра д/инф. . . . 0,30
ИЗАКАРДИН — конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз. . . . 0,05

Изофлуран*
ФОРАН — конц. д/ингал. р-ра. . . . 0,03

Имипенем* + Циластатин*
ТИЕНАМ — пор. д/р-ра для в/м введ., пор. для р-ра д/инф. . . . 0,20

Иммуноглобулин антитимоцитарный
ТИМОГЛОБУЛИН® — лиоф. д/р-ра д/инф. . . . 0,03

Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный
НЕОЦИТОТЕКТ — р-р д/инф. . . . 0,05

Иммуноглобулин человека нормальный
ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ — р-р д/инф., р-р для в/в введ. . . . 0,40
ОКТАГАМ® — р-р д/инф. . . . 0,22
ИНТРАТЕКТ — р-р д/инф. . . . 0,08
ИНТРАГЛОБИН — р-р для в/в введ. . . . 0,04

Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]
ПЕНТАГЛОБИН — р-р д/инф. . . . 0,23

Иммуноглобулин человека против гепатита В
НЕОГЕПАТЕКТ — р-р д/инф. . . . 0,03

Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия гидрокарбонат + Натрия хлорид + Повидон-8 тыс.
ГЕМОДЕЗ-Н — р-р д/инф. . . . 0,19

Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол
РЕОСОРБИЛАКТ® — р-р д/инф. . . . 0,13
СОРБИЛАКТ® — р-р д/инф. . . . 0,03

Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия глюконат + Натрия хлорид
ПЛАЗМА-ЛИТ 148 ВОДНЫЙ РАСТВОР — р-р д/инф. . . . 0,07

Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия хлорид + Натрия фумарат
МАФУСОЛ — р-р д/инф. . . . 0,05

Камбиогенплазмид
НЕОВАСКУЛГЕН® — лиоф. д/р-ра для в/м введ. . . . 0,05

Канамицин*
КАНАМИЦИН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. . . . 0,03

Канамицин* + Нитрофурал* + [Кальция хлорид + Желатин]
ГУБКА АНТИСЕПТИЧЕСКАЯ С КАНАМИЦИНОМ — губка. 0,02

Кетопрофен*
КЕТОНАЛ® — гель д/наружн. прим., капс., крем д/наружн. прим., р-р для в/в и в/м введ., табл. п.п.о., табл. пролонг. 1,41
ФЛАМАКС® — р-р для в/в и в/м введ. 0,79
КЕТОНАЛ® ДУО — капс. с модиф. высвоб. 0,17
КЕТОПРОФЕН — гель д/наружн. прим. 0,11

Кеторолак*
КЕТАНОВ® — табл. п.п.о. 1,81
КЕТОРОЛ® — табл. п.п.о. 1,23
КЕТОРОЛАК — табл. п.п.о. 0,20
КЕТОЛАК® — табл. п.п.о. 0,03

Кларитромицин*
ФРОМИЛИД® УНО — табл. п.о. пролонг. 0,47

Клопидогрел*
ЛОПИРЕЛ — табл. п.п.о. 0,19
ПЛАГРИЛ® — табл. п.п.о. 0,17
КЛОПИДОГРЕЛ — табл. п.п.о. 0,10
ЛИСТАБ® 75 — табл. п.п.о. 0,05
КЛОПИДЕКС® — табл. п.п.о. 0,04

Кофеин
КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ — р-р для п/к и субконъюнкт. введ. 0,25

Ксенон
МЕДКСЕНОН — газ сжатый. 0,01

Лактулоза*
ДЮФАЛАК® — сироп 3,13
НОРМАЗЕ — сироп 0,51
ПОРТАЛАК® — сироп 0,17
РОМФАЛАК — сироп 0,03

Левомепромазин*
ТИЗЕРЦИН® — р-р д/инф. и в/м введ. 0,12

Левофлоксацин*
ТАВАНИК® — р-р д/инф., табл. п.п.о. 1,33
ЛЕВОЛЕТ® Р — р-р д/инф., табл. п.п.о. 0,37
ЛЕВОФЛОКСАЦИН — р-р д/инф. 0,16
ЭЛЕФЛОКС — р-р д/инф. 0,12
СИГНИЦЕФ® — р-р д/инф. 0,09
ХАЙЛЕФЛОКС — табл. п.п.о. 0,08
РЕМЕДИА — р-р д/инф. 0,07
ЛЕФЛОБАКТ — р-р д/инф., табл. п.п.о. 0,05

Лидокаин*
ЛИДОКАИН — р-р д/ин., спрей д/местн. прим. доз. 0,39
КСИЛОКАИН — р-р д/ин. 0,05

Лидокаин* + Прилокаин*
ЭМЛА® — крем д/местн. и наружн. примен., пластырь-ТДТС 0,17

Лидокаин* + Хлоргексидин*
КАТЕДЖЕЛЬ С ЛИДОКАИНОМ — гель д/наружн. прим. 0,12
ИНСТИЛЛАГЕЛЬ — гель д/местн. прим. 0,05
ЛИДОКАИН АСЕПТ — спрей д/местн. прим. 0,02

Лорноксикам*
КСЕФОКАМ® — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.п.о. 0,76
КСЕФОКАМ® РАПИД — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,15

Макрогол*
ЛАВАКОЛ® — пор. д/р-ра для приема внутрь 0,19

Маннитол
МАННИТ — р-р д/инф. . . . 0,14
МАННИТОЛ — р-р д/инф. 0,06

Мельдоний*
КАРДИОНАТ — р-р д/ин. 0,44
ВАЗОМАГ — капс., р-р д/ин. 0,04

Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид*
СПАЗГАН™ — р-р для в/в и в/м введ. 0,35
БРАЛ — р-р для в/в и в/м введ. 0,26
СПАЗМАЛИН® — р-р для в/в и в/м введ. 0,12
МАКСИГАН — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,07
БАРАЛГЕТАС — р-р для в/в и в/м введ. 0,05

Метилпреднизолон*
МЕТИПРЕД — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,38
СОЛУ-МЕДРОЛ® — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,10
ЛЕМОД® — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,02

Метилурацил + Облепихи масло + Сульфаэтидол*
ГИПОЗОЛЬ — аэроз. д/местн. прим. 0,05

Метионил-глутамил- гистидил-фенилаланил- пролил-глицил- пролин
СЕМАКС® — капли наз. . . . 0,76

Метоклопрамид*
ЦЕРУКАЛ® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,77
МЕТОКЛОПРАМИД — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,35
РЕГЛАН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,15

Метронидазол*
МЕТРОНИДАЗОЛ — р-р д/инф. 1,13
ТРИХОПОЛ® — р-р д/инф. 0,92
ФЛАГИЛ® — р-р д/инф. . . . 0,36
КЛИОН — р-р д/инф. 0,11
МЕТРОНИДАЗОЛ НИКОМЕД — р-р д/инф. 0,07
БАЦИМЕКС — р-р д/инф. 0,07

Мидазолам*
ДОРМИКУМ — р-р для в/в и в/м введ. 0,27

Мирамистин
МИРАМИСТИН® — р-р д/местн. прим. 2,02

Моксифлоксацин*
АВЕЛОКС® — р-р д/инф., табл. п.п.о. 0,98
МОКСИН — р-р д/инф., табл. п.п.о. 0,06

Морфин
МОРФИН — р-р д/ин. 0,17

МСТ КОНТИНУС — табл. п.о. пролонг. ... 0,07

Мупироцин*

БАКТРОБАН® — мазь д/наружн. прим. ... 0,22

БОНДЕРМ® — мазь д/наружн. прим. ... 0,04

Налбуфин*

НАЛБУФИН — р-р д/ин. ... 0,03

Напроксен*

НАЛГЕЗИН — табл. п.п.о. ... 0,35

АЛИВ® — табл. п.п.о. ... 0,08

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ — табл. п.п.о. ... 0,06

Натрия дезоксирибонуклеат

ДЕРИНАТ® — р-р для в/м введ. ... 1,99

Натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид + Кальция хлорид + Натрия хлорид + Натрия лактат]

РАСТВОР ХАРТМАНА — р-р д/инф. ... 0,13

Натрия нитропруссид

НАНИПРУС — лиоф. д/р-ра д/инф. ... 0,02

Натрия пикосульфат*

ГУТТАСИЛ — капли для приема внутрь ... 0,11

РЕГУЛАКС® ПИКОСУЛЬФАТ — капли для приема внутрь ... 0,06

ЛАКСИГАЛ — капли для приема внутрь ... 0,06

Неостигмина метилсульфат

ПРОЗЕРИН — р-р для в/в и п/к введ. ... 0,33

Нитроглицерин

НИТРОГЛИЦЕРИН — конц. для р-ра д/инф. ... 0,31

НИТРО — конц. для р-ра д/инф. ... 0,02

Нитрофурал*

ФУРАЦИЛИН — табл. д/р-ра для местн. прим. ... 0,51

Октреотид*

САНДОСТАТИН — р-р для в/в и п/к введ. ... 0,08

ОКТРЕОТИД-ДЕПО — лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. ... 0,06

ОКТРЕОТИД® ФСИНТЕЗ — р-р для в/в и п/к введ. ... 0,04

Омепразол*

ОМЕЗ® — капс. раствор./кишечн. ... 3,09

Ондансетрон*

ЗОФРАН® — р-р для в/в и в/м введ., сироп, супп. ректал., табл. д/рассас., табл. п.о. ... 0,19

ЛАТРАН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. ... 0,15

ВЕРО-ОНДАНСЕТРОН — табл. п.п.о. ... 0,02

Офлоксацин*

ОФЛОКСАЦИН — р-р д/инф. ... 0,26

ТАРИВИД® — р-р д/инф. ... 0,10

ЗОФЛОКС — р-р д/инф. ... 0,08

Парацетамол*

ПЕРФАЛГАН — р-р д/инф. ... 0,27

Парацетамол* + Трамадол*

ЗАЛДИАР — табл. п.о. ... 0,31

Пефлоксацин*

АБАКТАЛ® — табл. п.п.о. ... 0,30

ПЕФЛОКСАЦИН-АКОС — конц. для р-ра д/инф. ... 0,03

Пипекурония бромид*

АРДУАН — лиоф. д/р-ра для в/в введ. ... 0,12

Повидон-йод

БЕТАДИН® — мазь д/наружн. прим., р-р д/местн. и наружн. прим., супп. ваг. ... 0,50

ПОВИДОН-ЙОД — мазь д/наружн. прим., супп. ваг. ... 0,07

АКВАЗАН — р-р д/местн. и наружн. прим. ... 0,03

Подорожника овального семян оболочка

МУКОФАЛЬК — гран. д/сусп. для приема внутрь ... 0,34

Поликрезулен*

ВАГОТИЛ — р-р д/местн. прим. ... 0,16

Прокаин*

НОВОКАИН — р-р д/ин. ... 0,32

Прометазин*

ПИПОЛЬФЕН® — р-р для в/в и в/м введ. ... 0,14

Пропофол*

ДИПРИВАН® — эмульс. для в/в введ. ... 0,14

ПРОПОФОЛ ФРЕЗЕНИУС — эмульс. для в/в введ. ... 0,05

РЕКОФОЛ® — эмульс. для в/в введ. ... 0,02

Протамина сульфат*

ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ — р-р для в/в введ. ... 0,14

Протеин С человеческий

СЕПРОТИН — лиоф. д/р-ра для в/в введ. ... 0,01

Ранитидин*

РАНИТИДИН — р-р для в/в и в/м введ. ... 0,43

ЗАНТАК® — р-р для в/в и в/м введ. ... 0,25

АЦИЛОК — р-р для в/в и в/м введ. ... 0,11

РАНИСАН® — р-р для в/в и в/м введ. ... 0,07

Ривароксабан*

КСАРЕЛТО® — табл. п.п.о. ... 1,37

Рифаксимин*

АЛЬФА НОРМИКС — гран. д/сусп. для приема внутрь, табл. п.п.о. ... 0,58

Рокурония бромид*

Ропивакаин*

НАРОПИН® — р-р д/ин. ... 0,21

Сангвинарина гидросульфат + Хелеритрина гидросульфат

САНГВИРИТРИН® — р-р д/наружн. примен. спирт. ... 0,15

САНГВИРИТРИН® ЛИНИМЕНТ 0,5% — линим. ... 0,02

Севофлуран*

СЕВОРАН® — жидк. д/ингал. ... 0,17

Тиамазол*

ТИРОЗОЛ® — табл. п.п.о. ... 0,18

Тизанидин*

СИРДАЛУД® — табл. ... 1,54

ТИЗАНИЛ® — табл. ... 0,09

ТИЗАЛУД — табл. ... 0,08

Тикагрелор*

БРИЛИНТА® — табл. п.п.о. ... 0,40

Тикарциллин* + Клавулановая кислота*

ТИМЕНТИН — пор. лиофилизир. д/инф. ... 0,05

Тиопентал натрий*
ТИОПЕНТАЛ НАТРИЙ — пор. д/р-ра для в/в введ. 0,11
ТИОПЕНТАЛ — пор. д/р-ра для в/в введ. 0,06

Толперизон*
МИДОКАЛМ® — табл. п.п.о. 3,40

Толперизон* + Лидокаин*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР — р-р д/ин. 0,28

Трамадол*
ТРАМАДОЛ — капли для приема внутрь, капс., р-р д/ин. 0,39
ТРАМАЛ® — капли для приема внутрь, капс., р-р д/ин. 0,32
ТРАМАДОЛ ЛАННАХЕР — р-р д/ин. 0,05
ТРАМАЛ® РЕТАРД — табл. ретард п.о. 0,03
ТРАМАДОЛ-АКРИ® — капс. 0,03
ТРАМОЛИН® — р-р д/ин. 0,01

Транексамовая кислота*
ТРАНЕКСАМ® — р-р для в/в введ., табл. п.п.о. . . . 0,98

Тримеперидин*
ПРОМЕДОЛ — р-р д/ин. 0,35

Трометамол*
ТРОМЕТАМОЛ Н — р-р д/инф. 0,01

Урапидил*
ЭБРАНТИЛ® — капс. пролонг., р-р для в/в введ. 0,50

Фактор IX комплекс
УМАН КОМПЛЕКС Д.И. — лиоф. д/р-ра для в/в введ., пор. лиофилизир. д/р-ра д/ин. 0,01

Фамотидин*
КВАМАТЕЛ® — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,67

Фенилэфрин*
МЕЗАТОН — р-р д/ин. . . . 0,25

Фентанил*
ДЮРОГЕЗИК® — ТТС 0,18
ФЕНТАНИЛ — р-р для в/в и в/м введ. 0,13
ФЕНДИВИЯ™ — ТТС 0,08
ДЮРОГЕЗИК® МАТРИКС — ТТС 0,05

Флудезоксиглюкоза [18F]
ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА, 18 F — р-р для в/в введ. 0,02

Флупиртин*
КАТАДОЛОН® — капс. . . . 0,80
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ — табл. пролонг. 0,31

Фондапаринукс натрия*
АРИКСТРА — р-р для п/к введ. 0,19

Фосфокреатин
НЕОТОН — пор. для р-ра д/инф. 0,25

Фталилсульфатиазол*
ФТАЛАЗОЛ — табл. 0,15

Фуразидин
ФУРАМАГ® — капс. 0,84

Хлоргексидин*
ГЕКСИКОН® — р-р д/наружн. прим., супп. ваг. 0,51
ХЛОРГЕКСИДИН — р-р д/местн. и наружн. прим. 0,17
ГЕКСИКОН® Д — супп. ваг. 0,08
ЦИТЕАЛ — р-р д/наружн. прим. 0,06

Целекоксиб*
ЦЕЛЕБРЕКС® — капс. . . . 0,55

Цефазолин*
ЦЕФАЗОЛИН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,59
ЦЕФАЗОЛИН-АКОС — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,16
КЕФЗОЛ™ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,12
НАЦЕФ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,07

Цефамандол*
ЦЕФАМАБОЛ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,01
ЦЕФАТ® — пор. д/р-ра для в/в введ., пор. д/р-ра для в/м введ. 0,01

Цефепим*
МАКСИПИМ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,11
ЦЕФЕПИМ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,07
ЦЕФОМАКС — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,05

Цефоперазон*
ЦЕФОБИД — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,07
ЦЕФОПЕРАБОЛ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,02

Цефотаксим*
ЦЕФОТАКСИМ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. 0,52
КЛАФОРАН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,42
ЦЕФАБОЛ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. 0,16
ЦЕФОСИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. д/р-ра для в/м введ. 0,08
КЛАФОБРИН® — пор. д/р-ра для в/в введ., пор. д/р-ра для в/м введ. 0,03
ИНТРАТАКСИМ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,02
ЛИФОРАН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,01

Цефтазидим*
ФОРТУМ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,19
ВИЦЕФ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,06
ЦЕФТАЗИДИМ-АКОС — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,06

Цефтриаксон*
ЦЕФТРИАКСОН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 1,07
РОЦЕФИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. . . . 0,25
ФОРЦЕФ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,13
ЦЕФТРИАКСОН-АКОС — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,08
АЗАРАН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,08
ЛЕНДАЦИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. . . . 0,07

ОФРАМАКС® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,05
ЦЕФТРИАБОЛ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,03
ЛИФАКСОН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,01

Цефуроксим*
ЦЕФУРОКСИМ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,07
ЦЕФУРАБОЛ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. . . . 0,04

Ципрофлоксацин*
ЦИПРОЛЕТ® — р-р д/инф. 1,01
ЦИПРОФЛОКСАЦИН — р-р д/инф. 0,73
ЦИФРАН® — р-р д/инф. 0,57
ЦИПРИНОЛ® — конц. для р-ра д/инф., р-р д/инф. 0,20
ЦИПРОБАЙ® — р-р д/инф. 0,12
БАСИДЖЕН — р-р д/инф. 0,05
ЦИПРОБИД — р-р д/инф. 0,01

Цисатракурия безилат*
НИМБЕКС® — р-р для в/в введ. 0,07

Эноксапарин натрия*
КЛЕКСАН® — р-р д/ин. . . . 0,91
АНФИБРА — р-р д/ин.. . . . 0,11
ЭНИКСУМ® — р-р д/ин. 0,02

Эпоэтин альфа*
ЭПОКРИН — р-р для в/в и п/к введ. 0,07
БИНОКРИТ® — р-р для в/в и п/к введ. 0,07

Эсцина лизинат
L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ® — конц. д/р-ра для в/в введ. 0,03

Этамзилат*
ДИЦИНОН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,78
ЭТАМЗИЛАТ — р-р для в/в и в/м введ. 0,24

ГЛАВА 1. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

АВЕЛОКС® (AVELOX®)

Моксифлоксацин* 285

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

табл. п.о. 400 мг, бл. 5, кор. 1
Авелокс®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой ....1 табл.
активное вещество: моксифлоксацина гидрохлорид..... 436,8 мг (соответствует моксифлоксацина основанию — 400 мг)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 68 мг; МКЦ — 136 мг; натрия кроскармеллоза — 32 мг; магния стеарат — 6 мг; гипромеллоза; железа оксид желтый; макрогол 4000; титана диоксид
оболочка: гипромеллоза — 9–12 мг; железа оксид красный — 0,3–0,42 мг; макрогол 4000 — 3–4,2 мг; титана диоксид — 2,7–3,78 мг

Раствор для инфузий 250 мл/1 мл
активное вещество: моксифлоксацина гидрохлорид ..... 0,436 г/1,74 мг (соответствует моксифлоксацина основанию — 0,4 г/1,6 мг)
вспомогательные вещества: натрия хлорид — 2 г/8 мг; кислота хлористоводородная 1N — 0,00–0,02 г/0,00–0,08 мг; раствор натрия гидроксида 2N — 0,00–0,05 г/0,00–0,02 мг; вода для инъекций 248,659–248,664 г/до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* розовые матовые, продолговатые, выпуклые, покрытые оболочкой, с напечаткой в виде фирменного знака «BAYER» — с одной стороны и «M400» — с другой.
Вид на изломе: однородная масса от белого до светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета, окруженная пленочной оболочкой розового цвета.
Раствор для инфузий: прозрачный раствор желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антибактериальное широкого спектра, бактерицидное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*
Моксифлоксацин — бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия, 8-метоксифторхинолон. Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток.
Минимальные бактерицидные концентрации моксифлоксацина в целом сопоставимы с его минимальными ингибирующими концентрациями.

р-р д/инф. 400 мг/250 мл, фл. 250 мл, пач. картон. 1
Авелокс®

Механизмы резистентности

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспоринам. аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. До сих пор также не наблюдалось случаев плазмидной устойчивости. Общая частота развития устойчивости очень незначительна (10^{-7}–10^{-10}). Резистентность к моксифлоксацину развивается медленно, путем множественных мутаций. Многократное воздействие моксифлоксацина на микроорганизмы в концентрациях ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИК) сопровождается лишь незначительным увеличением МИК. Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к хинолонам. Тем не менее, некоторые устойчивые к другим хинолонам грамположительные и анаэробные микроорганизмы сохраняют чувствительность к моксифлоксацину.

Установлено, что добавление в структуру молекулы моксифлоксацина метоксигруппы в положении C_8 увеличивает активность моксифлоксацина и снижает образование резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение бициклоаминовой группы в положении C_7 предупреждает развитие активного эффлюкса, механизма резистентности к фторхинолонам.

Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий, таких как *Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Legionella spp.,* а также бактерий, резистентных к β-лактамным и макролидным антибиотикам.

Влияние на кишечную микрофлору человека

В двух исследованиях, проведенных на добровольцах, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина.

Отмечалось снижение концентраций *Escherichia coli, Bacillus spp., Bacteroides vulgatus, Enterococcus spp., Klebsiella spp.*, а также анаэробов *Bifidobacterium spp., Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp.* Эти изменения были обратимыми в течение 2 нед. Токсин *Clostridium difficile* не обнаружен.

Тестирование чувствительности in vitro

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает микроорганизмы:

Чувствительные	Умеренно чувствительные	Резистентные
Грамположительные		
Gardnerella vaginalis		

Чувствительные	Умеренно чувствительные	Резистентные
*Streptococcus pneumoniae** (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам), а также штаммы, устойчивые к двум или более антибиотикам, таким как пенициллин (МИК ≥2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (например цефуроксим), макролиды, тетрациклины, триметоприм, сульфаметоксазол		
*Streptococcus pyogenes (группа A)**		
Streptococcus milleri (Streptococcus anginosus; Streptococcus constellatus*; Streptococcus intermedius*)*		
Группа *Streptococcus viridans (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus, S. constellatus)*		
Streptococcus agalactiae		
Streptococcus dysgalactiae		
Staphylococcus aureus (включая чувствительные к метициллину штаммы)*		*Staphylococcus aureus* (включая чувствительные к метициллину/офлоксацину штаммы).*

Чувствительные	Умеренно чувствительные	Резистентные
Коагулазонегативные стафилококки *(S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans)*, включая чувствительные к метициллину штаммы		Коагулазонегативные стафилококки *(S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans)*, включая резистентные к метициллину штаммы
	*Enterococcus faecalis** (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)	
	*Enterococcus avium**	
	*Enterococcus faecium**	
Грамотрицательные		
Haemophillus influenzae (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
*Haemophillus parainfluenzue**		
Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
Bordetella pertussis;		
Legionella pneumophila;	*Escherichia coli**	
Acinetobacter baumanii	*Klebsiella pneumoniae**	
	Klebsiella oxytoca	
	Citrobacter freundii	

Чувствительные	Умеренно чувствительные	Резистентные
	Enterobacter spp. (E. aerogenes, E. intermedius; E. sakazaki)	
	*Enterobacter cloacae**	
	Pantoea agglomerans	
		Pseudomonas aeruginosa
	Pseudomonas fluorescens	
	Burkholderia cepacia	
	Stenotrophomonas maltophilia	
	*Proteus mirabilis**	
Proteus vulgaris		
	Morganella morganii	
	*Neisseria gonorrhoeae**	
	Providencia spp. (P. rettgeri; P. stuartii)	
	Анаэробы	
	Bacteroides spp. (B. fragilis, B. distasonis; B. thetaiotaomicron*; B. ovatus; B.uniformis*; B. vulgaris)*	
Fusobacterium spp.		
	Peptostreptococcus spp.	
Porphyromonas spp.		
Prevotela spp.		
Propionibacterium spp.		
	Clostridium spp.	

Чувствительные	Умеренно чувствительные	Резистентные
	Атипичные	
*Chlamydia pneumoniae**		
*Chlamydia trachomatis**		
*Mycoplasma pneumoniae**		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma enitalium		
*Legionella pneumophila**		
Coxiella burnetii		

* Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

* Применение препарата Авелокс® не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных штаммами *S. aureus*, резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами.

Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим при тестировании чувствительности штамма желательно иметь местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если у пациентов, проходящих лечение в стационаре, значение AUC/МИК$_{90}$, превышает 125, а C_{max}/МИК$_{90}$ находится в пределах 8–10, то это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значения этих суррогатных параметров обычно меньше: AUC/МИК$_{90}$ >30–40.

Параметр (среднее значение)	AUCIC*,ч	C_{max}/МИК$_{90}$ (инфузия в течение 1 ч)
МИК$_{90}$ 0,125 мг/л	279	23,6
МИК$_{90}$ 0,25 мг/л	140	11,8
МИК$_{90}$ 0,5 мг/л	70	5,9

*AUCIC площадь под ингибирующей кривой (соотношение AUC/МИК$_{90}$).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* При пероральном приеме всасывается быстро и почти полностью. Абсолютная биодоступность составляет около 91%.

Фармакокинетика моксифлоксацина при приеме в дозе от 50 до 1200 мг однократно, а также по 600 мг/сут в течение 10 дней является линейной. Устойчивое состояние параметров достигается в пределах 3 дней.

После однократного применения 400 мг моксифлоксацина C_{max} в крови достигается в течение 0,5–4 ч и составляет 3,1 мг/л. После приема внутрь 400 мг моксифлоксацина 1 раз в сутки C_{ss} (max) C_{ss} (min) составляют 3,2 мг/л и 0,6 мг/л, соответственно. При приеме моксифлоксацина вместе с пищей отмечается незначительное увеличение времени достижения C_{max} (на 2 ч) и незначительное снижение C_{max} (приблизительно на 16%), при этом длительность всасывания не изменяется. Однако эти данные не имеют клинического значения, и препарат можно применять независимо от приема пищи.

После однократной инфузии в дозе 400 мг в течение 1 ч C_{max} достигается в конце инфузии и составляет приблизительно 4,1 мг/л, что соответствует ее увеличению приблизительно на 26% по сравнению с величиной этого показателя при приеме препарата внутрь. Экспозиция препарата, определяемая по показателю AUC после в/в введения, незначительно превышает таковую при приеме препарата внутрь. После многократных в/в инфузий препарата в дозе 400 мг продолжительностью 1 ч C_{ss} (max) C_{ss} (min) варьирует в пределах от 4,1 до 5,9 мг/л и от 0,43 до 0,84 мг/л соответственно. Средние стабильные концентрации, равные 4,4 мг/л, достигаются в конце инфузии.

Распределение. Моксифлоксацин быстро распределяется в тканях и органах и связывается с белками крови (главным образом с альбуминами) примерно на 45%. Объем распределения составляет приблизительно 2 л/кг.

Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме, создаются в легочной ткани (в т.ч. в альвеолярных макрофагах), в слизистой бронхов, в носовых пазухах, в экссудате из очага кожного воспаления (для раствора для инфузий — в содержимом воспалительных пузырьков при поражении кожи). В интерстициальной жидкости и в слюне препарат определяется в свободном, не связанном с белками виде, в концентрации выше, чем в плазме. Кроме того, высокие концентрации препарата определяются в органах брюшной полости и перитонеальной жидкости, а также в тканях женских половых органов.

Метаболизм. После прохождения 2-й фазы биотрансформации моксифлоксацин выводится из организма почками и ЖКТ как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты Ml и M2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходное соединение. По результатам доклинических исследований было доказано, что указанные метаболиты не имеют негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

Выведение. $T_{1/2}$ моксифлоксацина составляет примерно 12 ч. Средний общий клиренс после приема внутрь или в/в введения в дозе 400 мг составляет от 179 до 246 мл/мин. Около 19% однократной дозы (400 мг) при приеме внутрь (22% — при в/в введении) выводится в неизмененном виде почками, около 25% (26% — при в/в введении) — ЖКТ. Почечный клиренс составляет 24–53 мл/мин. Это свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции препарата.

Баланс масс исходного соединения и метаболитов 2-й фазы составляет приблизительно 96–98%, что указы-

вает на отсутствие окислительного метаболизма.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Возраст, пол и этническая принадлежность. При исследовании фармакокинетики моксифлоксацина у мужчин и женщин были выявлены различия в 33% по показателям AUC и C_{max}. Всасывание моксифлоксацина не зависело от пола. Различия в показателях AUC и C_{max} были обусловлены скорее разницей в весе, чем полом и не считаются клинически значимыми. Не выявлено клинически значимых различий фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов различных этнических групп и разного возраста.

Дети. Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

Почечная недостаточность. Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с Cl креатинина <30 мл/мин/1,73 $м^2$) и находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

Нарушение функции печени. Концентрация моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью) не имела существенных различий по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев или у пациентов с нормальной функцией печени (для применения у пациентов с циррозом печени см. также «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ. Лечение у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- острый синусит;
- внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам*;
- обострение хронического бронхита;
- неосложненные инфекции кожи и подкожных структур;
- осложненные инфекции кожи и подкожных структур, (включая инфицированную диабетическую стопу);
- осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, (в т.ч. внутрибрюшинные абсцессы);
- неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. сальпингиты и эндометриты).

**Streptococcus pneumoniae* с множественной резистентностью к антибиотикам включают штаммы, резистентные к пенициллину и штаммы, резистентные к двум или более антибиотикам из таких групп, как пенициллины (при минимальной подавляющей активности ≥2 мг/мл), цефалоспорины II поколения (цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность;
- грудное вскармливание.
- наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда;
- в доклинических и клинических исследованиях после введения моксифлоксацина наблюдалось изменение электрофизиологических параметров сердца, выражавшихся в удлинении интервала QT. В связи с этим, применение моксифлоксацина противопоказано у пациентов следующих категорий: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорригированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой.
- моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняю-

щими интервал QT. В связи с наличием в составе препарата лактозы, его прием противопоказан при врожденной непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- в связи с ограниченным количеством клинических данным применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше ВГН.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При следующих заболеваниях:
- заболевания ЦНС (в т.ч. заболевания, подозрительные в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающие к возникновению судорожных припадков и снижающие порог судорожной активности;
- у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими как острая ишемия миокарда, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста; при *myastenia gravis*; при циррозе печени, при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия;
- удлинение интервала QT;
- гипокалиемия;
- брадикардия;
- острая ишемия миокарда;
- одновременный прием с препаратами, удлиняющими интервал QT, и противоаритмическими средствами IA и III классов;
- тяжелая печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность применения моксифлоксацина во время беременности не установлена и его применение противопоказано. Описаны случаи обратимых повреждений суставов у детей, получающих некоторые хинолоны, однако не сообщалось о проявлении этого эффекта у плода (при применении матерью во время беременности).

В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Как и другие хинолоны, моксифлоксацин вызывает повреждения хрящей крупных суставов у недоношенных животных. В доклинических исследованиях установлено, что небольшое количество моксифлоксацина выделяется в грудное молоко. Данные о его применении у женщин в период лактации отсутствуют. Поэтому назначение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая большим количеством воды;

Взрослым. Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина – 400 мг 1 раз в день при любых инфекциях.

Длительность терапии

Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом.

На начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокса® для инфузий, а затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках.

Обострение хронического бронхита – 5 дней.

Внебольничная пневмония – общая продолжительность ступенчатой терапии (в/в введение, затем прием внутрь) 7–14 дней (только при приеме внутрь – 10 дней).

Острый синусит – 7 дней.

Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей – 7 дней.

Осложненные инфекции кожи и подкожных структур – общая продолжительность ступенчатой терапии моксифлоксацином (в/в введение

препарата с последующим приемом внутрь) составляет 7–21 день.
Осложненные интраабдоминальные инфекции — общая длительность ступенчатой терапии (в/в введение препарата с последующим приемом внутрь) составляет 5–14 дней.
Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза — 14 дней.
В/в (в виде инфузии длительностью не менее 60 мин).
Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: 400 мг (250 мл раствора для инфузий) 1 раз в день при инфекциях, указанных выше. Не следует превышать рекомендуемую дозу.
Продолжительность лечения
Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом. На начальных этапах лечения может применяться Авелокс® раствор для инфузий, а затем, при наличии показаний, препарат может быть назначен внутрь в таблетках.
- обострение хронического бронхита: 5–10 дней;
- острый синусит: 7 дней;
- неосложненные инфекции кожи и подкожных структур: 7 дней;
- внебольничная пневмония: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7–14 дней;
- осложненные инфекции кожи и подкожных структур: общая продолжительность ступенчатой терапии моксифлоксацином (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7–21 день;
- осложненные интраабдоминальные инфекции: общая длительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 5–14 дней.
Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.
По данным клинических исследований, продолжительность лечения препаратом Авелокс® в виде таблеток и раствора для инфузий может достигать 21 дня.
Пациенты пожилого возраста: изменения режима дозирования не требуется.
Дети: эффективность и безопасность моксифлоксацина у детей и подростков не установлена.
Нарушение функции печени: пациентам с незначительными нарушениями функции печени изменения режима дозирования не требуется.
Почечная недостаточность: у пациентов с нарушением функции почек (в т.ч. при тяжелой степени почечной недостаточности с Cl креатинина ≤30 мл/мин/1,73 м^2), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.
Применение у пациентов различных этнических групп: изменения режима дозирования не требуется.
Способ применения
Препарат вводится в/в в виде инфузий длительностью не менее 60 минут как в неразбавленном виде, так и в сочетании со следующими совместимыми с ним растворами (с использованием Т-образного переходника):
- вода для инъекций;
- раствор натрия хлорида 0,9%;
- раствор натрия хлорида 1М;
- раствор декстрозы 5%;
- раствор декстрозы 10%;
- раствор декстрозы 40%;
- раствор ксилита 20%;
- раствор Рингера;
- раствор Рингера лактат.
Если Авелокс® раствор для инфузий назначается совместно с другими препаратами, то каждый препарат следует вводить отдельно.
Смесь раствора препарата Авелокс® с приведенными выше инфузионными растворами остается стабильной в течение 24 ч при комнатной температуре.

Поскольку раствор нельзя замораживать или охлаждать, его нельзя хранить в холодильнике. При охлаждении может выпадать осадок, который растворяется при комнатной температуре. Раствор должен храниться в производственной упаковке. Следует применять только прозрачный раствор.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении моксифлоксацина 400 мг (внутрь, при ступенчатой терапии — внутривенное введение препарата с последующим его приемом внутрь — и только внутривенно), получены из клинических исследований и постмаркетинговых сообщений (выделены курсивом).

Неблагоприятные реакции, перечисленные в группе «часто» встречались с частотой ниже 3%, за исключением тошноты и диареи.

В каждой частотной группе нежелательные лекарственные реакции перечислены в порядке убывания значимости. Частоту определяют следующим образом:

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).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — грибковые суперинфекции.

Со стороны системы кроветворения: нечасто — анемия; лейкопения; нейтропения; тромбоцитопения; тромбоцитемия; удлинение ПВ/увеличение МНО; редко — изменение концентрации тромбопластина; очень редко — повышение концентрации протромбина/уменьшение МНО, изменение концентрации протромбина / изменение МНО.

Со стороны иммунной системы: нечасто — аллергические реакции; зуд, сыпь, крапивница, эозинофилия; редко — анафилактические/анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни); очень редко — анафилактический/анафилактоидный шок (в т.ч. потенциально угрожающий жизни).

Со стороны обмена веществ: нечасто — гиперлипидемия; редко — гипергликемия гиперурикемия.

Психические расстройства: нечасто — тревожность, психомоторная гиперактивность/ажитация; редко — эмоциональная лабильность, депрессия *(в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки)*, галлюцинации; очень редко — деперсонализация, психотические реакции *(потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или суицидальные попытки)*.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль. головокружение; нечасто — парестезии/дизестезии, нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), спутанность сознания и дезориентация, нарушения сна, тремор, вертиго, сонливость; редко — гипестезия, нарушения обоняния (включая аносмию), атипичные сновидения, нарушение координации (включая нарушения походки вследствие головокружения или вертиго, *в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов*), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. *«grand mal»* припадки); нарушения внимания, нарушения речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия; очень редко — гиперестезия.

Со стороны органа зрения: нечасто —нарушения зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС); очень редко — преходящая потеря зрения (особенно на фоне реакций со стороны ЦНС).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко — шум в ушах

А

ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое).

Со стороны ССС: часто — удлинение интервала QT у больных с сопутствующей гипокалиемией; нечасто — удлинение интервала QT ощущение сердцебиения, тахикардия, вазодилатация; редко — желудочковые тахиаритмии обмороки; повышение/снижение АД; очень редко — неспецифические аритмии, *полиморфная желудочковая тахикардия (torsade de pointes), остановка сердца, (преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда).*

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — одышка (включая астматические состояния).

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, боли в животе, диарея; нечасто — сниженный аппетит и сниженное потребление пищи, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита), повышение активности амилазы; редко — дисфагия, стоматит, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто — нарушения функции печени (включая повышение активности лактатдегидрогеназы), повышение концентрации билирубина, повышение активности ГГТ, повышение в крови активности ЩФ; редко — желтуха, гепатит(преимущественно холестатический); очень редко — *фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи).*

Со стороны кожи и мягких тканей: очень редко — *буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни).*

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — артралгия, миалгия, редко — тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, очень редко — *разрывы сухожилий*, артрит, *расстройства походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы, усиление симптомов myastenia gravis.*

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — *дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости);* редко — нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек).

Общие расстройства: часто — неспецифические реакции в месте инъекции/инфузии; нечасто — общее недомогание (в т.ч. симптомы плохого самочувствия, неспецифическая боль, потливость, флебит и тромбофлебит в месте инъекции.

Частота развития следующих побочных эффектов при применении ступенчатой терапии моксифлоксацином (при в/в введении препарата с последующим приемом внутрь) выше, чем при приеме препарата внутрь: часто — повышение уровня ГГТ; нечасто — желудочковая тахиаритмия, гипотензия, отеки, псевдомембранозный колит (в редких случаях ассоциированный с угрожающими для жизни осложнениями), судорожные припадки с различными клиническими проявлениями (в т.ч. «*grand mal*» припадки), галлюцинации, печеночная недостаточность и нарушения функции почек в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не требуется коррекция дозировки при совместном применении с атенололом, ранитидином, кальцийсодержащими добавками, теофиллином, пероральными контрацептивными средствами, глибенкламидом, итраконазолом, дигоксином, морфином, пробенецидом (подтверждено отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином).

Антацидные средства, поливитамины и минералы. Прием моксифлоксацина одновременно с антацидными средствами, поливитаминами и минералами может приводить к нарушению всасывания моксифлоксацина после приема внутрь, вследствие образования хелатных комплексов с многовалентными катионами, содержащимися в этих препаратах. В результате концентрация моксифлоксацина в плазме может быть значительно ниже желаемой. Следовательно антацидные, антиретровирусные препараты (например диданозин), сукральфат и другие препараты, содержащие магний или алюминий и препараты, содержащие железо или цинк, следует назначать не менее чем за 4 ч до или через 4 ч после приема внутрь моксифлоксацина.

Варфарин. При сочетанном применении с варфарином ПВ и другие параметры свертывания крови не изменяются.

Изменение значения МНО. У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с синтетическими антибактериальными средствами, в т.ч. с моксифлоксацином, отмечаются случаи повышения антикоагулянтной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействия между моксифлоксацином и варфарином не выявляется, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторирование МНО и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Дигоксин. Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При назначении повторных доз моксифлоксацина C_{max} дигоксина увеличивалась приблизительно на 30%, при этом AUC и C_{min} дигоксина не изменяются.

Активированный уголь. При одновременном применении активированного угля и моксифлоксацина внутрь в дозе 400 мг системная биодоступность препарата снижается более чем на 80% в результате торможения его абсорбции. При в/в введении моксифлоксацина с одновременным пероральным приемом активированного угля системная биодоступность препарата незначительно снижается (приблизительно на 20%) вследствие адсорбции моксифлоксацина в просвете ЖКТ в процессе энтерогепатической рециркуляции.

Молочные продукты и прием пищи. Всасывание моксифлоксацина не изменяется при одновременном приеме пищи (включая молочные продукты). Моксифлоксацин можно принимать независимо от приема пищи.

Несовместимость. Нельзя вводить инфузионный раствор моксифлоксацина одновременно с другими несовместимыми с ним растворами, к которым относятся: раствор натрия хлорида 10 и 20%, раствор натрия гидрокарбоната 4,2 и 8,4 %.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Имеются ограниченные данные о передозировке моксифлоксацина. Не отмечено каких-либо побочных эффектов при применении моксифлоксацина в дозе до 1200 мг однократно и по 600 мг в течение 10 дней и более. В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию с ЭКГ-мониторингом. Назначение активированного угля сразу после перорального приема препарата

может помочь предотвратить чрезмерное системное воздействие моксифлоксацина в случаях передозировки.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В некоторых случаях уже после первого применения препарата может развиться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем следует немедленно информировать врача. Очень редко даже после первого применения препарата анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока. В этих случаях лечение препаратом Авелокс® следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в т.ч. противошоковые).

При применении препарата Авелокс® у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT. Препарат Авелокс® следует применять с осторожностью у женщин и пациентов пожилого возраста. Поскольку женщины по сравнению с мужчинами имеют более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пожилые пациенты также более подвержены действию препаратов, оказывающих влияние на интервал QT.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу и скорость инфузий (400 мг в течение 60 мин). Однако у пациентов с пневмонией корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме крови и удлинением интервала QT отмечено не было. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию. Ни у одного из 9000 пациентов, получавших моксифлоксацин, не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT. Однако при применении препарата Авелокс® может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями. В связи с этим препарат Авелокс® противопоказан:

пациентам с установленным удлинением интервала QT; пациентам с некорректированной гипокалиемией.

Из-за риска развития аддитивного действия на интервал QT препарат Авелокс® противопоказан: пациентам с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда; пациентам с циррозом печени (так как у данной категории пациентов нельзя исключить риск развития удлинения интервала QT).

Противопоказано совместное применение моксифлоксацина со следующими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT: антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид и др.) и класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид и др.); нейролептики (фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд и др.); трициклические антидепрессанты; антимикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин IV, пентамидин, противомалярийные препараты, особенно галофантрин); антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин); другие (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил).

При приеме препарата Авелокс® сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к развитию печеночной недостаточности (включая фатальные случаи) (см. раздел «Побочное действие»). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение препаратом Авелокс®.

При приеме препарата Авелокс® сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи, таких, как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «По-

бочное действие»). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов поражений кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение препаратом Авелокс®.
Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Препарат Авелокс® следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и с состояниями, подозрительными в отношении вовлечения ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорожных припадков или снижающими порог судорожной активности.
Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая препарат Авелокс®, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения препаратом Авелокс® наблюдается тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.
Препарат Авелокс® следует использовать с осторожностью у пациентов с *myastenia gravis* в связи с возможным обострением заболевания.
На фоне терапии хинолонами, в т.ч. препаратом Авелокс® возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия особенно у пожилых и пациентов, получающих ГКС. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения прием препарата следует прекратить и разгрузить пораженную конечность. При применении хинолонов отмечаются реакции фоточувствительности.
Однако при проведении доклинических и клинических исследований, а также при применении препарата Авелокс® в практике не отмечалось реакций фоточувствительности. Тем не менее, пациенты, получающие препарат Авелокс®, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей и УФ света.
Применение препарата в форме таблеток для приема внутрь не рекомендуется у пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с тубооварильными или тазовыми абсцессами).
Не рекомендуется использовать моксифлоксацин для лечения инфекций, вызванных штаммами *Staphylococcus aureus* резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами (см. раздел «Фармакодинамика»).
Способность препарата Авелокс® подавлять рост микобактерий может стать причиной взаимодействия *in vitro* моксифлоксацина с тестом на *Mycobacterium spp.*, приводящего к ложноотрицательным результатам при анализе образцов пациентов, которым в этот период проводится лечение препаратом Авелокс®. У пациентов, которым проводилось лечение хинолонами, включая препарат Авелокс®, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости.
Пациентов, которым проводится лечение препаратом Авелокс®, следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу перед продолжением лечения в случае возникновения симптомов нейропатии, включающих боль, жжение, покалывание, онемение или слабость (см. раздел «Побочные действия»).
Реакции со стороны психики могут возникнуть даже после первого назначения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессируют до возникновения суи-

цидальных мыслей и поведения с тенденцией к самоповреждению, включая суицидальные попытки (см. раздел «Побочные действия»). В случае развития у пациентов таких реакций следует отменить препарат Авелокс® и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Авелокс® больным психозами и больным с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Из-за широкого распространения и растущей заболеваемости инфекциями, вызванными резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae* при лечении больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза не следует проводить монотерапию моксифлоксацином. За исключением случаев, когда присутствие резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae* исключено. Если нет возможности исключить присутствие резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae*, необходимо решить вопрос о дополнении эмпирической терапии моксифлоксацином соответствующим антибиотиком, который активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae* (например цефалоспорин).

Влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами. Фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС и нарушения зрения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг.* В блистере из фольги алюминиевой и ПА/Ал/ПВХ или из фольги алюминиевой и ПП 5 или 7 шт. 1 или 2 блистера (по 5 шт.) или 1 блистер (по 7 шт.) помещены в картонную пачку.

Раствор для инфузий, 1,6 мг/мл. Во флаконе вместимостью 300 мл из бесцветного стекла (тип 2), укупоренном пробкой хлорбутиловой или бромбутиловой серого цвета, алюминиевым обжимным кольцом и пластиковым колпачком по 250 мл. 1 фл. помещен в картонную пачку. В контейнере полимерном по 250 мл для инфузионных растворов однократного применения с одним портом. Каждый контейнер запечатан в защитный пакет из полиолефина/полиэфира/алюминия/полипропилена. 12 контейнеров полимерных помещены в картонную коробку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Азитромицин (Azithromycin*)*

Синонимы

Сумамед®: капс., лиоф. д/р-ра д/инф., пор. д/усп. для приема внутрь, табл. п.п.о. *(Teva)* 357

Сумамед® форте: пор. д/усп. для приема внутрь *(Teva)* 357

Азоксимера бромид (Azoximer bromide*)*

Синонимы

Полиоксидоний®: лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим., супп. ваг./ректал., табл. *(Петровакс фарм НПО)* 325

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN®)

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

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

ядро

активное вещество:

депротеинизированный гемодериват крови телят . . . 200 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат; повидон К90; тальк; целлюлоза

оболочка: акации камедь; воск горный гликолевый; гипромеллозы фталат; диэтилфталат; краситель

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

хинолиновый желтый алюминий лак; макрогол 6000; повидон К30; сахароза; тальк; титана диоксид

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Зеленовато-желтые, блестящие, круглые, покрытые оболочкой таблетки.

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 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 лег-

ких, 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 — 200 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 (тип III по Европейской фармакопее) с винтовой горловиной и завинчивающейся крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия. 1 фл. помещают в картонную пачку.

В случае расфасовки и/или упаковки препарата на ЗАО «ФармФирма «Сотекс» — по 10, 30, или 50 табл. во флаконах коричневого стекла гидролитического класса ISO 720-HGA 3 с винтовой горловиной, укупоренных колпачками алюминиевыми по ТУ 9299-158-00008064-98 с контролем первого вскрытия, с уплотнительными прокладками. 1 фл. помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN®)

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

р-р д/инф. 4 мг/мл, в р-ре натрия хлорида 0,9%, фл. 250 мл, пач. картон. 1
Актовегин®

СОСТАВ

Раствор для инфузий 4 или 8 мг/мл, в растворе натрия хлорида 0,9% . . . . . 250 мл
активное вещество:
депротеинизированный гемодериват крови телят . . . . 25 мл
50 мл
(эквивалентно 1 или 2 г сухой массы соответственно)
вспомогательные вещества: натрия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инфузий 4 мг/мл, в растворе декстрозы . . . . . 250 мл
активное вещество:
депротеинизированный гемодериват крови телят . . . . . 25 мл
(эквивалентно 1 г сухой массы)
вспомогательные вещества: декстроза; натрия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инъекций . . . . . 1 мл
активные вещества:

р-р д/инф. 8 мг/мл, в р-ре натрия хлорида 0,9%, фл. 250 мл, пач. картон. 1
Актовегин®

депротеинизированный гемодериват крови телят .... 40 мг
натрия хлорид..... 26,8 мг
вспомогательные вещества: вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор для инфузий:* прозрачный, от бесцветного до слабо-желтого цвета.
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.
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

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

р-р д/инф. 4 мг/мл в р-ре декстрозы 10%, фл. 250 мл, пач. картон. 1
Актовегин®

эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например печеночная или почечная недостаточность, изменение метаболизма, связанное с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

ПОКАЗАНИЯ

- метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, ЧМТ);
- заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения (пролежни), нарушение процессов заживления ран);
- профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии;
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (ангиопатия, трофические язвы);
- 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.

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, трансуретрально.*

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 (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% 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 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 в течение 2 нед с последующим переходом на таблетированную форму.

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. 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 или 50 мл раствора для инъекций (2000 мг препарата) в сутки в/в на протяжении 3 нед с последующим переходом на таблетированную форму.

Заживление ран. 250 мл раствора для инфузий (1000 мг препарата) в/в ежедневно или несколько раз в неделю, в зависимости от скорости заживления. 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 скорости заживления. Возможно совместное применение с лекарственными формами Актовегина® для наружного применения.

Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек. 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. Скорость введения — около 2 мл/мин. 5 мл раствора для инъекций (200 мг) в/в ежедневно в перерывах радиационного воздействия.

Радиационный цистит. Трансуретрально, 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 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, содержащий посторонние частицы. После вскрытия флакона (ампулы), раствор нельзя хранить.

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

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инфузий в растворе натрия хлорида 0,9%, 4 мг/мл, 8 мг/мл или в растворе декстрозы, 4 мг/мл.* По 250 мл во флаконе для инфузий из бесцветного стекла (тип II по Европейской фармакопее), укупоренном пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку, сверху закрытом 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.

Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы] (Aminoacids for parenteral nutrition+Other medicines [Fat emulsions + Dextrose + Multimineral])

Синонимы

СМОФКабивен® периферический: эмульс. д/инф. *(Фрезениус Каби)* 338

СМОФКабивен® центральный: эмульс. д/инф. *(Фрезениус Каби)*. 347

Апиксабан (Apixaban*)*

Синонимы

Эликвис®: табл. п.п.о. *(Bristol-Myers Squibb)* 448

Апротинин (Aprotinin*)*

Синонимы

Гордокс®: р-р для в/в введ. *(Gedeon Richter)* 133

АРДУАН (ARDUAN)

Пипекурония бромид* **325**

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения . . . . 1 фл.

лиоф. д/р-ра для в/в введ. 4 мг, фл [с р-лем, амп.], пач. картон. 25

Ардуан

активное вещество:

пипекурония бромид . . . . . 4 мг

вспомогательные вещества

лиофилизат: маннитол — 6 мг

растворитель: натрия хлорид — 18 мг; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Лиофилизат:* белый или почти белый.

Растворитель: бесцветный и прозрачный раствор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Миорелаксирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Является недеполяризирующим миорелаксантом длительного действия. За счет конкурентной связи с н-холинорецепторами, расположенными на концевой пластинке нервно-мышечного синапса скелетных мышц, блокирует передачу сигнала от нервных окончаний к мышечным волокнам. Не вызывает мышечных фасцикуляций.

Даже в дозах, в несколько раз превосходящих его эффективную дозу, необходимую для 90% снижения мышечной сократимости (ED_{90}), не проявляет ганглиоблокирующую, м-хо-

линоблокирующую и симпатомиметическую активность.

По данным исследований, при сбалансированной анестезии эффективная доза, необходимая для 50% снижения мышечной сократимости (ED_{50}) и ED_{90} пипекурония бромида составляют 0,03 и 0,05 мг/кг соответственно.

Доза, равная 0,05 мг/кг, обеспечивает 40–50-минутную мышечную релаксацию во время различных операций.

Максимальное действие пипекурония бромида зависит от дозы и наступает через 1,5–5 мин. Эффект развивается быстрее всего при дозах, равных 0,07–0,08 мг/кг. Дальнейшее увеличение дозы сокращает время, необходимое для развития эффекта, и существенно продлевает действие препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/в введении начальный V_d (V_{dc}) составляет 110 мл/кг, V_{ss} достигает (300±78) мл/кг, плазменный клиренс примерно равен (2,4±0,5) мл/мин/кг, средний $T_{1/2}$ ($T_{1/2\beta}$) составляет (121±45) мин, среднее время нахождения в плазме крови (MRT) — 140 мин.

При повторном введении поддерживающих доз кумулятивный эффект несущественен, если в момент 25% восстановления исходной мышечной сократимости использованы дозы 0,01–0,02 мг/кг.

Выводится в основном почками, при этом 56% препарата — в первые 24 ч. В неизмененном виде выводится 1/3, а остальное количество — в форме 3-дезацетилпипекурония бромида.

По данным доклинических исследований, печень тоже участвует в элиминации пипекурония бромида.

Проникает через плацентарный барьер.

ПОКАЗАНИЯ. Эндотрахеальная интубация и релаксация скелетной мускулатуры при общей анестезии в ходе различных хирургических операций, требующих более чем 20–30-минутной миорелаксации, при условии ИВЛ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к пипекурония бромиду и/или брому;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- детский возраст до 3 мес.

С осторожностью: обструкция желчевыводящих путей; отечный синдром; повышение ОЦК или дегидратация; прием диуретиков; нарушение кислотно-основного состояния (ацидоз, гиперкапния) и водно-электролитного обмена (гипокалиемия, гипермагниемия, гипокальциемия); гипотермия; дигитализация; гипопротеинемия; кахексия; миастения (в т.ч. миастения *gravis*, синдром Итона-Ламберта) из-за возможного в таких случаях как усиления, так и ослабления действия препарата; угнетение дыхания; почечная недостаточность (продлевает действие препарата и время постнаркозной депрессии); декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; злокачественная гипертермия; анафилактическая реакция, вызванная каким-либо миорелаксантом, в анамнезе (из-за возможной перекрестной аллергии); детский возраст до 14 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Клинических исследований для доказательства безопасности применения Ардуана у беременных и плода недостаточно. Применение препарата во время беременности не рекомендуется.

Клинических данных по безопасному использованию Ардуана в период лактации недостаточно. Применение препарата во время грудного вскармливания не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в.* Как и в случаях с другими недеполяризующими миорелаксантами, дозу Ардуана подбирают для каждого больного индивидуально с учетом типа анестезии, предполагаемой длительности хирургического вмешательства, возможных взаимодействий с другими лекарственными препара-

тами, применяемыми до или во время анестезии, сопутствующих заболеваний и общего состояния больного. Рекомендуется применять стимулятор периферических нервных волокон для обеспечения контроля нервно-мышечного блока.

Непосредственно перед введением 4 мг сухого вещества разводят прилагаемым растворителем.

Рекомендуемые дозы для взрослых и детей старше 14 лет:

- начальная доза для интубации и последующего хирургического вмешательства — 0,06–0,08 мг/кг, обеспечивает хорошие/отличные условия для интубации в течение 150–180 с, при этом длительность мышечной релаксации — 60–90 мин;
- начальная доза для миорелаксации при интубации с использованием суксаметония — 0,05 мг/кг, обеспечивает 30–60-минутную миорелаксацию;
- поддерживающая доза — 0,01–0,02 мг/кг, обеспечивает 30–60-минутную миорелаксацию во время хирургической операции;
- при хронической почечной недостаточности не рекомендуется применять дозы, превышающие 0,04 мг/кг (в больших дозах возможно увеличение продолжительности миорелаксации);
- при избыточном весе и ожирении возможно продление действия Ардуана, поэтому следует применять дозу, рассчитанную на идеальный вес.

Дозы у детей: от 1 года до 14 лет — 0,05–0,06 мг/кг (мышечная релаксация — от 18 до 52 мин); от 3 до 12 мес — 0,04 мг/кг (что обеспечивает мышечную релаксацию продолжительностью от 10 до 44 мин).

Прекращение эффекта: в момент 80–85% блокады, измеряемой с помощью стимулятора периферических нервных волокон, или в момент частичной блокады, определяемой по клиническим признакам, применение атропина (0,5–1,25 мг) в комбинации с неостигмина метилсульфатом (1–3 мг) или галантамином (10–30 мг) прекращает миорелаксирующее действие Ардуана.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны нервной системы:* редко (<1%) — угнетение ЦНС, сонливость, гипестезия, паралич скелетной мускулатуры.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко (<1%) — слабость скелетной мускулатуры после прекращения миорелаксации, мышечная атрофия.

Со стороны дыхательной системы: редко (<1%) — апноэ, ателектаз легкого, угнетение дыхания, ларингоспазм в результате аллергической реакции, бронхоспазм, кашель.

Со стороны ССС: редко (<1%) — ишемия миокарда (вплоть до инфаркта миокарда) и мозга, аритмии, тахикардия, брадикардия, снижение или повышение АД, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: редко (<1%) — тромбоз, снижение АЧТВ.

Со стороны мочевыводящей системы: редко (<1%) — анурия.

Аллергические реакции: редко (<1%) — кожная сыпь, аллергические реакции, отек Квинке.

Лабораторные показатели: редко (<1%) — гиперкреатининемия, гипергликемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия.

Прочие: блефарит, птоз.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Ингаляционные анестетики (галотан, метоксифлуран, эфир диэтиловый, энфлуран, изофлуран, циклопропан), анестезирующие средства для в/в введения (кетамин, пропанидид, барбитураты, этомидат, γ-гидроксимасляная кислота), деполяризующие и недеполяризующие миорелаксанты, некоторые антибиотики (аминогликозиды, производные нитроимидазола, в т.ч. метронидазол, тетрациклины, бацитрацин, капреомицин, клиндамицин, полимиксины, в т.ч. колистин, линкомицин, амфотери-

цин В), цитратные антикоагулянты, минералокортикоиды и ГКС, диуретики, в т.ч. буметанид, ингибиторы карбоангидразы, этакриновая кислота, кортикотропин, α- и β-адреноблокаторы, тиамин, ингибиторы МАО, гуанидин, протамина сульфат, фенитоин, БКК, соли магния, прокаинамид, хинидин, лидокаин и прокаин для в/в введения усиливают и/или удлиняют действие.

Препараты, снижающие концентрацию калия в крови, усугубляют угнетение дыхания (вплоть до его остановки).

Опиоидные анальгетики усиливают угнетение дыхания. Высокие дозы суфентанила снижают потребность в высоких начальных дозах недеполяризующих миорелаксантов. Недеполяризующие миорелаксанты предупреждают или снижают ригидность мышц, вызываемую высокими дозами опиоидных анальгетиков (в т.ч. алфентанил, фентанил, суфентанил). Не снижает риск брадикардии и артериальной гипотензии, вызванных опиоидными анальгетиками (особенно на фоне вазодилататоров и/или β-адреноблокаторов).

Во время интубации с суксаметонием Ардуан вводят после исчезновения клинических признаков действия суксаметония. Как и в случае с другими недеполяризующими миорелаксантами, введение Ардуана может сократить время, необходимое для наступления миорелаксации, и увеличить продолжительность максимального эффекта.

При длительном предварительном применении ГКС, неостигмина метилсульфата, эдрофония хлорида, пиридостигмина бромида, норэпинефрина, азатиоприна, эпинефрина, теофиллина, калия хлорида, натрия хлорида, кальция хлорида возможно ослабление эффекта.

Деполяризирующие миорелаксанты могут как усиливать, так и ослаблять действие пипекурония бромида (зависит от дозы, времени применения и индивидуальной чувствительности). Доксапрам временно маскирует остаточные эффекты миорелаксантов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* продолжительный паралич скелетной мускулатуры и апноэ, выраженное снижение АД, шок.

Лечение: в случае передозировки или затянувшегося нервно-мышечного блока ИВЛ продолжают до восстановления спонтанного дыхания. В начале восстановления спонтанного дыхания в качестве антидота вводят ингибитор ацетилхолинэстеразы (например неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, эдрофония хлорид) — атропин 0,5–1,25 мг в комбинации с неостигмина метилсульфатом (1–3 мг) или галантамином (10–30 мг). До восстановления удовлетворительного спонтанного дыхания следует проводить тщательный контроль дыхательной функции.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Небольшие дозы Ардуана при тяжелой миастении или синдроме Итона-Ламберта могут вызвать сильно выраженный эффект; таким больным препарат назначают в очень низких дозах после тщательной оценки потенциального риска.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применять исключительно в условиях специализированного стационара при наличии соответствующей аппаратуры для проведения искусственного дыхания и в присутствии специалиста по проведению искусственного дыхания ввиду воздействия препарата на дыхательную мускулатуру.

Необходим тщательный контроль во время операции и в раннем послеоперационном периоде для поддержания жизненных функций до полного восстановления мышечной сократимости.

При расчете дозы следует учитывать применяемую технику анестезии, возможные взаимодействия с ЛС, вводимыми до или во время анесте-

зии, состояние и чувствительность больного к препарату.

В медицинской литературе описаны случаи анафилактической и анафилактоидной реакций при применении миорелаксантов. Несмотря на отсутствие сообщений о подобном действии Ардуана, препарат можно применять исключительно в условиях, позволяющих незамедлительно приступить к лечению таких состояний.

Следует соблюдать повышенную осторожность в применении Ардуана при наличии в анамнезе больного анафилактической реакции, вызванной каким-либо миорелаксантом, из-за возможной перекрестной аллергии.

Дозы Ардуана, вызывающие миорелаксацию, не обладают существенным кардиоваскулярным эффектом и практически не вызывают брадикардию.

Применение и доза м-холиноблокаторов в целях премедикации подлежит тщательной предварительной оценке; следует также учесть стимулирующее влияние на *n. vagus* других одновременно используемых лекарственных препаратов и типа операции.

С целью предупреждения относительной передозировки препарата и обеспечения соответствующего контроля за восстановлением мышечной активности рекомендуется применять стимулятор периферических нервных волокон.

Пациентам с расстройствами нервно-мышечной передачи, ожирением, почечной недостаточностью, заболеваниями печени и желчных путей при указаниях в анамнезе на перенесенный полиомиелит необходимо назначать препарат в меньших дозах. В случае заболевания печени применение Ардуана возможно исключительно в случаях, когда риск оправдан. При этом доза должна быть минимальной.

Некоторые состояния (гипокалиемия, дигитализация, гипермагниемия, прием диуретиков, гипокальциемия, гипопротеинемия, дегидратация, ацидоз, гиперкапния, кахексия, гипотермия) могут способствовать удлинению или усилению эффекта.

Как и в случае с другими миорелаксантами, перед применением Ардуана следует нормализовать электролитный баланс и кислотно-основное состояние, устранить дегидратацию.

Подобно другим миорелаксантам, Ардуан может снижать АЧТВ и ПВ.

Дети в возрасте от 1 года до 14 лет менее чувствительны к пипекурония бромиду, и продолжительность миорелаксирующего эффекта у них короче, чем у взрослых и детей в возрасте до 1 года.

Эффективность и безопасность применения в неонатальном периоде не изучены. Миорелаксирующий эффект у грудных детей от 3 мес до 1 года практически не отличается от такового у взрослых.

Следует применять только свежеприготовленный раствор.

Влияние на способность управления автомобилем и рабочими механизмами. В первые 24 ч после прекращения миорелаксирующего действия Ардуана не рекомендуется управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 4 мг* (в комплекте с растворителем — натрия хлорида раствор 0,9%). Во флаконе из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса — 10 мг лиофилизата (содержат 4 мг пипекурония бромида). В бесцветной стеклянной ампуле 1-го гидролитического класса — 2 мл растворителя. 5 флаконов и 5 ампул в пластиковом поддоне. 5 пластиковых поддонов в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АСПИРИН® КАРДИО (ASPIRIN® CARDIO)

Ацетилсалициловая кислота **67**

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

табл. п.о. раствор./кишечн. 300 мг, бл. 10, пач. картон. 2
Аспирин® Кардио

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 — 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, замед-

лена 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 кислота 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 прини-

мать 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 поддерживаться 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 развития 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; гиперпирексия (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.

АЦЕРБИН (ACERBIN)

Montavit Pharmazeutische Fabrik GmbH (Австрия)

р-р д/наружн. прим., фл. пластик., 80 мл [с распылит.], кор. картон. 1
Ацербин

СОСТАВ

Раствор для наружного применения . . . . . 100 г

активные вещества:
dl-яблочная кислота . . . 2,153 г
бензойная кислота . . . . 0,154 г
салициловая кислота . . . 0,041 г

вспомогательные вещества: пропиленгликоль — 39,439 г; очищенная вода — 58,213 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная жидкость желтоватого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противомикробное, ранозаживляющее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат обладает кератолитическим, антисептическим, ранозаживляющим действием.

ПОКАЗАНИЯ. Комплексное лечение следующих заболеваний и состояний:
- поверхностные ожоги кожи;
- длительно незаживающие раны;
- трофические язвы и пролежни.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Возможно применение препарата во время беременности и кормлении грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно,* после хирургической обработки ран и ожогов раствор наносят непосредственно на раневую поверхность, после чего накладывают стерильную марлевую повязку, или раствор наносят на перевязочный материал, а затем — на рану 2–3 раза в день. После начала эпителизации наносить 1 раз в день.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Жжение в месте нанесения, которое проходит самостоятельно и не требует отмены препарата. Возможны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Салициловая кислота в составе Ацербина может взаимодействовать с другими ЛС, нанесенными на ту же область.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаев передозировки не выявлено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Избегать контакта препарата со слизистой оболочкой глаз. Если применение препарата не дает ожидаемого эффекта, необходимо обратиться к врачу. При большой площади ожогового поражения лечение должно производиться только под наблюдением врача.

Специальные меры предосторожности при утилизации неиспользованного препарата не требуются.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для наружного применения.* По 80 мл в пластиковом флаконе с распыляющей насадкой. 1 фл. помещают в картонную коробку.

По 1000 мл в пластиковой бутыли. По 50 бутылей упаковывают в транспор-

тную тару. Бутыли по 1000 мл предназначены для стационара.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid)

Синонимы

Аспирин® Кардио: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 59

КардиАСК®: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Канонфарма продакшн ЗАО)*. 165

Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид (Acetylsalicylic acid + Magnesium hydroxide)

Синонимы

Кардиомагнил®: табл. п.п.о. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*. 170

БАНЕОЦИН® (BANEOCIN®)

Бацитрацин* + Неомицин* *72*

Сандоз ЗАО (Россия)

СОСТАВ

Мазь для наружного применения . . . . . 1 г

активные вещества:

бацитрацин (в форме бацитрацина цинка) . . . . 250 МЕ

неомицин (в форме неомицина сульфата) . . . . . 5000 МЕ

вспомогательные вещества: ланолин — 0,11 г; мягкий парафин белый — 0,8782689 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Мазь для наружного применения:* желтоватая, гомогенная мазь со слабым характерным запахом.

мазь д/наружн. прим. 250 МЕ/г + 5000 МЕ/г, туба алюм. 20 г, пач. картон. 1

Банеоцин®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антибактериальное местное, бактерицидное широкого спектра.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Банеоцин® является комбинированным антибактериальным препаратом, предназначенным для местного применения.

Банеоцин® содержит два бактерицидных антибиотика: неомицин и бацитрацин.

Бацитрацин является полипептидным антибиотиком, который ингибирует синтез клеточной оболочки бактерий.

Неомицин является антибиотиком-аминогликозидом, который ингибирует синтез белков бактерии.

Бацитрацин активен против грамположительных микроорганизмов, таких как бета-гемолитические стрептококки, стафилококки, и некоторых грамотрицательных патогенов. Резистентность к бацитрацину встречается чрезвычайно редко.

Неомицин эффективен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Благодаря использованию комбинации этих двух веществ достигается широкий спектр действия препарата

и синергизм действия в отношении ряда микроорганизмов, например стафилококков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Действующие вещества, как правило, не абсорбируются (даже поврежденной кожей), тем не менее, в коже присутствуют их высокие концентрации.

Банеоцин® хорошо переносится. Тканевая переносимость расценивается как отличная, инактивация биологическими продуктами, кровью и тканевыми компонентами не отмечается. Если препарат наносится на обширные участки поражения кожи, следует принимать во внимание возможность абсорбции препарата и ее последствия (см. разделы «Побочные действия», «Взаимодействие», «Противопоказания» и «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ. Банеоцин® показан для применения при инфекциях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к неомицину и/или бацитрацину.

Мазь для наружного применения (эффективность мази Банеоцин® усиливается наложением повязки):

- очаговые инфекции кожи, например фурункулы, карбункулы (после оперативного лечения), стафилококковый сикоз, глубокий фолликулит, гнойный гидраденит, паронихия;
- бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности, например контагиозное импетиго, инфицированные язвы нижних конечностей, вторично инфицированная экзема, вторичная инфекция при дерматозах, порезах, ссадинах, ожогах, в косметической хирургии и при трансплантации кожи (также в целях профилактики и для пропитки повязок);
- профилактика инфекции после хирургических вмешательств — мазь Банеоцин® может быть использована в качестве дополнительного лечения в послеоперационном периоде. Нанесение мази Банеоцин® на бинты предпочтительно при местном лечении больных с инфицированными полостями и ранами (например бактериальных инфекций наружного слухового прохода без перфорации барабанной перепонки, ран или хирургических разрезов, заживающих вторичным натяжением).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бацитрацину и/или неомицину, либо к другим антибиотикам аминогликозидного ряда;
- обширные поражения кожи, поскольку всасывание препарата может вызвать ототоксический эффект, сопровождающийся потерей слуха;
- выраженные нарушения выделительной функции вследствие сердечной или почечной недостаточности и уже имеющихся поражениях вестибулярной и кохлеарной систем в случаях, если возможна абсорбция препарата.

С осторожностью:

- при возможной абсорбции (обширные нарушения целостности кожных покровов), необходимо следить за возможным появлением признаков нейромышечной блокады, особенно у больных с ацидозом, тяжелой миастенией или другими нейромышечными заболеваниями. При развитии нейромышечной блокады показаны препараты кальция или неостигмин;
- при длительном применении препарата необходимо следить за возможным чрезмерным ростом резистентных организмов. Если такое произойдет, следует назначить соответствующее лечение;
- лечение препаратом Банеоцин® больных, у которых развились аллергические реакции или суперинфекция, следует прекратить.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Банео-

цин® во время беременности и грудного вскармливания возможно только после консультации с врачом, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно.*

Мазь наносят тонким слоем на пораженные участки 2–3 раза в день, если это целесообразно, под повязку.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При местном нанесении на кожу, слизистые оболочки и раневые поверхности Банеоцин® обычно хорошо переносится.

У больных, длительно применяющих препарат, могут развиться аллергические реакции в виде покраснения и сухости кожи, кожных высыпаний и зуда.

Аллергические реакции в основном протекают по типу контактной экземы и встречаются редко. Приблизительно в 50% случаев они связаны с перекрестной аллергией к другим аминогликозидным антибиотикам.

При лечении больных с обширными поражениями кожи необходимо учитывать возможность всасывания препарата и, вследствие этого, появление таких осложнений, как поражение вестибулярного и кохлеарного аппарата, нефротоксический эффект и блокада нейромышечной проводимости.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Если имеет место системная абсорбция, сопутствующее применение цефалоспоринов или антибиотиков аминогликозидного ряда может повышать вероятность нефротоксической реакции.

Одновременное использование с препаратом Банеоцин® таких диуретиков, как этакриновая кислота или фуросемид, может провоцировать ото- и нефротоксический эффект.

Абсорбция препарата Банеоцин® может потенцировать явления блокады нейромышечной проводимости у больных, получающих наркотики, анестетики и миорелаксанты.

Не отмечено случаев несовместимости для бацитрацина и неомицина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При использовании в дозах, существенно превышающих рекомендованные, вследствие возможного всасывания мази Банеоцин® следует обратить особое внимание на симптомы, указывающие на нефро- и/или ототоксические реакции.

Поскольку риск токсических эффектов возрастает при снижении функции печени и/или почек, у больных с печеночной и/или почечной недостаточностью следует проводить анализы крови и мочи вместе с аудиометрическим исследованием до и во время терапии препаратом Банеоцин®.

Если имеет место абсорбция препарата Банеоцин®, следует обратить внимание на потенциальную блокаду нейромышечной проводимости, особенно у больных с ацидозом, сопутствующей тяжелой миастенией *(myasthenia gravis)* или другими нейромышечными заболеваниями.

При длительном лечении должно уделяться внимание возможному росту устойчивых микроорганизмов. В таких ситуациях следует назначить соответствующее лечение.

В случае применения препарата у детей, пациентов с нарушенной функцией печени и почек, а также при большой площади обрабатываемой поверхности, длительном применении и глубоких поражениях кожи рекомендуется предварительно проконсультироваться с врачом.

Больным, у которых развилась аллергия или суперинфекция, препарат должен быть отменен.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Мазь для наружного применения, 250 МЕ/г + 5000 МЕ/г.* По 20 г мази в алюминиевых тубах; по 1 тубе в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БАНЕОЦИН® (BANEOCIN®)

Бацитрацин* + Неомицин*. *72*

Сандоз ЗАО (Россия)

мазь д/наружн. прим. 250 МЕ/г + 5000 МЕ/г, туба алюм. 20 г, пач. картон. 1
пор. д/наружн. прим., бан. ПЭ 10 г [с дозат.,], пач. картон. 1
Банеоцин®

СОСТАВ

Порошок для наружного применения . . . . . 1 г

активные вещества:
бацитрацин (в форме бацитрацина цинка) . . . . 250 МЕ
неомицин (в форме неомицина сульфата) . . . . . 5000 МЕ

вспомогательные вещества: порошковая основа стерилизованная (кукурузный крахмал, содержащий не более 2% магния оксида) — 0,987208 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Порошок для наружного применения:* мелкодисперсный, от белого до желтоватого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антибактериальное местное, бактерицидное широкого спектра.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Банеоцин® является комбинированным антибактериальным препаратом, предназначенным для местного применения.

Банеоцин® содержит два бактерицидных антибиотика: неомицин и бацитрацин.

Бацитрацин является полипептидным антибиотиком, который ингибирует синтез клеточной оболочки бактерий.

Неомицин является антибиотиком-аминогликозидом, который ингибирует синтез белков бактерии.

Бацитрацин активен против грамположительных микроорганизмов, таких как бета-гемолитические стрептококки, стафилококки, и некоторых грамотрицательных патогенов. Резистентность к бацитрацину встречается чрезвычайно редко.

Неомицин эффективен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Благодаря использованию комбинации этих двух веществ достигается широкий спектр действия препарата и синергизм действия в отношении ряда микроорганизмов, например стафилококков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Действующие вещества, как правило, не абсорбируются (даже поврежденной

пор. д/наружн. прим., бан. ПЭ 10 г [с дозат.], пач. картон. 1
Банеоцин®

кожей), тем не менее, в коже присутствуют их высокие концентрации.

Банеоцин® хорошо переносится. Тканевая переносимость расценивается как отличная, инактивации биологическими продуктами, кровью и тканевыми компонентами не отмечается. Если препарат наносится на обширные участки поражения кожи, следует принимать во внимание возможность абсорбции препарата и ее последствия (см. разделы «Побочные действия», «Взаимодействие», «Противопоказания» и «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ. Банеоцин® показан для применения при инфекциях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к неомицину и/или бацитрацину.

- бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности, например при мокнущем контагиозном импетиго, инфицированных трофических язвах нижних конечностей, инфицированной экземе, бактериальном пеленочном дерматите, бактериальных осложнениях (*Herpes simplex* и *Herpes zoster*, или везикулах ветряной оспы);
- профилактика пупочной инфекции у новорожденных;
- профилактика инфекции после хирургических (дерматологических) процедур — порошок Банеоцин® может быть использован для дополнительного лечения в послеоперационном периоде (после иссечения, каутеризации, эпизиотомии, для лечения трещин на коже, мокнущих ран и швов).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бацитрацину и/или неомицину, либо к другим антибиотикам аминогликозидного ряда;
- обширные поражения кожи, поскольку всасывание препарата может вызвать ототоксический эффект, сопровождающийся потерей слуха;
- выраженные нарушения выделительной функции вследствие сердечной или почечной недостаточности и уже имеющихся поражениях вестибулярной и кохлеарной систем в случаях, если возможна абсорбция препарата.

Не применять порошок для лечения глаз!

С осторожностью:

- при возможной абсорбции (обширные нарушения целостности кожных покровов), необходимо следить за возможным появлением признаков нейромышечной блокады, особенно у больных с ацидозом, тяжелой миастенией или другими нейромышечными заболеваниями. При развитии нейромышечной блокады показаны препараты кальция или неостигмин;
- при длительном применении препарата необходимо следить за возможным чрезмерным ростом резистентных организмов. Если такое произойдет, следует назначить соответствующее лечение;
- лечение препаратом Банеоцин® больных, у которых развились аллергические реакции или суперинфекция, следует прекратить.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Банеоцин® во время беременности и грудного вскармливания возможно только после консультации с врачом, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно*.

Порошок наносят тонким слоем на пораженные участки 2–4 раза в день. У больных с ожогами, занимающими более 20% поверхности тела, порошок Банеоцин® не должен применяться чаще чем 1 раз в день, особенно в случае снижения функции почек, поскольку может произойти всасывание активного ингредиента.

При местном применении доза неомицина не должна превышать 1 г/сут

(около 200 г порошка для наружного применения) в течение 7 дней.

При повторном курсе максимальная доза — не более 100 г.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При местном нанесении на кожу, слизистые оболочки и раневые поверхности Банеоцин® обычно хорошо переносится.

У больных, длительно применяющих препарат, могут развиться аллергические реакции в виде покраснения и сухости кожи, кожных высыпаний и зуда.

Аллергические реакции в основном протекают по типу контактной экземы и встречаются редко. Приблизительно в 50% случаев они связаны с перекрестной аллергией к другим аминогликозидным антибиотикам.

При лечении больных с обширными поражениями кожи необходимо учитывать возможность всасывания препарата и, вследствие этого, появление таких осложнений, как поражение вестибулярного и кохлеарного аппарата, нефротоксический эффект и блокада нейромышечной проводимости.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Если имеет место системная абсорбция, сопутствующее применение цефалоспоринов или антибиотиков аминогликозидного ряда может повышать вероятность нефротоксической реакции.

Одновременное использование с препаратом Банеоцин® таких диуретиков, как этакриновая кислота или фуросемид, может провоцировать ото- и нефротоксический эффект.

Абсорбция препарата Банеоцин® может потенцировать явления блокады нейромышечной проводимости у больных, получающих наркотики, анестетики и миорелаксанты.

Не отмечено случаев несовместимости для бацитрацина и неомицина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При использовании в дозах, существенно превышающих рекомендованные, вследствие возможного всасывания препарата Банеоцин® следует обратить особое внимание на симптомы, указывающие на нефро- и/или ототоксические реакции.

Поскольку риск токсических эффектов возрастает при снижении функции печени и/или почек, у больных с печеночной и/или почечной недостаточностью следует проводить анализы крови и мочи вместе с аудиометрическим исследованием до и во время терапии препаратом Банеоцин®.

Если имеет место абсорбция препарата Банеоцин®, следует обратить внимание на потенциальную блокаду нейромышечной проводимости, особенно у больных с ацидозом, сопутствующей тяжелой миастенией *(myasthenia gravis)* или другими нейромышечными заболеваниями.

При длительном лечении должно уделяться внимание возможному росту устойчивых микроорганизмов. В таких ситуациях следует назначить соответствующее лечение.

В случае применения препарата у детей, пациентов с нарушенной функцией печени и почек, а также при большой площади обрабатываемой поверхности, длительном применении и глубоких поражениях кожи рекомендуется предварительно проконсультироваться с врачом.

Больным, у которых развилась аллергия или суперинфекция, препарат должен быть отменен.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Порошок для наружного применения*. По 10 г порошка в ПЭ банках с ПЭ дозатором; по 1 банке в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Бацитрацин + Неомицин* (Bacitracin* + Neomycin*)*

Синонимы

Банеоцин®: мазь д/наружн. прим., пор. д/наружн. прим. *(Сандоз ЗАО)*. 67

Бемипарин натрия* (Bemiparin sodium*)

Синонимы

Цибор® 2500: р-р для п/к введ. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 428

Цибор® 3500: р-р для п/к введ. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 433

Бенциклан* (Bencyclane*)

Синонимы

Галидор®: р-р для в/в и в/м введ., табл. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 126

БЕПАНТЕН® (ВЕРАNTHEN®)

Декспантенол* **149**

Bayer Consumer Care AG (Германия)

мазь д/наружн. прим. 5%, туба алюм. 100 г, пач. картон. 1
Бепантен®

крем д/наружн. прим. 5%, туба алюм. 30 г, пач. картон. 1
Бепантен®

СОСТАВ

♣Мазь для наружного применения ..... 1 г

активное вещество:
декспантенол..... ....50 мг
вспомогательные вещества: протегин X — 50 мг; спирт цетиловый — 18 мг; спирт стеариловый — 12 мг; ланолин (овечий жир) — 250 мг; воск пчелиный белый — 40 мг; парафин мягкий белый — 130 мг; масло миндальное — 50 мг; парафин жидкий — 150 мг; вода очищенная — до 1000 мг

♣Крем для наружного применения ..... 1 г

активное вещество:
декспантенол..... ....50 мг
вспомогательные вещества: DL-пантолактон — 5 мг; феноксиэтанол — 5 мг; калия цетилфосфат (амфизол К) — 12,7 мг; спирт цетиловый — 24 мг; спирт стеариловый — 16 мг; ланолин — 13 мг; изопропилмиристат — 35 мг; пропиленгликоль — 15 мг; вода очищенная — до 1000 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Мазь:* однородная, гомогенная, мягкая, эластичная масса от белого до бледно-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Регенерирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Декспантенол в клетках кожи быстро превра-

щается в пантотеновую кислоту, которая играет важную роль как в формировании, так и в заживлении поврежденных кожных покровов. Бепантен® мазь быстро всасывается.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение сухости кожи при нарушении целостности ее покровов;
- уход за молочными железами в период кормления: лечение сухости сосков и болезненных трещин;
- профилактика и лечение опрелостей у грудных детей;
- пеленочный дерматит;
- активизация процесса заживления кожи при мелких повреждениях, легких ожогах, ссадинах, кожных раздражениях, эритемы от пеленок; хронических язвах, пролежнях, трещинах, при пересадке кожи и эрозии шейки матки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Бепантен® мазь не следует применять при повышенной чувствительности к компонентам препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Бепантен® мазь можно использовать во время беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно*. Бепантен® мазь наносят на поврежденный или воспаленный участок кожи 1–2 раза в день.

Уход за молочными железами кормящих матерей: мазь наносят на соски после каждого кормления.

Уход за грудным ребенком: мазь наносят при каждой смене подгузника (пеленки).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (крапивница, зуд).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Случаи взаимодействия с другими препаратами неизвестны.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Мазь для наружного применения, 5%*. В тубах алюминиевых по 3,5, 30 и 100 г. 1 туба упакована в картонную пачку.

Крем для наружного применения, 5%. По 3,5, 30 или 100 г в алюминиевых тубах с ПЭ носиком, закрытым алюминиевой мембраной, закрытой навинчивающимся полипропиленовым колпачком с острием для прокалывания мембраны. По 1 тубе упаковано в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БЕПАНТЕН® ПЛЮС (BEPANTHEN® PLUS)

Декспантенол* + Хлоргексидин *149*

Bayer Consumer Care AG (Германия)

СОСТАВ

Крем для наружного применения . . . . . 1 г

активные вещества:

декспантенол. . . . . 50 мг

хлоргексидина гидрохлорид . . . . . 5 мг

вспомогательные вещества: DL-пантолактон; спирт цетиловый; спирт стеариловый; ланолин; парафин белый мягкий; парафин жидкий; полиоксил 40 стеарат; вода очищенная

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Крем:* гомогенный, непрозрачный, от белого до бледно-желтого цвета, со слабым специфическим запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Регенерирующее, болеутоляющее, антисептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бепантен® плюс содержит хлоргексидин — антисептик, который активен против бактерий, имеющихся обычно на коже или попавших на кожу в результате загрязнения раны. Декспантенол в клетках кожи быстро превращается в пантотеновую кислоту, которая играет важную роль как в формировании,

так и в заживлении поврежденных кожных покровов. Бепантен® плюс успокаивает боль благодаря охлаждающему действию. При нанесении на поверхность раны защищает от инфекции, способствуя заживлению. Он легко наносится и смывается. Крем нежирный и не липнет.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение небольших ран с угрозой инфицирования, таких как ссадины, царапины, небольшие порезы и расчесы, трещины, легкие ожоги;
- лечение инфицированных поверхностных поражений кожи;
- лечение трещин сосков в период грудного вскармливания.

При хронических ранах, например трофические язвы голени, пролежни, а также при операционных ранах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- обработка или лечение ушной раковины;
- тяжелые, глубокие и сильно загрязненные раны (такие повреждения требуют врачебного вмешательства).

крем д/наружн. прим., туба алюм. 30 г, пач. картон. 1
Бепантен® плюс

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Бепантен® плюс можно использовать во время беременности и в период грудного вскармливания. Однако следует избегать его применения на больших поверхностях кожи.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно.* Бепантен® плюс наносят тонким слоем один или несколько раз в день на предварительно очищенную раневую поверхность или воспаленные участки кожи.

Лечение ран может проводиться как открытым способом, так и с использованием повязок.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При использовании препарата возможны аллергические реакции (крапивница, зуд).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В качестве меры предосторожности относительно возможного взаимодействия (антагонизм или инактивация) не следует применять одновременно с другими антисептиками.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Избегайте попадания в глаза, нельзя принимать внутрь (при приеме по ошибке больших количеств внутрь следует сразу обратиться к врачу). Большие по площади, сильно загрязненные и глубокие раны, а также укушенные и колотые раны требуют врачебного вмешательства (опасность столбняка). Если размеры раны в течение некоторого времени остаются неизменно большими или рана не заживает в течение 10–14 дней, то в этом случае следует обратиться к врачу. Это необходимо и в случае, если края раны сильно гиперемированы, рана неожиданно отекает и появляются сильные боли или повреждение сопровождается лихорадкой (опасность сепсиса).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Крем для наружного применения.* В алюминиевых тубах по 3,5, 30 и 100 г. Алюминиевая туба упакована в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БЕТАДИН® (BETADINE®)

Повидон-йод **325**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

мазь д/наружн. прим. 10%, туба алюм. 20 г, пач. картон. 1
Бетадин®

СОСТАВ

Мазь для наружного применения ..... 1 туба (20 г)
активное вещество:
повидон-йод .... 2 г
вспомогательные вещества: натрия бикарбонат — 0,067 г; макрогол 400 — 8,293 г; макрогол 4000 — 4,05 г; макрогол 1000 — 2,152 г; макрогол 1500 — 1,438 г; вода очищенная — 2 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Мазь коричневого цвета, со слабым запахом йода.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антисептическое.*

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При местном применении почти не происходит абсорбции йода.

ПОКАЗАНИЯ
- бактериальные и грибковые инфекции кожи;
- ожоги;
- трофические язвы;
- пролежни;
- инфекционные дерматиты;
- ссадины;
- раны.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата;
- нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз) (см. «Особые указания»);
- аденома щитовидной железы
- герпетиформный дерматит Дюринга;
- одновременное применение радиоактивного йода;
- недоношенные и новорожденные дети (см. «Особые указания»).

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

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно.* Мазь наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2–3 раза в сутки; можно использовать под окклюзионную повязку.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При частом применении на большой площади раневой поверхности и слизистых оболочках может произойти системная абсорбция йода, что может отра-

зиться на тестах функциональной активности щитовидной железы.

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

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

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

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

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

Следует соблюдать осторожность при регулярном применении на поврежденной коже у больных с хронической почечной недостаточностью.

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

Окраска на коже и тканях легко смывается водой.

Не использовать при укусах насекомых, домашних и диких животных.

Избегать попадания препарата в глаза.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Мазь для наружного применения.* 20 г мази помещают в алюминиевую литографированную тубу с белым завинчивающимся колпачком из ПЭ. 1 туба упакована в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БЕТАДИН® (BETADINE®)

Повидон-йод **325**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

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

Бетадин®

СОСТАВ

Раствор для местного и наружного применения . . . . 100 мл

активное вещество:

повидон-йод ..... 10 г

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

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор темно-коричневого цвета, не содержащий взвешенных или осажденных частиц.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антисептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антисептическое и дезинфицирующее средство. Высвобождаясь из комплекса с ПВП, при контакте с кожей и слизистыми, йод образует с белками бактерий йодамины, коагулирует их и вызы-

Б

вает гибель микроорганизмов. Оказывает быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (за исключением *M. tuberculosis*). Эффективен в отношении грибов, вирусов, простейших.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При местном применении почти не происходит абсорбции йода.

ПОКАЗАНИЯ

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата;
- нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз) — см. «Особые указания»;
- аденома щитовидной железы;
- герпетиформный дерматит Дюринга;
- одновременное применение радиоактивного йода;
- недоношенные и новорожденные дети.

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

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

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

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

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Несовместим с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, особенно содержащими щелочи, ферменты и ртуть. В присутствии крови бактерицидное действие может уменьшаться, однако при увеличении концентрации раствора бактерицидная активность может быть увеличена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При нарушениях функции щитовидной железы применение препарата возможно только под строгим наблюдением врача. Применение препарата у новорожденных детей возможно только в случае необходимости, после исследования функции щитовидной железы. Следует соблюдать осторожность при регулярном применении на поврежденной коже у больных с хронической почечной недостаточностью. Необходимо следить за тем, чтобы под больным не оставался излишек

раствора. Не нагревать перед употреблением.
В месте применения образуется окрашенная пленка, сохраняющаяся до высвобождения всего количества активного йода, что означает прекращение действия препарата.
Окраска на коже и тканях легко смывается водой.
Не использовать при укусах насекомых, домашних и диких животных.

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

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БЕТАДИН® (BETADINE®)

Повидон-йод **325**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Суппозитории вагинальные ....1 супп.
активное вещество:
повидон-йод ....200 мг
(эквивалентно 18–24 мг активного йода)
вспомогательные вещества: макрогол 1000 — 2800 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Торпедообразные однородные суппозитории темно-коричневого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антисептическое*.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оказывает антисептическое, дезинфицирующее, противогрибковое и антипротозойное действие. Блокирует аминогруппы клеточных белков. Обладает широким спектром противомикробного действия. Активен в отношении бактерий (в т.ч. кишечная палочка, золотистый стафилококк), грибов, вирусов, простейших. Высвобождаясь из комплекса с ПВП при контакте с кожей и слизистыми, йод образует с белками бактерий йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов. Оказывает быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (за исключением *M. tuberculosis*).

супп. ваг. 200 мг,
бл. 7, пач. картон. 2
Бетадин®

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При местном применении почти не происходит абсорбции йода со слизистой оболочки.

ПОКАЗАНИЯ
- острый или хронический вагинит (смешанная, неспецифическая инфекция);
- бактериальный вагиноз (вызванный *Gardnerella vaginalis*);
- кандидоз;
- инфекция *Trichomonas vaginalis*;
- инфекции влагалища после терапии антибиотиками или стероидными препаратами;

- профилактика перед хирургическими или диагностическими вмешательствами во влагалище.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата;
- нарушение функции щитовидной железы (узловой коллоидный зоб, эндемический зоб и тиреоидит Хашимото, гипертиреоз) — см. «Особые указания»;
- аденома щитовидной железы;
- герпетиформный дерматит Дюринга;
- одновременное применение радиоактивного йода;
- детский возраст (до 8 лет) — см. «Особые указания».

С осторожностью: беременность и период кормления грудью.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение Бетадина® не рекомендуется с 3-го месяца беременности и во время лактации. При необходимости в этих случаях лечение возможно под индивидуальным медицинским контролем.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Интравагинально.* Рекомендуется смочить суппозиторий водой и вводить его глубоко во влагалище вечером перед сном. По 1 супп. вводить глубоко во влагалище: при остром вагините — 1–2 раза в сутки в течение 7 дней; при хроническом и подостром вагините — 1 раз в сутки перед сном в течение 14 дней (возможно дольше).
Рекомендуется также на протяжении курса лечения использовать гигиенические прокладки. Не следует прекращать применение суппозиториев во время менструации.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Реакции повышенной чувствительности к препарату, гиперемия, зуд.
В редких случаях возможны реакции гиперчувствительности, например контактный дерматит с образованием псориазоподобных красных мелких буллезных элементов. При возникновении таких явлений применение препарата следует прекратить.
Длительное применение повидон-йода может приводить к абсорбции значительных количеств йода. В некоторых случаях описано развитие вызванного йодом гипертиреоза, преимущественно у пациентов с ранее имевшимся заболеванием щитовидной железы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Несовместим с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, особенно содержащими щелочи, ферменты и ртуть.
Совместное применение повидон-йода и перекиси водорода, а также ферментных препаратов, содержащих серебро и тауролидин, для обработки ран, и других антисептических препаратов, приводит к взаимному снижению эффективности.
В присутствии крови бактерицидное действие может уменьшаться, однако при увеличении концентрации раствора бактерицидная активность может быть увеличена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Для острой йодной интоксикации характерны следующие *симптомы*: металлический вкус во рту, повышенное слюноотделение, ощущение жжения или боль во рту или глотке; раздражение и отек глаз; кожные реакции; желудочно-кишечные расстройства и понос; нарушение функции почек и анурия; недостаточность кровообращения; отек гортани со вторичной асфиксией, отек легких, метаболический ацидоз, гипернатриемия.
Лечение: следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию с особым вниманием к электролитному балансу, функции почек и щитовидной железы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В связи с окислительными свойствами повидон-йода его следы могут приводить к ложноположительным результатам некоторых типов исследований для обнаружения скрытой крови в кале, а также крови или глюкозы в моче.

Во время применения повидон-йода может снизиться поглощение йода щитовидной железой, что может повлиять на результаты некоторых диагностических исследований (например сцинтиграфия щитовидной железы, определение белково-связанного йода, измерения с применением радиоактивного йода), а также может взаимодействовать с препаратами йода, применяемыми для лечения заболеваний щитовидной железы. Для получения неискаженных результатов сцинтиграфии щитовидной железы после длительной терапии повидон-йодом рекомендуется выдержать достаточно длительный период времени без этого препарата.

При нарушении функции щитовидной железы препарат может применяться только по указанию врача. Если во время курса лечения возникнут симптомы гипертиреоза, необходимо проверить функцию щитовидной железы. Необходимо провести контроль функции щитовидной железы у новорожденных и вскармливаемых грудным молоком младенцев, матери которых применяли Бетадин®.

Осторожность следует соблюдать при регулярном применении препарата у пациентов с ранее диагностированной почечной недостаточностью. Следует избегать регулярного применения вагинальных суппозиториев Бетадин® у больных, получающих препараты лития.

Применение повидон-йода разрешено с периода новорожденности, но с учетом формы выпуска (вагинальные суппозитории), препарат не рекомендуется применять до 8 лет и соблюдать осторожность при введении девственницам.

Окраска на коже и тканях легко смывается водой. После контакта с препаратом следует избегать его попадания в глаза.

Суппозитории обладают спермицидным действием, в связи с чем не рекомендуется их применение у лиц, планирующих беременность.

Во время применения суппозиториев можно рекомендовать использование гигиенических прокладок.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Суппозитории вагинальные, 200 мг.* По 7 вагинальных суппозиториев в блистере из ПВХ/ПЭ пленки. 1 или 2 блистера упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БИНОКРИТ® (BINOKRIT)

Эпоэтин альфа*..... 469

Сандоз ЗАО (Россия)

р-р для в/в и п/к введ. 16,8 мкг/мл, 2000 МЕ, шпр. 1 мл [с шток-поршн. и иньекц. игл. с защитн. колп. и внешн. колп., а также с колп. безопасн. или без такового], (рег.АНН.) коррекс 3, пач. картон. 2

Бинокрит®

СОСТАВ

Состав см. таблицу

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гемопоэтическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эритропоэтин представляет собой гликопротеин, который стимулирует эритропоэз, активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшествен-

Название вещества	Раствор для внутривенного и подкожного введения (дозировки)										
	16,8 мкг/мл		84 мкг/мл						336 мкг/мл		
	Количество, МЕ/шприц (1 доза)										
	1000	2000	3000	4000	5000	6000	8000	10000	20000	30000	40000
Активное вещество											
Эпоэтин альфа[1], МЕ (мкг)	1000 (8,4)	2000 (16,8)	3000 (25,2)	4000 (33,6)	5000 (42)	6000 (50,4)	8000 (67,2)	10000 (84)	20000 (168)	30000 (252)	40000 (336)
Вспомогательные вещества											
натрия дигидрофосфата дигидрат, мг	0,7	1,4	0,42	0,56	0,7	0,84	1,12	1,4	0,7	1,05	1,4
натрия гидрофосфата дигидрат, мг	1,42	2,84	0,852	1,136	1,42	1,704	2,272	2,84	1,42	2,13	2,84
натрия хлорид, мг	2,19	4,38	1,314	1,752	2,19	2,628	3,504	4,38	2,19	3,29	4,38
глицин, мг	2,5	5	1,5	2	2,5	3	4	5	2,5	3,75	5
полисорбат 80, мг	0,15	0,3	0,09	0,12	0,15	0,18	0,24	0,3	0,15	0,23	0,3
хлористоводородная кислота[2], мг	0,035	0,07	0,021	0,028	0,035	0,042	0,056	0,07	0,035	0,053	0,07
натрия гидроксид[2], мг	0,035	0,07	0,021	0,028	0,035	0,042	0,056	0,07	0,035	0,053	0,07
вода для инъекций, мл	до 0,5	до 1	до 0,3	до 0,4	до 0,5	до 0,6	до 0,8	до 1	до 0,5	до 0,75	до 1

[1] 1 мг эпоэтина альфа соответствует 120000 МЕ.
[2] Добавляется в случае необходимости регулирования pH раствора (максимальное количество, соответствующее 0,1 М раствору вещества).

ников эритроцитарного ряда. Молекулярная масса эритропоэтина — около 32000–40000 Да. Белковая фракция составляет около 58% молекулярной массы и включает 165 аминокислот. Четыре углеводородных цепи связаны с белком тремя N-гликозидными связями и одной O-гликозидной связью. Эпоэтин альфа, получаемый с использованием генно-инженерной технологии, представляет собой очищенный гликопротеин, по аминокислотному и углеводному составу он идентичен эритропоэтину человека, выделяемому из мочи у больных при анемии.

Бинокрит® имеет максимально высокую степень очистки в соответствии с современными технологическими возможностями. В частности, при количественном анализе активного вещества препарата Бинокрит® не определяются даже следовые количества клеточных линий, на которых осуществляется производство препарата.

Биологическая активность эпоэтина альфа подтверждена в эксперименте *in vivo* (исследования проводили на здоровых крысах и крысах с анемией, а также на мышах с полицитемией). После введения эпоэтина альфа число эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина и скорость поглощения ^{59}Fe возрастают. В исследованиях *in vitro* при инкубации с эпоэтином альфа было выявлено усиление инкорпорации ^{3}H-тимидина в эритроидных ядросодержащих клетках селезенки (в культуре клеток селезенки мыши). Исследования на культуре клеток костного мозга человека показали, что эпоэтин альфа специфически стимулирует эритропоэз и не оказывает влияние на лейкопоэз. Цитотоксическое воздейст-

вие эритропоэтина на клетки костного мозга человека не выявлено.

Эритропоэтин является фактором роста, который в основном стимулирует образование эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут присутствовать на поверхности различных опухолевых клеток.

Введение эпоэтина альфа сопровождается повышением гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа, способствует улучшению кровоснабжения тканей и работы сердца. Наиболее значимый эффект эпоэтина альфа отмечен при анемиях, обусловленных хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также развившихся у больных с рядом злокачественных новообразований и системных заболеваний.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *В/в введение*

$T_{1/2}$ эпоэтина альфа после многократного в/в введения составляет около 4 ч у здоровых добровольцев и около 5 ч — у больных с хронической почечной недостаточностью. У детей $T_{1/2}$ эпоэтина альфа составляет около 6 ч.

П/к введение

При п/к введении концентрация эпоэтина альфа в плазме крови определяется существенно ниже, чем при в/в введении, T_{max} эпоэтина альфа в плазме крови составляет около 12–18 ч после введения. C_{max} эпоэтина альфа при п/к введении составляет лишь 1/20 часть концентрации при в/в введении. Препарат не обладает способностью к кумуляции — концентрация эпоэтина альфа в плазме крови через 24 ч после первой инъекции определяется такой же, как через 24 ч после последней инъекции. При п/к введении $T_{1/2}$ эпоэтина альфа определить сложно, он составляет около 24 ч. Биодоступность эпоэтина альфа при п/к введении значительно ниже, чем при его в/в введении, и составляет около 20%.

ПОКАЗАНИЯ

- анемия у взрослых и детей, обусловленная хронической почечной недостаточностью, в т.ч.:

- анемия вследствие хронической почечной недостаточности у детей и взрослых на гемодиализе, а также у взрослых на перитонеальном диализе;
- тяжелая анемия почечного генеза, сопровождающаяся клиническими симптомами у взрослых с почечной недостаточностью, которым еще не проводили гемодиализ;

- лечение анемии и уменьшение потребности в проведении переливания крови у взрослых, получающих лечение химиотерапевтическими препаратами по поводу со́лидных новообразований, злокачественной лимфомы или множественной миеломы, а также у лиц с высоким риском осложнений гемотрансфузий, обусловленным общим тяжелым состоянием (в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, если анемия отмечалась и до начала химиотерапии);
- с целью повышения эффективности переливания аутологичной крови в рамках предепозитной программы сбора крови перед хирургическими операциями у больных с уровнем гематокрита, равным 33–39%, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа. Лечение показано пациентам при умеренно выраженной анемии (при концентрации гемоглобина 10–13 г/дл или 6,2–8,1 ммоль/л), без дефицита железа, если предполагается значительная кровопотеря, а также при обширных хирургических вмешательствах, когда может потребоваться большой объем переливаемой крови

(5 и более объемов у мужчин и 4 или более — у женщин);
- с целью уменьшения степени риска при аллогенном переливании крови у взрослых, не имеющих дефицита железа, перед элективной ортопедической операцией, при наличии высокого риска осложнений при проведении гемотрансфузий. Применение препарата ограничено — только у больных с умеренно выраженной анемией (например при концентрации гемоглобина 1013 г/дл), в том случае, если они не включены в программу сбора аутологичной крови перед операцией с ожидаемой кровопотерей от 900 до 1800 мл;
- анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию зидовудином, при уровне эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), возникшая после лечения эритропоэтином;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- пациенты, которые по каким-либо причинам не могут получать эффективное лечение для профилактики тромбозов;
- инфаркт миокарда или инсульт, происшедшие в течение 1 мес до планируемого лечения; нестабильная стенокардия; пациенты с высоким риском тромбоза глубоких вен и тромбоэмболической болезнью в анамнезе (в рамках повышения эффективности переливания аутологичной крови);
- тяжелое поражение коронарных, периферических артерий, сонных артерий, а также сосудов головного мозга, в т.ч. у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда или инсульт (в рамках предпозитной программы сбора крови перед обширной хирургической операцией и не участвующих в программе переливания аутологичной крови).

С осторожностью: злокачественные новообразования, эпилептический синдром (в т.ч. в анамнезе), хроническая почечная и печеночная недостаточность, тромбоцитоз, тромбоз (в анамнезе), острая кровопотеря, серповидно-клеточная анемия, гемолитическая анемия, железо-, B_{12}- или фолиеводефицитные состояния.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Надлежащие контролируемые исследования применения эпоэтина альфа женщинами во время беременности не проводились. По результатам исследований на животных выявлена репродуктивная токсичность. Вследствие этого пациенткам с ХПН следует применять Бинокрит® во время беременности, только если предполагаемая польза для матери значительно превышает риск для плода.

Применение эпоэтина альфа не рекомендовано в период беременности или лактации у больных, участвующих в программе сбора аутологичной крови перед хирургической операцией.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в, п/к.*

Лечение препаратом Бинокрит® должно проводиться под контролем врача-специалиста, имеющего соответствующую квалификацию и опыт лечения больных, которым показана терапия препаратами — стимуляторами эритропоэза.

Дозы

Лечение симптоматической анемии у взрослых и детей с ХПН: Бинокрит® у больных ХПН вводят в/в. В связи с тем, что клинические проявления анемии и остаточные явления могут различаться в зависимости от возраста, пола и общей тяжести заболевания, проводят индивидуальную оценку состояния каждого больного.

Целевой уровень концентрации гемоглобина составляет 10–12 г/дл

(6,2–7,5 ммоль/л) у взрослых и 9,5–11 г/дл (5,9–6,8 ммоль/л) у детей.

Не рекомендуется длительное повышение концентрации гемоглобина более 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Если концентрация гемоглобина повышается более чем на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц или на протяжении длительного времени превышает 12 г/дл (7,5 ммоль/л), необходимо уменьшить дозу препарата Бинокрит® на 25%. Если концентрация гемоглобина превышает 13 г/дл (8,1 ммоль/л), необходимо прекратить лечение до снижения гемоглобина до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) и затем возобновить терапию препаратом Бинокрит®, уменьшив начальную дозу на 25%.

Вследствие межиндивидуальной вариабельности, концентрация гемоглобина может оказаться выше или ниже оптимального (целевого) значения.

Лечение следует назначать таким образом, чтобы минимально эффективная доза препарата Бинокрит® обеспечивала необходимый контроль гемоглобина и клинических проявлений заболевания.

До начала лечения и в период лечения следует контролировать концентрацию железа в плазме крови, при необходимости назначают дополнительно препараты железа.

Взрослые пациенты, получающие гемодиализ

Лечение проводится в два этапа.

Этап коррекции. В/в вводят Бинокрит® в дозе 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дозу корректируют постепенно, в течение 4 нед. Увеличение или уменьшение дозы — не более 25 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии. Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина 10–12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л).

Рекомендуемая суммарная еженедельная доза препарата Бинокрит® — от 75 до 300 МЕ/кг, вводят в/в по 25–100 МЕ/кг 3 раза в неделю.

У больных с тяжелой анемией (гемоглобин <6 г/дл или <3,75 ммоль/л), возможно, необходимо применение более высоких поддерживающих доз, чем у пациентов с более высокой концентрацией гемоглобина (<8 г/дл или <5 ммоль/л).

Применение у детей, получающих гемодиализ

Лечение проводится в два этапа.

Этап коррекции. В/в вводят Бинокрит® в дозе 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дозу корректируют постепенно, в течение 4 нед. Увеличение или уменьшение дозы — не более 25 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии. Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина 9,5–11 г/дл (5,9–6,8 ммоль/л).

В большинстве случаев у детей с массой тела менее 30 кг необходимо применять более высокие поддерживающие дозы, чем у детей с более высокой массой тела и взрослых.

По имеющимся клиническим данным, в течение 6 мес лечения целесообразно применение следующих доз препарата в зависимости от массы тела больных:

Масса тела, кг	Доза, МЕ/кг 3 раза в неделю	
	Средняя	Поддерживающая
<10	100	75–150
10–0	75	60–150
>30	33	30–100

У детей с тяжелой анемией (гемоглобин <6,8 г/дл или <4,25 ммоль/л) рекомендуется применение более высоких поддерживающих доз, чем у детей с более высокой концентрацией гемоглобина (>6,8 г/дл или >4,25 ммоль/л).

Взрослые больные, получающие перитонеальный диализ

Лечение проводится в два этапа.

Этап коррекции. Начальная доза 50 МЕ/кг 2 раза в неделю в/в.

Этап поддерживающей терапии. Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина 10–12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л). Поддерживающая доза составляет от 25 до 50 МЕ/кг 2 раза в неделю, 2 равных инъекции.

Взрослые с почечной недостаточностью, которым не проводился диализ

Лечение проводится в два этапа.

Этап коррекции. Начальная доза составляет 50 МЕ/кг 3 раза в неделю в/в с последующим увеличением при необходимости на 25 МЕ/кг (3 раза в неделю) до достижения целевой дозы (увеличивать дозу следует постепенно, как минимум в течение 4 нед).

Этап поддерживающей терапии. Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина 10–12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л). Поддерживающая доза составляет от 17 до 33 МЕ/кг 3 раза в неделю в/в.

Максимальная доза не должна превышать 200 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Лечение анемии у больных после химиотерапии

Препарат Бинокрит® вводят п/к (при концентрации гемоглобина <10 г/дл (6,2 ммоль/л). Доза препарата подбирается врачом с учетом тяжести анемии, возраста, пола и общей тяжести состояния больного в индивидуальном порядке. Необходимо также учитывать колебания концентрации гемоглобина, корректируя применяемую дозу препарата с учетом нормальных значений концентрации гемоглобина 10 г/дл (6,2 ммоль/л) – 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Не рекомендуется превышение концентрации гемоглобина >12 г/дл (7,5 ммоль/л); рекомендации по корректировке дозы в подобных случаях приведены ниже.

Лечение необходимо назначать таким образом, чтобы минимально эффективная доза эпоэтина альфа обеспечивала необходимый контроль симптомов анемии.

Терапию препаратом Бинокрит® следует продолжать в течение 1 мес после завершения курса химиотерапии. Начальная доза препарата составляет 150 МЕ/кг, вводится п/к 3 раза в неделю. Возможно альтернативное применение препарата в дозе 450 МЕ/кг п/к 1 раз в неделю.

В случае повышения концентрации гемоглобина минимум на 1 г/дл (>0,62 ммоль/л) или увеличения числа ретикулоцитов ≥40000 клеток/мкл относительно первоначальных показателей через 4 нед лечения доза препарата составляет 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 450 МЕ/кг 1 раз в неделю и остается без изменений.

При повышении концентрации гемоглобина на <1 г/дл (<0,62 ммоль/л) и увеличении числа ретикулоцитов <40000 клеток/мкл относительно первоначальных показателей необходимо увеличить дозу препарата до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю. Если по истечении еще 4 нед лечения при дозе 300 МЕ/кг 3 раза в неделю концентрация гемоглобина повысится ≥1 г/дл (≥0,62 ммоль/л) или число ретикулоцитов увеличится ≥40000 клеток/мкл, доза препарата должна оставаться прежней и составлять 300 МЕ/кг 3 раза в неделю. Однако если увеличение концентрации гемоглобина <1 г/дл (<0,62 ммоль/л) и прирост числа ретикулоцитов <40000 клеток/мкл относительно первоначальных показателей, терапия препаратом Бинокрит® считается малоэффективной, ее следует прекратить.

Рекомендуемая схема применения препарата Бинокрит®

150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 450 МЕ/кг 1 раз в неделю в течение 4 нед	
⇩	⇩
Увеличение числа ретикулоцитов ≥40000 кл/мкл или повышение гемоглобина ≥1 г/дл	Увеличение числа ретикулоцитов <40000 кл/мкл или повышение гемоглобина <1 г/дл
⇩	⇩

150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 450 МЕ/кг 1 раз в неделю в течение 4 нед	
Целевой гемоглобин (прибл. 12 г/дл)	300 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение 4 нед
⇧	← или ↓
Увеличение числа ретикулоцитов ≥40000 кл/мкл или повышение гемоглобина ≥1 г/длnnn	
	Увеличение числа ретикулоцитов <40000 кл/мкл или повышение гемоглобина <1 г/дл
	⇩
	Прекращение лечения

Корректировка дозы для поддержания концентрации гемоглобина в пределах 10–12 г/дл

Если концентрация гемоглобина повышается более чем на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц или уровень гемоглобина превышает 12 г/дл (7,5 ммоль/л), необходимо сократить дозу препарата на 25–50%. Если концентрация гемоглобина превышает 13 г/дл (8,1 ммоль/л), необходимо прекратить лечение до снижения его значения до 12 г/дл (7,5 ммоль/л), а затем возобновить терапию эпоэтином альфа, уменьшив начальную дозу на 25%.

Взрослые пациенты, участвующие в программе сбора аутологичной крови перед хирургическими операциями

Бинокрит® вводят в/в, предварительно завершив процедуру сдачи крови. Пациентам с анемией легкой степени (при уровне гематокрита 33–39%), которым требуется >4 единиц крови, необходимо проводить лечение препаратом Бинокрит® в дозе 600 МЕ/кг 2 раза в неделю на протяжении 3 нед до хирургического вмешательства.

Всем пациентам, получающим Бинокрит®, следует дополнительно назначать препараты железа (внутрь в дозе 200 мг/сут) в течение всего курса терапии.

Применение препарата железа следует назначать до начала терапии препаратом Бинокрит®, как можно раньше, за несколько недель до начала сбора аутологичной крови.

Взрослые пациенты, подлежащие элективной ортопедической хирургии

Бинокрит® вводят п/к.

Рекомендуемая доза препарата Бинокрит® – 600 МЕ/кг 1 раз в неделю в течение 3 нед, предшествующих операции (за 21, 14 и 7 дней до операции), а также в день операции. Если предоперационный период короче 3 нед, Бинокрит® следует назначать ежедневно в дозе 300 МЕ/кг 10 дней подряд, перед хирургическим вмешательством, в день операции и в течение 4 дней после нее. Если в предоперационный период концентрация Hb составляет 15 г/дл (9,38 ммоль/л) или выше, применение препарата необходимо прекратить. Следует убедиться, что до начала лечения препаратом Бинокрит® у пациентов нет дефицита железа.

Все пациенты, получающие терапию препаратом Бинокрит®, должны получать необходимое количество двухвалентного железа (внутрь 200 мг/сут) в течение всего курса терапии.

Способ введения

Бинокрит® – стерильный, не содержащий консервантов препарат, предназначенный исключительно для одноразового применения.

Следует вводить необходимое количество препарата. Препарат не следует вводить в виде в/в инфузии или смешивать с другими ЛС.

1. В/в инъекция. Продолжительность инъекции составляет 1–5 мин в зависимости от общего объема дозы. При гемодиализе может применяться болюсная инъекция во время процедуры диализа через удобный венозный порт в диализной линии. Альтернативой может быть инъекция, сделанная в конце процедуры диализа через фистульную иглу, затем вводят 10 мл изотонического раствора натрия хло-

рида для прочистки иглы и обеспечения удовлетворительного введения препарата в кровоток.

Пациентам с возможными температурными реакциями на в/в введение препаратов рекомендуется медленное введение препарата.

2. П/к инъекция. Не следует превышать максимальный объем инъекции — 1 мл на одно место введения. В случае введения больших объемов, необходимо выбирать большее количество мест для инъекций. Инъекции вводят в мышцу бедра или область передней брюшной стенки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Представленные ниже побочные эффекты распределены в соответствии с классификацией органов и систем и по частоте встречаемости: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100–<1/10); нечасто (≥1/1000–<1/100); редко (≥1/10000–<1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — тромбоцитемия (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — ПККА, опосредованная через антитела[1], тромбоцитемия (у больных с ХПН).

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — анафилактическая реакция, повышенная чувствительность.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль (у больных со злокачественными новообразованиями); часто — судороги (у больных с ХПН), головная боль (у больных с ХПН); нечасто — геморрагический инсульт[2], судороги (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — инсульт[2], гипертоническая энцефалопатия, транзиторные ишемические атаки.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна — тромбоз сетчатки.

Со стороны ССС: часто — тромбоз глубоких вен нижних конечностей (у больных со злокачественными новообразованиями); повышение АД; частота неизвестна — тромбоз глубоких вен нижних конечностей (у больных с ХПН), артериальный тромбоз, гипертонический криз.

Со стороны органов дыхания: часто — тромбоэмболия легочной артерии[2] (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — тромбоэмболия легочной артерии[2] (у больных с ХПН).

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота; часто — диарея (у больных с новообразованиями), рвота; нечасто — диарея (у больных с ХПН).

Со стороны кожи и ее придатков: часто — кожная сыпь; частота неизвестна — ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — артралгия (при ХПН); часто — артралгия (у больных со злокачественными новообразованиями); нечасто — миалгия (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — миалгия (при ХПН).

Врожденные, семейные/генетические нарушения: частота неизвестна — порфирия.

Со стороны организма в целом: очень часто — гипертермия (у больных со злокачественными новообразованиями); гриппоподобное состояние (при ХПН); часто — гриппоподобное состояние (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — неэффективность препарата, периферические отеки, гипертермия (при ХПН), реакции в месте введения.

Лабораторные показатели: частота неизвестна — антитела к эритропоэтину[1].

Другие: часто — тромбоз шунта диализного оборудования (у больных с ХПН).

[1] Частота проявлений не может быть оценена на основании клинических исследований.
[2] Включая случаи со смертельным исходом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Данных о взаимодействии эпоэтина альфа с другими ЛС нет. Однако при одновременном применении с циклоспорином возможно взаимодействие, поскольку препарат связывается с эритроцитами. Если лечение препаратом Бинокрит® проводится одновременно с циклоспорином, необходимо контролировать концентрацию циклоспорина в зависимости от степени повышения гематокрита.

Нет данных о взаимодействии между эпоэтином альфа и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) или гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ).

Во избежание несовместимости или снижения активности, не рекомендуется смешивать с растворами и другими лекарственными препаратами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Терапевтический диапазон препарата широк. При передозировке возможно возникновение симптомов, которые отражают крайнюю степень проявления фармакологического действия гормона (повышение концентрации гемоглобина или гематокрита). При исключительно высоких уровнях гемоглобина или гематокрита возможно применение флеботомии. При необходимости назначается симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При назначении препарата Бинокрит® у всех пациентов необходимо проверять и строго контролировать АД. Следует с осторожностью применять эпоэтин альфа пациентам с гипертензией, если они не получают необходимое лечение, назначенное лечение неадекватно или гипертензия плохо поддается контролю. В этом случае может возникнуть необходимость начать или усилить антигипертензивную терапию, которая уже применялась. Если нормализовать АД не удается, лечение эпоэтином альфа следует прекратить. Бинокрит® с осторожностью применяют при наличии эпилепсии и хронической печеночной недостаточности.

Больные с ХПН и онкологические больные должны регулярно контролировать уровень гемоглобина до достижения стабильных показателей и периодически после этого.

Тщательный контроль уровня гемоглобина обязателен для всех пациентов в связи с возросшим потенциальным риском тромбоэмболических осложнений и увеличением количества фатальных случаев, когда пациенты получали лечение при уровне гемоглобина, превышающем установленную норму для применения препарата по показаниям.

Во время лечения препаратом Бинокрит® может наблюдаться умеренное дозозависимое увеличение количества тромбоцитов в пределах нормы. При продолжении курса терапии данный показатель вновь снижается. В течение первых 8 нед после начала терапии рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов.

До начала терапии необходимо исключить все иные причины возникновения анемии (дефицит железа, гемолиз, кровопотеря, дефицит витамина B_{12} или фолиевой кислоты). В большинстве случаев уровень ферритина в сыворотке крови снижается при одновременном увеличении гематокрита.

Все перечисленные дополнительные факторы анемии также следует учитывать при увеличении дозы препарата Бинокрит® у больных с новообразованиями.

В периоперационный период необходимо тщательно следить за всеми показателями крови.

ПККА

После нескольких месяцев или лет лечения эритропоэтином с применением подкожных инъекций случаи развития ПККА, опосредованной через антитела, наблюдались очень редко. Если у пациентов резко снижается эф-

фективность терапии вследствие уменьшения концентрации гемоглобина (1–2 г/дл в месяц) на фоне возросшей потребности в гемотрансфузиях, необходимо проверить количество ретикулоцитов и изучить типичные причины отсутствия реакции на препарат (например дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина B_{12}, интоксикация алюминием, инфекции или воспаления, кровотечение или гемолиз).

Если содержание ретикулоцитов с учетом анемии (например ретикулоцитарный индекс) низкое (<20000/мм^3 или <20000/мкл или <0,5%), количество тромбоцитов и лейкоцитов в норме и никакой иной причины снижения эффективности не выявлено, необходимо определить наличие антител к эритропоэтину и провести обследование костного мозга с целью диагностирования ПККА.

При подозрении на появление ПККА, опосредованной через антитела к эритропоэтину, следует немедленно прекратить терапию препаратом Бинокрит®. Запрещается назначать любую другую терапию эритропоэтином из-за риска перекрестной реакции. При наличии показаний пациентам может назначаться необходимая терапия, например гемотрансфузии.

В случае парадоксального уменьшения концентрации гемоглобина и развития тяжелой анемии вследствие низкого содержания ретикулоцитов необходимо немедленно прекратить лечение эпоэтином и провести тест на наличие антител к эритропоэтину. Есть данные о таких проявлениях у больных с гепатитом С, получавших лечение интерфероном и рибавирином одновременно с эпоэтином. Эпоэтин не предназначен для лечения анемии, обусловленной гепатитом С.

Больные с ХПН

Данные по иммуногенности при подкожном введении препарата Бинокрит® пациентам с риском развития ПККА, опосредованной через антитела, например с почечной анемией, ограничены. Вследствие этого пациентам с почечной анемией препарат должен вводиться в/в.

С целью минимизации рисков усиления гипертензии для пациентов с ХПН скорость повышения гемоглобина должна составлять примерно 1 г/дл (0,62 ммоль/л) в месяц и не должна превышать 2 г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц.

У пациентов с ХПН концентрация гемоглобина на поддерживающей стадии лечения не должна превышать ВГН, рекомендованную в разделе «Способ применения и дозы». Результаты клинических исследований показали увеличение риска фатальных исходов и тяжелых сердечно-сосудистых расстройств при введении эритропоэзстимулирующих препаратов с целью увеличения концентрации гемоглобина более 12 г/дл (7,5 ммоль/л).

При проведении клинических исследований в контролируемых условиях не выявлено значительных преимуществ, связанных с применением эпоэтинов на фоне увеличения концентрации гемоглобина выше уровня, необходимого для контролирования симптомов анемии и предупреждения гемотрансфузий. У пациентов на гемодиализе отмечались случаи тромбозов шунта, в частности при склонности к гипотонии или вследствие формирования артериовенозных фистул (например стеноза, аневризмы и т.д.). Таким пациентам рекомендуется ранняя коррекция шунта и профилактика тромбоза, например с помощью ацетилсалициловой кислоты.

В отдельных случаях наблюдалась гиперкалиемия. Лечение анемии может приводить к повышению аппетита и увеличению потребности в калии и белке. Периодически следует корректировать схему проведения диализа с целью поддержания необходимых показателей мочевины, креатинина и калия. У пациентов с ХПН необходимо проверять содержание

электролитов в сыворотке крови. При обнаружении повышенного (или повышающегося) уровня сывороточного калия следует оценить целесообразность отмены лечения эпоэтином альфа до нормализации уровня калия. Во время лечения эпоэтином альфа часто требуется повышение дозы гепарина при проведении гемодиализа вследствие увеличения гематокритного числа. Если гепаринизация не может быть максимально эффективной, может потребоваться отмена схемы процедур диализа.

Согласно имеющимся данным, лечение анемии эпоэтином альфа у взрослых больных с почечной недостаточностью, которым еще не проводится диализ, не вызывает прогрессирования почечной недостаточности.

Взрослые онкологические больные с симптоматической анемией, проходящие курс химиотерапии

В некоторых клинических ситуациях для лечения анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями следует применять переливание крови. Решение о назначении рекомбинантных эритропоэтинов необходимо принимать, учитывая соотношение пользы и возможных рисков для каждого пациента индивидуально и особенности клинической ситуации. Следует учитывать следующие факторы: тип и стадия развития новообразования; степень анемии; ожидаемая продолжительность жизни; обстановка, в которой пациент будет проходить лечение; пожелания самого пациента.

При оценке целесообразности терапии эпоэтином альфа (риск переливания крови для пациента) у онкологических больных, получающих химиотерапию, необходимо учитывать задержку в 2–3 нед после введения эпоэтина альфа до образования эритроцитов на фоне стимуляции эритропоэтином.

С целью минимизации риска развития тромботических явлений необходимо следить, чтобы уровень гемоглобина и скорость его увеличения не превышали допустимых показателей. Вследствие увеличения количества случаев венозных тромботических осложнений у онкологических больных, получающих эритропоэзстимулирующие препараты, следует тщательно оценивать такой риск и пользу от лечения эпоэтином альфа, особенно у онкологических больных с повышенным риском развития венозных тромботических осложнений, например на фоне ожирения или наличия венозных тромботических заболеваний в семейном анамнезе (в т.ч. глубокого венозного тромбоза или тромбоэмболии легочной артерии).

Взрослые пациенты, участвующие в программе сбора аутологичной крови перед хирургическими операциями

Необходимо соблюдать все особые меры предосторожности, относящиеся к проведению программ по сбору аутологичной крови, особенно при регулярных переливаниях крови.

Пациенты, подлежащие элективной ортопедической хирургии

Для пациентов, подлежащих элективной ортопедической хирургии, необходимо установить причину анемии и по возможности вылечить анемию перед началом терапии эпоэтином альфа. У таких пациентов может возникать риск развития тромботических явлений, который необходимо тщательно оценивать при назначении лечения больных данной группы. Пациенты, подлежащие элективной ортопедической хирургии, должны получать адекватную антитромботическую профилактику в связи с наличием риска развития венозных тромботических осложнений у хирургических больных, в особенности у страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, необходимо соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с предрасположенностью к развитию тромбоза глубоких вен конечностей. У пациентов с первоначальным уровнем гемогло-

бина >13 г/дл (>8,1 ммоль/л) повышен риск послеоперационных тромботических/венозных осложнений. Вследствие этого препарат не следует назначать пациентам с первоначальным уровнем гемоглобина >13 г/дл (>8,1 ммоль/л).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одном предварительно заполненном шприце, т.е. фактически не содержит натрия.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами. Бинокрит® не влияет на способность управлять автотранспортными средствами или работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и подкожного введения, 16,8 мкг/мл (1000 МЕ/0,5 мл, 2000 МЕ/мл); 84 мкг/мл (3000 МЕ/0,3 мл, 4000 МЕ/0,4 мл, 5000 МЕ/0,5 мл, 6000 МЕ/0,6 мл, 8000 МЕ/0,8 мл, 10000 МЕ/мл), 336 мкг/мл (20000 МЕ/0,5 мл, 30000 МЕ/0,75 мл, 40000 МЕ/мл).*

По 0,5 мл (1000 МЕ) или 1 мл (2000 МЕ) раствора для в/в и п/к введения 16,8 мкг/мл, 0,3 мл (3000 МЕ), 0,4 мл (4000 МЕ), 0,5 мл (5000 МЕ), 0,6 мл (6000 МЕ), 0,8 мл (8000 МЕ) или 1 мл (10000 МЕ) раствора для в/в и п/к введения 84 мкг/мл, 0,5 мл (20000 МЕ), 0,75 мл (30000 МЕ) или 1 мл (40000 МЕ) раствора для в/в и п/к введения 336 мкг/мл в однодозовых градуированных (с ценой деления 0,1 мл) шприцах из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла типа 1 (Евр. Ф.), снабженных шток-поршнем из полипропилена с бромбутилкаучуковым уплотнителем, покрытым фторполимером, и инъекционной иглой из нержавеющей стали 27 G × 14 с резиновым безлатексным защитным колпачком и внешним колпачком из полипропилена (для предотвращения затупления иглы), а также специальным колпачком безопасности для иглы после проведенной инъекции (для предупреждения травматизации вследствие укола иглой по неосторожности) или без такового.

По 1 или 3 шприца помещают в контурную упаковку из прозрачного бесцветного листового пластика (коррекс) и запечатывают прозрачной пленкой. По 1 коррексу с 1 шприцем или по 2 коррекса с 3 шприцами помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БОНДЕРМ® (BONDERM)

Мупироцин* **285**

BELUPO d.d. (Республика Хорватия)

мазь д/наружн. прим. 2%, туба алюм. 15 г, пач. картон. 1
Бондерм®

СОСТАВ

Мазь для наружного применения . . . . . 1 г

активное вещество:
мупироцин . . . . . 20 мг

вспомогательные вещества: макрогол 400 — 587 мг; макрогол 3350 — 393 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Полупрозрачная мазь белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антибактериальное местное, широкого спектра, бактериостатическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мупироцин — бактериостатический антибиотик широкого спектра действия для местного применения. Подавляет синтез бактериальных белков путем обратимого и специфического связывания с изолейцинтранспортной РНК-синтетазой. Воздействует на возбудителей кожных инфекций: *Staphylococcus aureus* (в т.ч. штаммы, устойчивые к метициллину), *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus* и *Streptococcus pyogenes* (в т.ч. коагулазонегативные штаммы). Не обладает перекрестной устойчивостью с хлорамфениколом, эритромицином, фузидовой кислотой, гентамицином, линкомицином, метициллином, неомицином, стрептомицином, тетрациклином.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Мупироцин практически не проникает через неповрежденные кожные покровы. В случае абсорбции через поврежденную кожу он метаболизируется до микробиологически неактивного метаболита — мониевой кислоты — и быстро выводится из организма почками.

ПОКАЗАНИЯ. Первичные и вторичные инфекционные поражения кожи, вызванные чувствительными к мупироцину микроорганизмами, включая:

- *первичные инфекции кожи* — пиодермии (стрептодермии, стафилодермии): импетиго, сикоз, фолликулит, фурункулез (в т.ч. фурункулы наружного слухового прохода и ушной раковины), эктимы;
- *вторичные инфекции* — инфицированная экзема, инфицированный атопический, контактный и аллергический дерматит, инфицированные травмы (ссадины, порезы, царапины, укусы насекомых), трофические язвы, незначительные (не требующие госпитализации) раны и ожоги;
- профилактика бактериальных поражений и их осложнений, возникающих вследствие небольших ран, порезов, пролежней.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность (см. «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В настоящее время недостаточно данных о применении мупироцина при беременности, поэтому применение препарата возможно в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск развития осложнений.

Выведение препарата в грудное молоко маловероятно, тем не менее, применение препарата у кормящих матерей возможно в том случае, если ожидаемая польза превышает риск развития осложнений.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно.*

Небольшое количество мази Бондерм® наносят на пораженную поверхность кожи 2–3 раза в сутки. Курс лечения — до 10 дней, в зависимости от тяжести поражения. При отсутствии клинического эффекта через 5 дней лечения, рекомендуется пересмотреть диагноз и дальнейшую тактику лечения с учетом динамики клинических показателей.

Бондерм® мазь можно применять с использованием асептической повязки или наносить под окклюзионную повязку.

Дети и пациенты пожилого возраста. Ограничения не требуются.

Нарушение функции печени. Не требуется коррекция.

Нарушение функции почек. См. *«С осторожностью»*.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Бондерм® мазь хорошо переносится. Очень редко наблюдаются жжение, зуд и сухость в месте нанесения препарата. Кожные

аллергические реакции (отек в месте нанесения, сыпь) на мупироцин или основу мази наблюдались редко. При применении мази в единичных случаях сообщалось о генерализованных аллергических реакциях.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Следует избегать одновременного применения с другими препаратами для наружного применения, поскольку это может снизить антибактериальную активность или стабильность мупироцина в мази.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки до настоящего момента не зарегистрированы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Макрогол, входящий в состав мази для наружного применения, абсорбируется из открытых ран и поврежденной кожи и выводится из организма почками, поэтому пациентам с тяжелой хронической почечной недостаточностью следует применять препарат с осторожностью на обширных участках кожи.

Избегать попадания в глаза и на слизистые оболочки. При попадании мази в глаза и на слизистые оболочки рекомендуется тщательно промыть их водой до полного удаления остатков мази.

В редких случаях возникновения аллергических реакций или значительного раздражения кожных покровов при применении мази Бондерм лечение следует прекратить, пораженный участок промыть водой для удаления остатков мази и назначить альтернативную антибактериальную терапию.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Неблагоприятного влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не наблюдалось.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Мазь для наружного применения, 2%*. По 15 г в алюминиевых тубах. Отверстие тубы защищено мембраной. Для закрытия тубы используется ПЭ крышечка с нарезкой и штырьком. Туба помещена в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВАЗОМАГ (VAZOMAG)

Мельдоний*. **278**

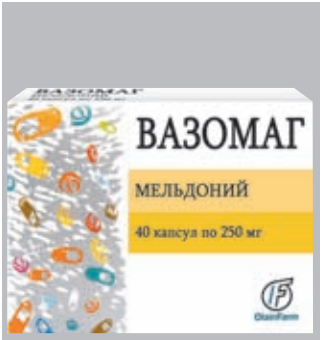
Олайнфарм (Латвия)

р-р д/ин. 100 мг/мл, амп. 5 мл, пач. картон. 10
Вазомаг

СОСТАВ

Раствор для инъекций . . . . . 1 мл
активное вещество:
мельдония дигидрат . . . . . 100 мг
вспомогательные вещества: вода для инъекций до 1 мл
5 мл раствора (1 ампула) содержат 500 мг мельдония дигидрата (500 мг/5 мл)

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
мельдония дигидрат . . . . . 250 мг
вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 18.125 мг; кремния диоксид коллоидный — 5,5 мг; кальция стеарат — 1,375 мг
состав капсулы: титана диоксид Е171 — 2%; желатин — до 100%



капс. 250 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 4
Вазомаг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор для инъекций:* прозрачная бесцветная жидкость.

Капсулы: твердые желатиновые капсулы №1 белого/белого цвета, содержащие порошок белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиоксидантное, антигипоксическое, метаболическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мельдоний — структурный аналог гамма-бутиробетаина, подавляет гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина, что приводит к уменьшению транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий; препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот, производных ацилкарнитина и ацилкофермента А, предотвращая тем самым их негативное действие.

В условиях ишемии оптимизирует процессы доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиливается синтез гамма-бутиробетаина, что приводит к повышению содержания оксида азота (II) и обусловливает эндотелийзависимую вазодилатацию. Механизм действия определяет многообразие фармакологических эффектов мельдония: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротективное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. При сердечной недостаточности повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае сосудистой и дистрофической патологии глазного дна. Характерно также тонизирующее действие на ЦНС, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервных систем при хроническом алкоголизме в период абстиненции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Раствор для инъекций*

При в/в введении биодоступность — 100%. C_{max} в плазме достигается непосредственно после введения. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками.

Капсулы

После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность — 78%. C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые вы-

водятся почками. $T_{1/2}$ при приеме внутрь зависит от дозы и составляет 3–6 ч.

ПОКАЗАНИЯ. *Раствор для инъекций*

- в комбинированной терапии при ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, стабильная стенокардия), хроническая сердечная недостаточность; кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда;
- в комбинированной терапии нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт мозга, хронические нарушения кровообращения головного мозга);
- в комбинированной терапии сосудистой патологии глазного дна и сетчатки различной этиологии (гемофтальм и кровоизлияние в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетическая и гипертоническая ретинопатия);
- физические перегрузки, послеоперационный период для ускорения реабилитации;
- абстинентный алкогольный синдром (в комбинации со специфической терапией).

Капсулы

- в неврологии в комплексной терапии: ишемический инсульт, геморрагический инсульт в восстановительном периоде, преходящие нарушения мозгового кровообращения, хроническая недостаточность мозгового кровообращения;
- в кардиологии в комплексной терапии: ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность, дисгормональная кардиомиопатия;
- пониженная работоспособность; физическое перенапряжение, в т.ч. у спортсменов; послеоперационный период для ускорения реабилитации;
- абстинентный алкогольный синдром (в комбинации со специфической терапией).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока и опухолях головного мозга);
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: хронические заболевания печени и почек.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Раствор для инъекций*

В/в, в/м, парабульбарно, ретробульбарно, субконъюнктивально.

Ввиду возможного возбуждающего эффекта рекомендуется применять препарат в первой половине дня.

В комбинированной терапии при ИБС:

- нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда: в/в струйно по 500–1000 мг (1–2 ампулы) 1 раз в сутки в течение первых 3–4 дней, далее назначают внутрь по 250 мг 2 раза в сутки первые 3–4 дня, после чего 2 раза в неделю по 250 мг 3 раза в сутки. Курс лечения — 4–6 нед;
- стабильная стенокардия: в/в струйно по 500–1000 мг 1 раз в сутки в течение 3–4 дней, после чего назначают внутрь 2 раза в неделю по 250 мг 3 раза в сутки. Курс лечения — 4–6 нед.

Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии): в/в струйно по 500–1000 мг 1 раз в сутки или в/м по 500 мг 1–2 раза в сутки в течение 10–14 дней, после чего назначают внутрь по 500–1000 мг/сут. Курс лечения — 4–6 нед.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда (в составе комбинированной терапии): в/в струйно по 500–1000 мг 1 раз в сутки или в/м по 500 мг 1–2 раза в сутки в течение 10–14 дней, после чего назначают внутрь по 250 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — 12 дней.

Нарушения мозгового кровообращения (в составе комбинированной терапии):

- ишемический инсульт — в/в по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, после чего назначают внутрь по 500 мг в сутки. Курс лечения — 2–3 нед;
- хронические нарушения мозгового кровообращения — в/м по 500 мг 1 раз в сутки, желательно в первой половине дня. Курс лечения — 2–3 нед.

Сосудистая патология глазного дна и сетчатки различной этиологии (гемофтальм и кровоизлияние в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей): ретробульбарно или субконъюнктивально вводят по 0,5 мл раствора для инъекций 100 мг/мл в течение 10 дней, при диабетической и гипертонической ретинопатии — ретробульбарно.

Физические перегрузки, послеоперационный период для ускорения реабилитации: в/в по 500–1000 мг 1 раз в сутки или в/м по 500 мг 1–2 раза в день. Курс лечения — 10–14 дней. При необходимости лечение можно повторять через 2–3 нед.

Абстинентный алкогольный синдром (в составе комбинированной специфической терапии): в/в по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Капсулы

Внутрь.

Нарушение мозгового кровообращения: в острой фазе цереброваскулярной патологии применяют инъекционную форму препарата в течение 10 дней, после чего назначают внутрь по 500 мг/сут. Курс лечения — 4–6 нед.

Хронические нарушения мозгового кровообращения: по 500 мг 1 раз в сутки, желательно в первой половине дня. Курс лечения — 4–6 нед. Повторные курсы — 2–3 раза в год.

В кардиологии в комплексной терапии: по 500–1000 мг/сут. Курс лечения — 4–6 нед.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда: по 250 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — 12 дней.

Умственные и физические перегрузки (в т.ч. у спортсменов): взрослым по 250 мг 4 раза в сутки. Курс лечения — 10–14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2–3 нед.

По 500–1000 мг 2 раза в сутки перед тренировкой, желательно в первой половине дня. Продолжительность курса в подготовительный период — 14–21 день, в период соревнований — 10–14 дней.

Абстинентный алкогольный синдром: по 500 мг 4 раза в сутки. Курс лечения — 7–10 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко — аллергические реакции (кожный зуд, высыпания, покраснение и отек лица), диспепсия, тахикардия, возбуждение, снижение АД, бессонница.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не применять одновременно с другими ЛС, содержащими мельдоний (риск усугубления побочных эффектов).

Усиливает действие коронародилатирующих и гипотензивных средств, сердечных гликозидов.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, бета-адреноблокаторами, гипотензивными ЛС и периферическими вазодилататорами.

Можно сочетать с антиангинальными ЛС, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими ЛС, диуретиками, бронхолитиками.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не установлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Применение во время беременности и кормления грудью* противопоказано.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Отсутствуют данные о неблагоприятном влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций, 100 мг/мл.* По 5 мл препарата в ампулах нейтрального стекла. По 10 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке в пачке из картона.
Капсулы, 250 мг. По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке. По 2, 4 контурных ячейковых упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Варфарин (Warfarin*)*

Синонимы

Варфарин Никомед: табл. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 98

ВАРФАРИН НИКОМЕД (WARFARIN NYCOMED)

Варфарин* 98

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

табл. 2,5 мг, фл. пластик. 50, 100
Варфарин Никомед

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 C 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 слепоте, 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 соответствии 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 находится 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 по-

В

дошв 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 уси-

ливать 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, аминоглутетимидом 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 — одновре-

менный 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.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВОБЭНЗИМ (WOBENZYM®)

Mucos Pharma GmbH & Co, KG (Германия)

табл. п.о. раствор./кишечн., бл. 20, кор. картон. 2
Вобэнзим

СОСТАВ

♣Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой . . . . . 1 табл.

активные вещества:
панкреатин . . . . 345 прот. ЕД ЕФ
папаин . . . . . 90 ЕД (FIP)
рутозида тригидрат . . . . . 50 мг
бромелаин . . . . . 225 ЕД (FIP)
трипсин . . . . . 360 ЕД (FIP)
липаза . . . . . 34 ЕД (FIP)
амилаза . . . . . 50 ЕД (FIP)
химотрипсин . . . . . 300 ЕД (FIP)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; магния стеарат; кислота стеариновая; вода очищенная; кремния диоксид высокодисперсный; сахароза; тальк; кальция карбонат; метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1); смола; титана диоксид; белый краситель; желто-оранжевый краситель S (E110); пунцовый краситель 4 R (E124); повидон; макрогол 6000; триэтилцитрат; ванилин; воск отбеленный; воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки двояковыпуклые круглой формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой красно-оранжевого цвета, с гладкой поверхностью и характерным запахом; допускаются колебания в окраске оболочки от красно-оранжевого до красного цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. ВОБЭНЗИМ представляет собой комбинацию высокоактивных протеолитических энзимов (протеаз) растительного и животного происхождения, проявляющих стабильную фармакологическую активность. В комбинации энзимы оказывают плейотропное (множественное) действие, обладая разнообразными эффектами на различные органы-мишени и биохимические процессы. Протеазы препарата реализуют свои системные эффекты через *иммуномодулирующее, антиагрегантное, фибринолитическое, противоотечное, тромболитическое и вторично анальгезирующее действия.* Важной способностью иммобилизованных эндогенными антипротеазами энзимов препарата является возмож-

ность перемещаться в сосудистом русле и присутствовать в различных органах и тканях, что имеет важное терапевтическое значение при системных воспалительных процессах и поражениях. В препарате реализована способность энзимов растительного и животного происхождения к кооперации и синергизму, за счет чего усиливается и взаимодополняется их действие.

Поступая в организм, таблетки препарата, покрытые защитной кишечнорастворимой оболочкой, проходят транзиторно верхние отделы ЖКТ, не травмируя желудок и не участвуя в пищеварении. Защитная оболочка таблеток растворяется в тонком отделе кишечника, и энзимы препарата мигрируют через стенку кишечника (эндоцитоз, пиноцитоз).

Часть протеолитических энзимов препарата всасывается путем резорбции интактных молекул и образует комплексы с транспортными белками крови — антипротеазами (α-2-макроглобулин и α-1-антитрипсин). При соединении с антипротеазами протеолитические энзимы препарата изменяют конформационную структуру транспортных макромолекул антипротеаз, вследствие чего антипротеазы переходят в активную форму, способную регулировать в сосудистом русле уровень цитокинов, факторов роста и гормонов.

Образование комплекса протеаза-антипротеаза позволяет замедлить выведение экзогенных протеолитических энзимов препарата из организма и увеличить время их циркуляции в кровотоке. В комплексе не происходит необратимой инактивации экзогенных энзимов, они сохраняют свою активность и реакционную способность по отношению к специфическим субстратам, аффинным к протеазам.

Антипротеаза (α-2-макроглобулин) маскирует антигенные детерминанты макромолекул протеаз препарата, что обеспечивает перемещение энзимов по сосудистому руслу без возникновения аллергической реакции иммунной системы и их доставку в отдаленные участки к очагу воспаления, независимо от локализации патологического процесса в организме.

Под воздействием энзимов препарата активированная форма α-2-макроглобулина приобретает способность регулировать уровень провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их сорбцию, транспортировку и клиренс. Таким образом энзимы препарата опосредованно, через активацию эндогенных антипротеаз, могут регулировать переход провоспалительного иммунного ответа в противовоспалительный. Протеолитические энзимы прерывают патологический каскад воспаления, оптимизируют ход воспаления и предупреждают переход воспалительного процесса в хроническую стадию.

Активированные антипротеазы регулируют уровень трансформирующего фактора роста β (TGF-β) в циркуляторном русле за счет его сорбции и элиминации. TGF-β имеет аутокринную природу регуляции, что затрудняет его контроль, и отвечает за замещение поврежденных участков органов соединительной тканью. Энзимы препарата опосредованно через антипротеазы снижают уровень TGF-β, т.о. регулируя репаративные процессы, физиологический рост соединительной ткани и формирование рубца, предупреждая при этом образование келоидного рубца и развитие спаечной болезни.

Часть протеолитических энзимов препарата, оставшаяся в кишечнике, вступает в реакции пищеварения, улучшает расщепление белков, жиров, углеводов и других субстратов, а также способствует восстановлению экологии кишечника и микробного равновесия между аутохтонной (родственной) и условно-патогенной микрофлорой.

Энзимы препарата оказывают положительное воздействие на ход воспалительного процесса, ограничивают патологические проявления аутоим-

мунных и иммунокомплексных процессов, восстанавливая иммунологическую реактивность организма. Протеазы препарата ускоряют распад медиаторов воспаления, нормализуют активность системы комплемента, осуществляют стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток и активизируют противоопухолевый иммунитет. Препарат снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-alpha;, ИНФ-γ) и способствует повышению продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), регулирует уровень Ig и антител, т.о. оказывая многосторонний иммуномодулирующий эффект, повышая активность фагоцитов и стимулируя интерфероногенез.

Под воздействием протеаз препарата происходит снижение количества циркулирующих иммунных комплексов (антиген-антитело) и мембранных депозитов иммунных комплексов с ускорением их элиминации (выведения) из тканей за счет шеддинга (расщепления) иммунных комплексов и снижения плотности адгезивных молекул.

Препарат уменьшает инфильтрацию интерстиция плазматическими белками, повышает элиминацию белкового детрита (клеточных отломков) и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов и некротизированных тканей, т.о. улучшая трофику тканей, способствуя уменьшению отека и улучшению проникновения ЛС в очаг воспаления.

Энзимы препарата оптимизируют физиологическое течение репаративных процессов, ускоряют рассасывание гематом и отеков, нормализуют проницаемость стенок сосудов, улучшают микроциркуляцию и трофические процессы в зоне повреждения, уменьшают онкотическое давление в тканях, т.о. ускоряя заживление и выздоровление.

Препарат снижает концентрацию тромбоксана и агрегацию (слипание) тромбоцитов, уменьшает экспрессию адгезивных молекул и адгезию клеток крови на эндотелии, повышает способность эритроцитов изменять свою форму (деформабельность), улучшая их пластичность для прохождения бифуркаций сосудов, что способствует эффективной доставке кислорода в ткани.

Препарат активирует противосвертывающую систему крови, способствует восстановлению числа дискоцитов, уменьшает число активированных форм тромбоцитов, снижает общее количество микроагрегатов тромбоцитов, нормализует вязкость крови, т.о. улучшая реологические свойства крови и микроциркуляцию в тканях. Протеолитические энзимы препарата повышают фибринолитическую активность плазмы крови, активизируют функцию эндотелия, улучшают лимфоток, снабжение тканей кислородом и улучшают обмен веществ в организме.

Препарат снижает риск развития нежелательных эффектов, связанных с приемом гормональных препаратов (гиперкоагуляция, активация тромбоцитов, тромбообразование, сгущение крови).

Препарат оказывает выраженный антиоксидантный эффект, уменьшает перекисное окисление липидов, нормализует липидный обмен. Протеолитические энзимы препарата снижают уровень эндогенного холестерина, повышают содержание ЛПВП, снижают уровень ЛПНП, т.о. проявляя антиатерогенное действие. Препарат улучшает обмен полиненасыщенных жирных кислот, повышает антиоксидантную активность плазмы, снижает оксидативный стресс и способствует предупреждению развития системного воспаления.

Протеолитические энзимы препарата прерывают коммуникации и межклеточное взаимодействие между бактериями, затрудняют формирование мембран и матрикса биопленок, нарушают рост микробных колоний в биопленках *(in vitro)*. Таким образом энзи-

мы препарата создают благоприятные условия для проникновения антибиотиков в микробные сообщества (биопленки), повышая эффективность антибиотикотерапии. Протеазы препарата прерывают частоту передачи факторов резистентности к антибиотикам (плазмидных генов) между бактериями в микробных колониях, снижая при этом риск развития устойчивости (резистентности) к антибиотикам. Нарушение энзимами кооперации и коммуникаций между бактериями по формированию защитного механизма — биопленки, делает бактерии более уязвимыми для антибиотиков. Препарат создает условия для повышения концентрации антибиотиков в очаге инфекции, что повышает эффективность антибактериальной терапии.

Энзимы препарата снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника) за счет улучшения переваривания пищи, расщепления субстратов, нормализации микрофлоры и восстановления эндоэкологии кишечника.

Протеазы препарата активизируют естественные механизмы неспецефической защиты, увеличивает выработку интерферонов, IgA и лизоцима, т.о. реализуя противовирусное и противомикробное действия.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат применяется как составная часть комплексной терапии следующих заболеваний:

- *ангиология* — тромбофлебиты, посттромбофлебитическая болезнь, эндартериит и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, профилактика рецидивирующих флебитов, лимфатический отек;
- *гастроэнтерология* — хронические воспалительные заболевания ЖКТ, гепатит, дисбиоз;
- *гинекология* — острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания гениталий: сальпингоофорит, эндометрит, цервицит, вульвовагинит; гестоз, мастопатия, снижение частоты и выраженности нежелательных эффектов заместительной гормональной терапии, комплексная терапия невынашивания беременности II и III триместра, инфекции, передающиеся половым путем, в комплексе с антибиотиками: хламидиоз, уреаплазма, микоплазма;
- *дерматология* — атопический дерматит, угревая болезнь, зудящие дерматозы;
- *кардиология* — стенокардия напряжения, подострая стадия инфаркта миокарда (для улучшения реологических свойств крови и трофических процессов миокарда);
- *неврология* — рассеянный склероз, хронические нарушения мозгового кровообращения;
- *нефрология* — пиелонефрит, гломерулонефрит в комплексе с антибиотиками;
- *онкология* — улучшение переносимости химио- и лучевой терапии и снижение риска развития сопутствующих инфекционных осложнений;
- *оториноларингология* — гайморит, синусит, отит, ларингит в комплексе с антибиотиками;
- *офтальмология* — увеит, иридоциклит, гемофтальм, диабетическая ретинопатия, глаукома, офтальмохирургия, профилактика осложнений после операций;
- *педиатрия* — атопический дерматит, инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей (воспаление верхних и нижних дыхательных путей, пневмония), профилактика и лечение послеоперационных осложнений (нагноение и местный отек, плохое заживление ран, спаечная болезнь);
- *пульмонология* — бронхит, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, туберкулез;
- *ревматология* — ревматоидный артрит, реактивный артрит, остеоартроз, ювенильный ревматоидный артрит;

- *стоматология* — инфекционно-воспалительные заболевания полости рта;
- *травматология* — травмы, хронические посттравматические процессы, воспаления мягких тканей, травмы в спортивной медицине;
- *урология* — цистит, цистопиелит, простатит, инфекции, передающиеся половым путем (в комплексе с антибиотиками);
- *хирургия* — профилактика послеоперационных осложнений (воспаления, тромбозы, отеки), посттравматических и лимфатических отеков;
- *эндокринология* — диабетическая ангиопатия, диабетическая ретинопатия, аутоиммунный тиреоидит.

Профилактика:

- срыв адаптации и акклиматизации, постстрессорные нарушения;
- нарушения микроциркуляции, сосудистые катастрофы;
- развитие вирусных инфекций и их осложнения;
- нежелательные эффекты заместительной гормональной терапии;
- дисбиотические нарушения при антибактериальной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость отдельных компонентов препарата;
- заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения);
- проведение гемодиализа;
- детский возраст до 5 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Беременность и лактация не являются противопоказанием для применения препарата. Беременным женщинам препарат рекомендуется применять как составную часть комплексной терапии невынашивания со II триместра беременности.

Дозировку и длительность применения препарата беременным рекомендуется согласовывать с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Принимать не раскусывая, не менее чем за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой (150 мл).

Взрослые. Традиционно препарат назначают в минимальной терапевтической дозировке по 3 табл. 3 раза в день курсом от 2 до 5 нед.

При средней активности заболевания ВОБЭНЗИМ назначают в дозе 5 табл. 3 раза в день, курсом от 2 до 4 нед. При улучшении состояния пациента доза препарата со 2-й нед может быть снижена до 3 табл. 3 раза в день. Для достижения долгосрочного эффекта рекомендуется проводить повторные курсы препарата 1,5–2 мес с двухнедельным перерывом.

При высокой активности заболевания ВОБЭНЗИМ назначают в дозе 7 табл. 3 раза в день, курс — 3 нед. При улучшении состояния доза препарата может быть снижена со 2-й нед до 3 табл. 3 раза в день с продолжением курса до 1,5 мес. Длительность лечения определяется врачом.

При хронических длительно текущих заболеваниях ВОБЭНЗИМ может применяться по показаниям курсами от 3 до 6 мес с перерывами 2–4 нед.

При операциях. При проведении плановых операций препарат применяется для предупреждения развития осложнений (воспаление, келоидный рубец, спаечная болезнь). Препарат назначают до операции по 3 табл. 3 раза в день курсом 5 дней; за 3 дня до операции отменяют прием препарата.

С антибиотиками. Для повышения эффективности антибиотиков и уменьшения выраженности побочных эффектов, а также профилактики дисбиоза препарат назначают на весь курс антибиотикотерапии в дозе по 5 табл. 3 раза в день. После завершения курса антибиотиков для восстановления микрофлоры кишечника ВОБЭНЗИМ рекомендуется принимать по 3 табл. 3 раза в день в течение 7–14 дней.

При химиотерапии. Для предупреждения инфекционных осложнений, улучшения переносимости и повышения качества жизни препарат назначают в качестве терапии «прикрытия» во время проведения химио- и лучевой терапии по 5 табл. 3 раза в день до завершения курса химио- и лучевой терапии. После окончания курса химиотерапии препарат назначают для восстановления иммунитета по 3 табл. 3 раза в день; курс — 3 нед.

Для профилактики. При использовании препарата ВОБЭНЗИМ с профилактической целью, для повышения порога адаптации, устойчивости к болезням и снижения риска заболеваний и сосудистых катастроф, препарат рекомендуется применять по 2–3 табл. 3 раза в день. Курс — от 3 нед до 1,5 мес с повторением 2–3 раза в год.

Дети. В раннем возрасте дети испытывают затруднения при проглатывании таблеток, поэтому ВОБЭНЗИМ рекомендуется назначать детям с 5-летнего возраста. Препарат назначают из расчета 1 табл. на 6 кг веса ребенка 2 раза в день. Принимают препарат не раскусывая, за 30 мин до еды, или через 2 ч после приема пищи, запивая водой. Длительность курса лечения может быть от 2 до 5 нед, в зависимости от диагноза и состояния ребенка, и определяется врачом.

Доза препарата должна рассчитываться индивидуально для каждого ребенка до 12 лет. С 12 лет препарат назначают по схеме для взрослых: по 3 табл. 3 раза в день; курс — от 2 до 5 нед., длительность лечения определяется врачом и зависит от тяжести заболевания.

При инфекционных заболеваниях у детей препарат рекомендуется принимать совместно с антибиотиками с целью повышения их эффективности в течение всего курса антибиотикотерапии в дозировке согласно возрасту и весу ребенка.

Для восстановления экологии кишечника и повышения иммунитета после завершения антибактериальной и этиотропной противоинфекционной терапии препарат назначают по 1 табл. 2 раза в день, с 12 лет препарат назначают по 2 табл. 2 раза в день; рекомендуемый курс от 1 до 3 нед, длительность применения препарата определяется врачом.

При рецидивирующих воспалительных заболеваниях у часто и длительно болеющих детей препарат рекомендуется принимать по 2 табл. 2 раза в день курсом 3–6 нед или в дозировке согласно возрасту и веса ребенку.

Для достижения стойкой ремиссии и улучшения состояния у часто и длительно болеющих детей рекомендуется проводить несколько повторных курсов препарата в год по 3–6 нед с перерывом 1–2 нед. Дозировка и длительность применения препарата у часто болеющих детей зависит от тяжести заболевания и определяется врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат хорошо переносится при условии соблюдения режима приема: таблетки следует принимать не раскусывая, за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой.

В отдельных случаях отмечались: тошнота, рвота, диарея, тяжесть в области желудка, незначительные изменения консистенции и запаха кала, кожные высыпания в виде крапивницы, аллергия на отдельные компоненты препарата, которые проходят при снижении дозы или отмене препарата.

Синдрома отмены и привыкания не отмечено даже при длительном лечении высокими дозами препарата.

При появлении других побочных реакций, не отмеченных в инструкции, рекомендуется отменить прием препарата, обратиться к врачу и отправить информацию о побочной реакции в Представительство производителя в России (адрес указан в конце инструкции).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме препарата с другими лекарствами случаи несовместимости не описаны.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки препарата неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует иметь в виду, что в начале приема препарата симптомы заболевания могут обостряться; в таких случаях лечение прерывать не следует, а рекомендуется временное снижение дозы препарата.

При инфекционных заболеваниях препарат не заменяет антибиотики, а повышает их эффективность, увеличивая концентрацию антибиотиков в тканях, микробных колониях и очаге воспаления.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не является допингом и не оказывает негативное влияние на вождение автомобиля и выполнение работ, требующих высокой скорости психических и физических реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой:* в блистерах по 20 шт.; во флаконах из ПЭВП по 800 шт.; в коробке картонной 2 или 10 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ВОЛЮВЕН (VOLUVEN)

Гидроксиэтилкрахмал *132*

Фрезениус Каби (Россия)

СОСТАВ

Раствор для инфузий ..... 1000 мл

активные вещества:

поли(О-2-гидроксиэтил)крахмал .... 60 г (степень молярного замещения — 0,4; средняя молекулярная масса — 130000 Да)

натрия хлорид..... ..... 9 г

вспомогательные вещества: натрия гидроксид (для коррекции pH) — q.s.; хлористоводородная кислота (для коррекции pH) — q.s.; вода для инъекций — до 1000 мл

р-р д/инф. 6%, фл. пластик. 500 мл, кор. картон. 10, 20

Волювен

электролиты: Na^+ — 154 ммоль/л; Cl^- — 154 ммоль/л

показатели: теоретическая осмолярность — 308 мосмоль/л; титруемая кислотность — менее 1 ммоль NaOH/л; pH — 4–5,5

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или слабо-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Плазмозамещающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Волювен является раствором гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), который получают из амилопектина кукурузы восковой спелости и характеризуют по молекулярной массе и степени замещения. Для препарата Волювен средняя молекулярная масса составляет 130000 Да, а степень замещения 0,4, что означает, что на 10 глюкозных остатков амилопектина приходится 4 гидроксиэтиловых группы. ГЭК структурно родственен гликогену, что объясняет его высокую толерантность и низкий риск анафилактических реакций. Волювен отличается высокой стабильностью раствора и не дает флокуляции при колебаниях температуры.

Волювен является изоонкотическим плазмозамещающим раствором, благодаря чему при его введении объем внутрисосудистой жидкости увеличивается пропорционально введенному объему препарата Волювен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетика ГЭК имеет сложный характер и зависит от молекулярной массы, степени молярного замещения вещества и характера молярного замещения С2/С6 гидроксильными группами.

После в/в введения ГЭК молекулы массой менее 60000–70000 Да (порог почечной фильтрации) быстро выводятся с мочой, а более крупные расщепляются α-амилазой плазмы крови, после чего тоже выводятся через почки. Чем меньше степень замещения ГЭК, тем быстрее препарат гидролизуется α-амилазой и выводится из организма, тем меньше накопление в тканях (в частности в клетках иммунной системы) и плазме крови. Характер замещения C_2/C_6 оказывает влияние на волемический эффект препарата. Этот показатель у препарата Волювен составляет 9:1, т.е. гидроксильные группы расположены в более стабильном положении C_2 в 9 раз больше, чем в положении C_6. Если в положении C_2 находится ≥8 гидроксильных групп, то волемический эффект ГЭК стабильнее, чем у ГЭК с данным показателем <8.

В первые минуты после инфузии препарата его средняя молекулярная масса в плазме крови *in vivo* составляет 70000–80000 Да и остается выше порога почечной фильтрации в течение всего периода лечения.

Стойкий волемический эффект препарата Волювен составляет 100% в течение 4 ч с момента введения препарата в сосудистое русло. Терапевтический эффект продолжается до 6 ч. Оказывая плазмозамещающее действие, восстанавливает нарушенную гемодинамику, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови (за счет снижения показателя гематокрита).

После введения 500 мл препарата Волювен его клиренс в плазме крови составляет 31,4 мл/мин. После однократного введения 500 мл препарата его $T_{1/2}$ в плазме крови в первой фазе выведения составляет 1,4 ч; во второй – 12,1 ч; молекулы ГЭК полностью выводятся из организма через 24 ч.

При многократном введении 500 мл раствора ГЭК 130/0,4 в течение 10 дней существенное накопление вещества в плазме крови не обнаружено.

По сравнению с ГЭК 200/0,5, Волювен обладает улучшенной фармакокинетикой (оптимизирован метаболизм и выведение), при сохранении его плазмозамещающего эффекта. При этом препарат обладает максимальной безопасностью по сравнению с предыдущими поколениями ГЭК, т.к. оказывает минимальное влияние на систему гемостаза даже при многократном введении высоких доз и практически не накапливается в тканях.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. У больных со стабильным нарушением функции почек (от слабого до тяжелого) и Cl креатинина <50 мл/мин пиковая концентрация ГЭК в крови была незначительно выше, чем у больных с Cl креатинина >50 мл/мин при одной и той же вводимой дозе препарата (500 мл). Нарушение функций почек не влияло на $T_{1/2}$ в конечной фазе выведения и на величину C_{max} ГЭК в плазме крови. При Cl креатинина >30 мл/мин с мочой выводилось 59% введенной дозы препарата, а при Cl креатинина 15–30 мл/мин – 51%.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика гиповолемии любого генеза и шока (вследствие травм, в т.ч. травмы позвоночника с повреждением спинного мозга, кровопотери, ожога, сепсиса, полиорганной недостаточности, в послеоперационном периоде, острой надпочечниковой недостаточности, анафи-

лаксии и других состояний, сопровождающихся развитием коллапса);
- острая нормоволемическая гемодилюция;
- терапевтическая гемодилюция;
- заполнение аппарата экстракорпорального кровообращения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату (в т.ч. к крахмалу);
- гипергидратация;
- гиперволемия;
- застойная сердечная недостаточность, кардиогенный отек легких;
- тяжелые нарушения свертывающей системы крови;
- внутричерепное кровотечение;
- состояние дегидратации, когда требуется коррекция водно-электролитного баланса;
- почечная недостаточность тяжелой степени с олигурией или анурией;
- применение у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- гиперхлоремия, гипернатриемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Специальные клинические исследования по применению препарата Волювен у беременных женщин не проводились. Исследования на животных не выявили прямое или опосредованное неблагоприятное влияние на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие. Также не наблюдались признаки тератогенности. Волювен можно применять во время беременности, только если возможная польза от этого оправдывает возможный риск для плода.

Опыт применения препарата Волювен у женщин в период грудного вскармливания отсутствует.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в*, путем длительной инфузии. Начальную дозу 10–20 мл нужно вводить медленно, пациент должен находиться под тщательным наблюдением из-за возможности возникновения анафилактоидных реакций.

Суточная доза и скорость инфузии зависят от кровопотери, поддержания или восстановления гемодинамики и разведения крови (гемодилюция).

В ситуациях, требующих быстрой компенсации гиповолемии и экстренного восполнения ОЦК, можно использовать 500 мл раствора в пластиковых контейнерах под давлением. При этом перед введением препарата Волювен необходимо удалить воздух из контейнера с целью предотвращения возникновения воздушной эмболии.

Максимальная доза составляет 50 мл/кг/сут, что соответствует 3750 мл/сут при массе тела пациента 75 кг.

У детей младше 2 лет, перенесших оперативные вмешательства (исключая кардиологические), переносимость при применении препарата Волювен в процессе операций была сопоставимой с переносимостью 5% раствора альбумина.

Для восполнения ОЦК: максимальная доза взрослым — 50 мл/кг/сут; детям 10–18 лет — 33 мл/кг/сут; 2–10 лет — 25 мл/кг/сут; младше 2 лет и новорожденным — 25 мл/кг/сут.

Волювен можно вводить многократно в течение нескольких дней, в зависимости от потребностей больного. Длительность лечения зависит от продолжительности и тяжести гиповолемии, гемодинамической эффективности терапии и гемодилюции.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При применении ГЭК в редких случаях могут возникать реакции повышенной чувствительности разной степени тяжести.

Во время введения ГЭК возможно повышение уровня амилазы в сыворотке крови, мешающее диагностике панкреатита.

При длительном введении высоких доз ГЭК — кожный зуд.

При высоких дозах может отмечаться эффект дилюции, проявляющийся снижением гематокрита, а также протеинов

плазмы и факторов коагуляции. В связи с этим во время инфузии может быть снижена активность фактора VIII Виллебранда. Время кровотечения и другие показатели свертываемости крови могут увеличиваться. Однако эти изменения значительно снижены по сравнению с таковыми при инфузии ГЭК предыдущих поколений и восстанавливаются до исходного уровня спустя 6 ч после прекращения инфузии препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При лечении пациентов, группа крови которых не установлена, необходимо иметь в виду, что введение больших объемов ГЭК может влиять на реакцию агглютинации и давать ложноположительные результаты при определении группы крови.

Введение ГЭК может приводить к увеличению уровня сывороточной амилазы. Этот эффект не должен рассматриваться как нарушение функции поджелудочной железы, а как результат образования комплекса ГЭК с амилазой с последующей задержкой его выведения через почки. В настоящее время случаи такого взаимодействия неизвестны.

Препарат не влияет на увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови после гидролиза α-амилазой и может применяться у больных с сахарным диабетом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* как и в случае других плазмозамещающих растворов, передозировка препаратом Волювен может привести к перегрузке системы кровообращения (например отек легких).

Лечение: немедленное прекращение инфузии и, при необходимости, введение диуретика.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Как и в случае других растворов, при применении плазмозамещающей терапии необходимо избегать перегрузки жидкостью. Риск гипергидратации особенно возрастает для пациентов с сердечной недостаточностью или тяжелыми нарушениями функции почек. В этом случае показания для введения должны быть уточнены.

В случаях тяжелой дегидратации предпочтение должно быть отдано солевым растворам.

Особая осторожность требуется при тяжелой печеночной недостаточности или расстройствах свертывания крови, в т.ч. в тяжелых случаях болезни Виллебранда. Важно соблюдать обеспечение достаточным количеством жидкости, регулярный контроль функции почек и баланса жидкости. Следует контролировать электролиты сыворотки крови.

Дозировку для детей следует подбирать индивидуально, в соответствии с потребностями ребенка в коллоидах и с учетом тяжести основного заболевания, показателей гемодинамики и водного баланса.

В случае возникновения реакции непереносимости инфузию следует немедленно прекратить и начать соответствующие неотложные медицинские мероприятия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует избегать смешивания препарата с другими веществами. Если в исключительных случаях это требуется, то следует проверить совместимость (появление мути или осадка), соблюдать при смешивании правила асептики и обеспечивать хорошее перемешивание. Использовать немедленно после вскрытия флакона или мешка. Неиспользованный раствор должен быть уничтожен. Применение возможно, если раствор прозрачен, а упаковка не повреждена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не сообщалось о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инфузий, 6%*. В полиолефиновом контейнере (мешке) «фрифлекс®», состоящем из двух мешков — первичного, с раствором препарата, изготовленного

из специального полимера и снабженного двумя портами, и внешнего, изготовленного из полимерной пленки, 250 или 500 мл. 15, 20 или 30 контейнеров в картонной коробке (для стационаров).

В пластиковом флаконе, снабженном петлей-держателем для капельницы, укупоренном комбинированной пластиковой фирменной крышкой «шип-шейп», 500 мл. 10 или 20 флаконов в коробке картонной (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Для стационаров.

ВОЛЮЛАЙТ (VOLULYTE)

Гидроксиэтилкрахмал *132*

Фрезениус Каби (Россия)

р-р д/инф., конт. пластик. «Фрифлекс» 500 мл, кор. картон. 15, 20
Волюлайт

СОСТАВ

Раствор для инфузий ..... 1000 мл
активные вещества:
гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) 130/0,4 .... 60 г
(степень молярного замещения — 0,4; средняя молекулярная масса — 130000 Да)
натрия ацетата тригидрат .. 4,63 г
натрия хлорид..... .... 6,02 г
калия хлорид..... ..... 0,3 г
магния хлорида гексагидрат..... ..... 0,3 г
вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота или натрия гидроксид — q.s. до значения pH 5,7–6,5; вода для инъекций — до 1000 мл
концентрация электролитов: Na^+ — 137 ммоль/л; K^+ — 4 ммоль/л; Mg^{2+} — 1,5 ммоль/л; Cl^- — 110 ммоль/л; CH_3COO^- — 34 ммоль/л
показатели: теоретическая осмолярность — 286,5 мосмоль/л; титруемая кислотность — <2,5 ммоль NaOH/л; pH — от 5,7 до 6,5

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или слабо-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Плазмозамещающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Волюлайт — это искусственный коллоид, который применяют для восполнения ОЦК. Его эффект на ОЦК и степень гемодилюции зависит от характеристик ГЭК, входящего в состав препарата: степени молярного замещения гидроксиэтильных групп (0,4), средней молекулярной массы (130000 Да), характера молярного замещения C_2/C_6 гидроксильными группами (9:1), концентрации (6%), а также дозы и скорости инфузии.

Сырьем для производства ГЭК 130/0,4, входящего в состав препарата Волюлайт, служит крахмал кукурузы восковой спелости.

ГЭК структурно родственен гликогену, чем объясняется его высокая толерантность и низкий риск анафилактических реакций. Волюлайт отличается высокой стабильностью раствора и не дает флокуляции при колебаниях температуры.

В состав изотонического раствора препарата Волюлайт входят следующие

электролиты: натрий (Na^+), калий (K^+), магний (Mg^{2+}), хлор (Cl^-) и ацетат-ион (CH_3COO^-). Состав катионов идентичен физиологической концентрации электролитов в плазме. Ацетат-ион окисляется в различных органах и оказывает щелочное действие, что позволяет минимизировать риск ацидоза.

Ионы хлора содержатся в пониженном количестве, что препятствует развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза. Это особенно важно при необходимости введения больших доз препарата и повышенном риске метаболического ацидоза.

Волюлайт представляет собой изоонкотический плазмозамещающий раствор, благодаря чему при его введении объем внутрисосудистой жидкости увеличивается пропорционально введенному объему препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетика ГЭК имеет сложный характер и зависит от перечисленных выше молекулярной массы ГЭК, степени молярного замещения и характера замещения C_2/C_6 гидроксильными группами.

После в/в введения ГЭК молекулы массой менее 60000–70000 Да (порог почечной фильтрации) быстро выводятся с мочой, а более крупные молекулы расщепляются α-амилазой плазмы крови, после чего также выводятся через почки. Чем меньше степень замещения ГЭК, тем быстрее препарат гидролизуется α-амилазой и выводится из организма, тем меньше накопление в тканях (в частности в клетках иммунной системы) и плазме крови.

Характер замещения C_2/C_6 оказывает влияние на волемический эффект препарата. Этот показатель у препарата Волюлайт составляет 9:1, т.е. гидроксильных групп, расположенных в более стабильном положении C_2, в 9 раз больше, чем в положении C_6. Если в положении C_2 находится ≥8 гидроксильных групп, то волемический эффект ГЭК стабильнее, чем у других ГЭК с данным показателем <8.

Средняя молекулярная масса препарата Волюлайт в плазме крови *in vivo* в первые минуты после инфузий составляет 70000–80000 Да и остается выше порога почечной фильтрации в течение всего периода лечения.

Стойкий волемический эффект препарата Волюлайт составляет 100% в течение 4 ч с момента введения препарата в сосудистое русло. Терапевтический эффект продолжается до 6 ч. После введения 500 мл раствора Волюлайт клиренс из плазмы крови составляет 31,4 мл/мин. После однократного введения 500 мл препарата $T_{1/2}$ его из плазмы крови в первой фазе выведения составляет 1,4 ч, а во второй — 12,1 ч и возвращается к исходным значениям через 24 ч.

При многократном введении по 500 мл раствора препарата ГЭК 130/0,4 6% в течение 10 дней существенное накопление ГЭК в плазме крови не обнаружено.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. У больных со стабильным нарушением функции почек (от слабого до тяжелого) и Cl креатинина <50 мл/мин C_{max} ГЭК в крови была незначительно выше, чем у больных с Cl креатинина ≥50 мл/мин при одном и том же вводимом количестве препарата (500 мл). Нарушение функции почек не влияло на $T_{1/2}$ в конечной фазе выведения и на величину C_{max} ГЭК в плазме крови. При Cl креатинина ≥30 мл/мин с мочой выводилось 59% введенного количества препарата, а при Cl креатинина 15–30 мл/мин — 51%.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика гиповолемии любого генеза и шока (вследствие травм, в т.ч. травмы позвоночника с повреждением спинного мозга, кровопотери, ожога, сепсиса, полиорганной недостаточности, в послеоперационном периоде, острой надпочечниковой недостаточности, анафилаксии и других состояний, сопровождающихся развитием коллапса);
- острая нормоволемическая гемодилюция;

- терапевтическая гемодилюция;
- заполнение аппарата экстракорпорального кровообращения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату (в т.ч. к крахмалу);
- гиперволемия;
- хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный отек легких;
- тяжелые нарушения свертывающей системы крови;
- внутричерепное кровотечение;
- состояние дегидратации, требующее коррекции водно-электролитного баланса;
- почечная недостаточность тяжелой степени с олигурией или анурией;
- пациенты, находящиеся на гемодиализе.

С осторожностью: больные с тяжелыми электролитными нарушениями, такими как гиперкалиемия, гипернатриемия, гипермагниемия и гиперхлоремия; пациенты с тяжелыми заболеваниями печени и тяжелыми геморрагическими заболеваниями (например болезнь Виллебранда); детский возраст до 2 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Клинических данных о применении препарата Волюлайт у беременных и кормящих матерей нет.

Использование препарата Волюлайт во время беременности возможно только в тех ситуациях, когда потенциальная польза от применения препарата у матери превышает возможный риск для плода.

В настоящее время отсутствуют данные о выделении ГЭК и электролитов с грудным молоком, поэтому при назначении препарата Волюлайт необходимо предусмотреть возможность прекращения грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в* (в виде инфузии).

Из-за возможных анафилактических реакций первые 10–20 мл препарата Волюлайт необходимо вводить медленно и при тщательном наблюдении за состоянием больного. Суточное количество и скорость инфузии зависят от кровопотери, поддержания или восстановления гемодинамики и разведения крови (гемодилюция). Максимальная доза для взрослых составляет 50 мл/кг/сут, что эквивалентно 3 г ГЭК, 6,85 ммоль/кг Na^+ и 0,2 ммоль/кг K^+. Указанное количество соответствует 3500 мл раствора Волюлайт для пациента с массой тела 70 кг.

При применении препарата Волюлайт у детей количество следует подбирать индивидуально, в соответствии с гемодинамическим статусом и сопутствующими заболеваниями.

Для восполнения ОЦК: максимальная суточная доза у детей от 10 до 18 лет составляет 33 мл/кг; от 2 до 10 лет — 25 мл/кг; до 2 лет и новорожденных — 25 мл/кг.

Волюлайт можно вводить многократно в течение нескольких дней, в зависимости от потребностей больного. Длительность лечения зависит от продолжительности и тяжести гиповолемии, гемодинамической эффективности терапии и гемодилюции.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. По частоте нежелательные эффекты классифицируются следующим образом: очень часто — ≥ 1/10; часто — ≥1/100–<1/10; нечасто — ≥1/1000–<1/100; редко — ≥1/10000–<1/1000.

Со стороны системы гемостаза: редко (большие объемы) — при введении ГЭК могут наблюдаться нарушения свертывания крови, которые зависят от дозы.

Со стороны иммунной системы: редко — лекарственные препараты, содержащие ГЭК, могут вызвать анафилактические реакции (гиперчувствительность, легкие гриппоподобные симптомы, брадикардия, тахикардия, бронхоспазм, некардиогенный отек легких). В этом случае необходимо немедленно прекратить введение препарата и принять необходимые неотложные меры.

Со стороны кожных покровов: часто (дозозависимые) — длительное применение больших объемов ГЭК может вызвать зуд, который является известным нежелательным эффектом подобных препаратов. Зуд может появиться спустя несколько недель после последнего введения препарата и иногда может сохраняться несколько месяцев.

Со стороны лабораторных показателей: часто (дозозависимые) — при введении ГЭК может повыситься сывороточная концентрация амилазы, что затрудняет диагностику панкреатита. Повышение активности амилазы связано с образованием комплекса амилаза–ГЭК, который медленно выводится. Повышение активности амилазы не свидетельствует о наличии панкреатита.

Часто (дозозависимые) — при введении больших количеств разведение крови может привести к разведению ее компонентов, таких как факторы свертывания и другие белки плазмы, и снижению гематокритного числа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Данных о взаимодействии с другими препаратами нет, поэтому раствор не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Введение ГЭК может приводить к увеличению активности сывороточной амилазы. Этот эффект должен рассматриваться не как нарушение со стороны функции поджелудочной железы, а как результат образования комплекса ГЭК с амилазой с последующей задержкой его выведения через почки. В настоящее время случаи такого взаимодействия неизвестны.

Препарат не влияет на увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови после гидролиза α-амилазой и может применяться у больных с сахарным диабетом. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении препаратов, которые могут вызвать задержку калия или натрия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* как и при введении любых плазмозаменителей, передозировка препарата Волюлайт может привести к перегрузке ССС (например развитие отека легких).

Лечение: немедленное прекращение введения препарата и, при необходимости, назначение петлевых диуретиков.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Необходимо избегать перегрузки жидкостью. Риск гипергидратации следует в первую очередь учитывать у больных с сердечной недостаточностью и тяжелой почечной недостаточностью. В таких случаях дозу препарата Волюлайт следует уменьшить. При тяжелой дегидратации лечение начинают с введения кристаллоидного раствора для инфузий.

При прямом сравнении ГЭК 130/0,4 6% в сбалансированном электролитном растворе (Волюлайт) и ГЭК 130/0,4 6% в физиологическом растворе (Волювен) были установлены сходные эффективность и общий профиль безопасности.

При метаболическом алкалозе, а также в тех случаях, когда необходимо избежать алкалоза, предпочтительно применение не раствора Волюлайт, а аналогичного препарата, содержащего ГЭК 130/0,4 6% в 0,9% растворе натрия хлорида — Волювен. Если необходимо избежать гиперхлоремического ацидоза, то применение препарата Волюлайт (ГЭК 130/0,4 6% в сбалансированном растворе электролитов) имеет преимущества перед другими растворами.

При назначении препарата Волюлайт необходимо обеспечивать достаточное поступление жидкости и регулярно мониторировать функцию почек и баланс жидкости. Необходимо тщательно контролировать сывороточные концентрации электролитов.

Только для однократного применения. Перед применением следует удалить внешний защитный мешок. Раствор использовать немедленно после вскрытия упаковки. Использовать только прозрачный раствор, не содержа-

щий механических включений, из неповрежденной упаковки. Неиспользованный раствор следует уничтожить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Волюлайт не оказывает влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инфузий*. В полимерной упаковке типа «фрифлекс®», состоящей из первичного (внутреннего) контейнера с препаратом и защитного наружного мешка, 250 или 500 мл. Первичный контейнер снабжен двумя полипропиленовыми соединительными портами; один порт — для введения лекарств, другой — для инфузий содержимого контейнера больному. 20, 30, 35 или 40 мешков по 250 мл и 15 или 20 мешков по 500 мл в картонной коробке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Для стационаров.

Гадобутрол (Gadobutrol*)*

Синонимы

Гадовист®: р-р для в/в введ. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 119

ГАДОВИСТ® (GADOVIST®)

Гадобутрол*. *119*

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения . . . . 1 мл

активное вещество:

гадобутрол . . . . . 604,72 мг (1 ммоль)

вспомогательные вещества: калкобутрол натрия — 0,513 мг; трометамол — 1,211 мг; хлористоводородная кислота 0,1 М — до pH 7,2±1,2; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный раствор, свободный от посторонних включений.

р-р для в/в введ. 1 ммоль/мл, шпр. бесцв. стекл. 7,5 мл, бл. (ПВХ/бум. ламин.) 1, пач. картон. 5

Гадовист®

ХАРАКТЕРИСТИКА. Парамагнитное контрастное средство для повышения диагностической эффективности МРТ.

Гадобутрол очень хорошо растворим в воде, имеет чрезвычайно высокую гидрофильность (коэффициент распределения между н-бутанолом и буфером с pH 7,6 равен приблизительно 0,006). Макроциклический лиганд с парамагнитным ионом гадолиния образует прочный комплекс, характеризующийся высокой стабильностью как *in vivo*, так и *in vitro*.

В таблице 1 указаны физико-химические свойства раствора Гадовиста® (1,0 ммоль/мл).

Таблица 1

Осмолярность при 37 °С, мОсм/л раствора	1117
Осмоляльность при 37 °С, мОсм/кг воды	1603
Вязкость при 37 °С, мПа · с	4,96

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Контрастное, диагностическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Гадовист® — это парамагнитное контрастное средство для магнитно-резонанс-

р-р для в/в введ. 1 ммоль/мл, фл. бесцв. стекл. 15 мл, пач. картон. 5
Гадовист®

ной визуализации (МРВ). Повышение контрастности обусловлено его активным компонентом гадобутролом, который представляет собой нейтральный (неионный) комплекс гадолиния (III) с макроциклическим лигандом — дигидрокси-гидрокси-метил-пропил-тетраазациклододекан-триуксусной кислотой (бутролом).

При использовании T_2-взвешенных импульсных последовательностей индукция локальной негомогенности магнитного поля под влиянием сильного магнитного момента гадолиния при его высокой концентрации (болюсном введении) приводит к изменению сигнала от тканей (контрастирующему эффекту). Гадобутрол даже в невысоких концентрациях вызывает значительное укорочение времени релаксации. Количественно способность изменять времена релаксации T_1 и T_2, определяемая по влиянию на время спин-решеточной и спин-спиновой релаксации протонов в плазме при pH 7 и 40 °C, составляет примерно 5,6 и 6,5 л/ммоль·с соответственно. Способность влиять на времена релаксации лишь в небольшой степени зависит от напряженности магнитного поля.

Введение Гадовиста® позволяет получить более точную диагностическую информацию по сравнению с данными обычной МРВ в областях с нарушенной проницаемостью ГЭБ, например в случаях первичных или вторичных опухолей, воспалительных и демиелинизирующих заболеваний.

Гадовист® не активирует систему комплемента, и поэтому вероятность индукции этим веществом анафилактоидных реакций крайне низка.

Не обнаружено связывания гадобутрола какими-либо белками или ингибирования им активности ферментов.

Результаты клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния Гадовиста® на общее самочувствие, а также на функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Поведение гадобутрола в организме сходно с поведением других высоко гидрофильных биологически инертных веществ, выделяемых почками (например маннитол или инулин).

Введенный в/в гадобутрол быстро распределяется во внеклеточном пространстве и в неизмененной форме выводится почками путем клубочковой фильтрации. Экстраренальная элиминация настолько незначительна, что может не учитываться.

Показатели фармакокинетики у человека пропорциональны вводимой дозе гадобутрола. Если доза гадобутрола не превышает 0,4 ммоль/кг, после начальной фазы распределения наступает фаза элиминации, и его концентрация в плазме уменьшается с $T_{1/2}$ 1,81 ч (1,33–2,13) ч, что соответствует скорости выведения почками. При дозе гадобутрола 0,1 ммоль/кг через 2 мин после инъекции его уровень в плазме составлял 0,59 ммоль/л, а через 60 мин после инъекции — 0,3 ммоль/л. В течение 2 ч с мочой выводится более 50% введенной дозы, а в течение 12 ч — более 90%. Если введенная доза га-

добутрола равна 0,1 ммоль/кг, то (100,3±2,6)% этой дозы выводится из организма за 72 ч. Почечный клиренс гадобутрола у здоровых лиц составляет от 1,1 до 1,7 мл/мин/кг; таким образом, он сравним с клиренсом инулина, что свидетельствует о преимущественном выведении гадобутрола путем клубочковой фильтрации. Менее 0,1% введенного вещества выводится из организма с калом. Никаких метаболитов в плазме и моче обнаружить не удалось.

$T_{1/2}$ гадобутрола у пациентов с нарушенной функцией почек увеличивается пропорционально степени снижения клубочковой фильтрации. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек гадобутрол полностью выводится с мочой в течение 72 ч. У пациентов с тяжелым нарушением почечной функции, по меньшей мере 80% введенной дозы выводится с мочой в течение 120 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Данное ЛС предназначается исключительно для диагностических целей. Гадовист® показан взрослым, подросткам и детям в возрасте от 7 лет для повышения контрастности при проведении МРВ всего тела, включая:

- повышение контрастности при проведении краниальной и спинальной МРВ;
- повышение контрастности при проведении МРВ области головы и шеи;
- повышение контрастности при проведении МРВ области грудной клетки;
- повышение контрастности при проведении МРВ молочных желез;
- повышение контрастности при проведении МРВ брюшной полости (в т. ч. поджелудочной железы, печени, селезенки);
- повышение контрастности при проведении МРВ области малого таза (в т.ч. простаты, мочевого пузыря и матки);
- повышение контрастности при проведении МРВ забрюшинного пространства (в т.ч. почек);
- повышение контрастности при проведении МРВ костно-мышечной системы и конечностей;
- повышение контрастности при проведении магнитно-резонансной ангиографии (МРА);
- повышение контрастности при проведении МРВ сердца (в т. ч. для оценки миокардиальной перфузии в условиях фармакологического стресса и диагностики жизнеспособности ткани «отсроченное контрастирование»).

К числу специальных показаний к спинальной МРВ относятся: проведение дифференциального диагноза между интра- и экстрамедуллярными опухолями, выявление границ со́лидных опухолей в спинномозговом канале и определение распространенности интрамедуллярной опухоли.

Раствор Гадовиста® (1 ммоль/мл) обладает особыми преимуществами при наличии показаний к применению магнитно-резонансных средств в высоких дозах, например в случаях, когда выявление или исключение дополнительных очагов поражения может повлиять на проводимое лечение или врачебную тактику, а также при выявлении мелких повреждений или для визуализации поражений, трудно контрастируемых обычными средствами. Раствор Гадовиста® (1 ммоль/мл) также можно применять для перфузионных исследований: при диагностике инсульта, распознавании очаговой ишемии головного мозга или оценки кровоснабжения опухоли.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Абсолютных противопоказаний нет (см. «Особые указания»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует применять Гадовист® при следующих состояниях:

- гиперчувствительность к одному из ингредиентов препарата;
- тяжелые нарушения функции почек;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания;

Г

• низкий порог судорожной готовности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность*. В экспериментах на животных не было выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия диагностических доз Гадовиста®. При исследовании повторных доз гадобутрола только введение беременным животным токсических доз (превышающих диагностическую дозу в 8–17 раз) вызывало задержку развития эмбрионов и их летальность, но не приводило к тератогенности.

Однако данные клинических исследований применения гадобутрола при беременности отсутствуют. Поэтому Гадовист® не следует вводить беременным женщинам, если только это не диктуется очевидной необходимостью.

Лактация. До настоящего времени не изучена возможность попадания гадобутрола в молоко кормящей женщины.

Как показывают эксперименты на животных, Гадовист® в минимальных количествах (<0,01% введенной дозы) попадает в грудное молоко. После введения Гадовиста® кормление грудью следует прервать по меньшей мере на 24 ч.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Общая информация*.

В/в, в виде болюса. Проведение МРТ с повышенной контрастностью можно начинать сразу (вскоре после инъекции в зависимости от применяемой импульсной последовательности и протокола исследования).

Оптимальное контрастное усиление наблюдается во время артериальной фазы при проведении МРА с контрастированием и в течение периода времени, измеряемого минутами, после введения препарата Гадовист® при проведении других исследований (время зависит от типа повреждения/ткани).

При проведении МРТ должны соблюдаться общие правила безопасности (см. «Особые указания»).

Для исследований с повышенной контрастностью наиболее пригодны при сканировании T_1-взвешенные импульсные последовательности.

Правила использования препарата

Перед введением следует внимательно осмотреть флакон, шприц или картридж. При значительном изменении цвета, обнаружении видимых частиц или нарушении целостности упаковки препарат нельзя применять.

Набирать препарат Гадовист® в шприц следует только непосредственно перед введением. Резиновую пробку флакона не следует прокалывать более 1 раза.

Препарат Гадовист® в шприце следует извлекать из упаковки и готовить для инъекции непосредственно перед введением. Крышку наконечника шприца следует удалять непосредственно перед введением.

Препарат Гадовист® в картриджах должен вводиться специалистом в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к оборудованию для использования картриджей. Введение препарата должно проводиться в стерильных условиях. Неиспользованную в ходе одного исследования часть препарата следует уничтожить. Не следует смешивать препарат Гадовист® с другими препаратами, поскольку данные о совместимости отсутствуют.

Режим дозирования

Выбирая режим дозирования для взрослых, следует руководствоваться следующими правилами.

Доза зависит от показаний. Однократное в/в введение препарата Гадовист® (1 ммоль/мл) в дозе 0,1 мл/кг обычно бывает достаточным. Максимальная доза препарата Гадовист® составляет 0,3 ммоль/кг (что эквивалентно 0,3 мл/кг).

МРВ всего тела (кроме МРА)

Как правило, достаточным является в/в введение препарата Гадовист® (1 ммоль/мл) в дозе 0,1 мл/кг (что эквивалентно 0,1 ммоль/кг).

Дополнительно для краниальной и спинальной МРВ

Как правило, достаточным является в/в введение препарата Гадовист® (1 ммоль/мл) в дозе 0,1 мл/кг (эквивалентно 0,1 ммоль/кг).

Если при этом остаются подозрения о наличии поражений или необходима более точная информация о числе, размере и распространенности поражений, то диагностическую эффективность исследования можно повысить, дополнительно введя раствор препарата Гадовист® (0,1 ммоль/мл) в дозе 0,1 или даже 0,2 мл/кг в течение 30 мин после предыдущей инъекции.

Чтобы исключить метастазы или рецидив опухоли, вводят раствор препарата Гадовист® (0,1 ммоль/мл) в дозе 0,3 мл/кг, что часто способствует повышению диагностической эффективности исследования. Это относится к поражениям со слабой выраженностью сети кровеносных сосудов, малым внеклеточным пространством или сочетанием этих факторов, а также к использованию при сканировании относительно менее интенсивных T_1-взвешенных импульсных последовательностей.

Для перфузионных исследований головного мозга рекомендуется использовать инжектор и раствор препарата Гадовист® (1 ммоль/мл), который вводят в дозе 0,3 мл/кг со скоростью 3–5 мл/с.

МРА

Одна область сканирования: 7,5 мл — для массы тела <75 кг; 10 мл — для массы тела ≥75 кг (соответствует 0,1–0,15 ммоль/кг).

Две и более областей сканирования: 15 мл — для массы тела <75 кг; 20 мл — для массы тела ≥75 кг (соответствует 0,2–0,3 ммоль/кг).

Применение у детей

Для детей старше 7 лет и подростков рекомендуемая доза препарата Гадовист® составляет 0,1 ммоль/кг (эквивалентно 0,1 мл/кг) по всем показаниям (см. «Показания»).

Препарат Гадовист® не рекомендован для применения у детей в возрасте до 2 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Общий профиль безопасности препарата Гадовист® основывается на данных клинических исследований более чем у 5700 пациентов, а также данных постмаркетинговых наблюдений. К наиболее частым побочным реакциям (≥0,5%), которые наблюдались у пациентов, получавших препарат Гадовист®, относятся: головная боль, тошнота и головокружение. Наиболее серьезными побочными реакциями у пациентов, получавших препарат Гадовист®, являются остановка сердца, тяжелые анафилактические/анафилактоидные реакции. Отсроченные аллергические реакции (через несколько часов или дней) наблюдались редко. В большинстве случаев побочные эффекты характеризовались слабой или умеренной степенью выраженности. Побочные реакции, которые наблюдались при введении препарата Гадовист®, представлены в таблице 2.

Данные приведены на основе классификации систем органов по MeDRA (медицинский словарь для регуляторной деятельности). Перечислены наиболее подходящие медицинские термины (версия MeDRA 14.1). Нежелательные реакции классифицированы по частоте проявления. Группировка по частоте осуществлялась следующим образом: часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000). Побочные реакции, выявленные в ходе постмаркетинговых наблюдений или реакции, для которых частота не может быть подсчитана, перечислены в данной таблице в графе «частота неизвестна».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не следует смешивать Гадовист® с другими препаратами, поскольку данные о совместимости отсутствуют.

Взаимодействий с другими ЛС не выявлено.

Таблица 2

Нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении клинических исследований и в ходе посмаркетинговых исследований у пациентов,получавших препарат Гадовист®

Система органов	Степень частоты			
	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Иммунная система	–	Гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (анафилактический шок[1,2], сердечно-сосудистая недостаточность[1,2], остановка дыхания[1,2], бронхоспазм, цианоз[1], отек гортани[1], снижение температуры тела[2], повышение АД[1], боль в груди, отек лица, отек Квинке[1], коньюнктивит[1], отек век[1], приливы, усиленная потливость[1], кашель[1], чихание[1], ощущение жара[1], бледность	–	–
Нервная система	Головная боль	Головокружение, дисгевзия, парестезия	Потеря сознания (обморок), судороги, паросмия	–
Со стороны ССС	–	–	Тахикардия, ощущение сердцебиения	Остановка сердца
Дыхательная система	–	Одышка[2]	–	–
Со стороны ЖКТ	Тошнота	Рвота	Сухость во рту	
Кожа и подкожные структуры	–	Эритема, зуд (включая генерализованную форму), сыпь (включая макулопапулезную сыпь с зудом)	–	Нефрогенный системный фиброз
Общая патология и изменения в месте введения	–	Реакция в месте введения[3], ощущение жара	Недомогание, озноб	–

[1]Гиперчувствительность/анафилактические реакции, которые были обнаружены только в постмаркетинговых исследованиях (частота неизвестна).
[2]Случаи, связанные с угрозой для жизни и/или со смертельным исходом.
[3]Реакции в месте введения (различных типов) включают следующие: кровоизлияния, жжение, ощущение холода, ощущение тепла, эритема и сыпь, боль , гематома.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Однократное введение препарат Гадовист® (1 ммоль/мл) в дозе 1,5 мл/кг и выше переносилось хорошо.

До настоящего времени не было отмечено случаев интоксикации, связанной с передозировкой препарата Гадовист® при его клиническом применении. На основе результатов исследований острой токсичности риск возникновения острой интоксикации в связи с применением препарата Гадовиста® крайне маловероятен.

В случаях непреднамеренной передозировки Гадовист® может быть выведен из организма с помощью экстракорпорального диализа (см. «Особые указания»).

При непреднамеренной передозировке в качестве меры предосторожности рекомендуется мониторинг функций ССС (включая ЭКГ) и контроль функции почек. Препарат Гадовист® может быть выведен из организма с помощью гемодиализа (см. «Особые указания»).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Гиперчувствительность.* У пациентов с известной гиперчувствительностью к препарату требуется особенно тщательная оценка соотношения риск/польза применения препарата Гадовист®. Как и при применении других контрастных средств для в/в введения, применение препарата Гадовист® может сопровождаться проявлениями гиперчувствительности — анафилактоидными реакциями и другими проявлениями идиосинкразии, характеризующимися реакциями со стороны ССС, дыхательной системы или кожными реакциями, переходящими в тяжелые состояния, включая шок.

Риск развития реакций гиперчувствительности выше в следующих случаях:

- предшествующая реакция на контрастное средство;
- бронхиальная астма;
- аллергические заболевания в анамнезе.

Большинство этих реакций развиваются в течение 0,5–1 ч после введения. У пациентов с предрасположенностью к развитию аллергических реакций решение о применении препарата Гадовист® должно приниматься только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Редко наблюдаются отсроченные аллергические реакции (через несколько часов — суток после введения) (см. «Побочные действия»). После проведения диагностической процедуры с препаратом Гадовист® (также как и после применения других контрастных средств) рекомендуется наблюдение за состоянием пациента.

При обследовании необходимо иметь лекарственные препараты и оснащение для проведения реанимационных мероприятий. Пациенты, принимающие β-адреноблокаторы, при развитии реакции гиперчувствительности, могут быть устойчивы к средствам с бета-адреномиметическим действием, применяемым для лечения подобных реакций.

Тяжелые нарушения функции почек. До сих пор нарушения функции почек не наблюдалось. Перед введением препарата Гадовист® всех пациентов следует проверять на предмет нарушения функции почек посредством сбора данных анамнеза и/или проведения лабораторных анализов. Следует с особой тщательностью оценивать соотношение риск/польза применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, поскольку в подобных случаях выведение контрастного вещества замедлено.

После трех курсов диализа из организма выводится примерно 98% гадобутрола. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, следует рассмотреть целесообразность немедленного начала гемодиализа после введения препарата Гадовист® с целью ускорения элиминации контрастного средства. Сообщалось о случаях развития нефрогенного системного фиброза (НСФ) в связи с введением гадолинийсодержащих контрастных средств, включая препарат Гадовист®, пациентам со следующими заболеваниями/состояниями:

- острая или хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2) или
- острая почечная недостаточность любой тяжести, вызванная гепаторенальным синдромом, или в период до и после трансплантации печени.

Несмотря на то что препарат Гадовист® имеет очень высокую стабильность комплекса благодаря своей макроциклической структуре, существует возможность развития НСФ при использовании препарата Гадовист®. Поэтому у таких пациентов ис-

пользовать препарат Гадовист® следует только после тщательной оценки соотношения польза/риск (см. «Побочные действия»).

Судорожные состояния. Особая осторожность требуется при назначении препарата Гадовист®, как и других контрастных средств, содержащих хелат гадолиния, пациентам с низким порогом судорожной готовности.

Влияние на способность управлять автомашиной и использовать сложные механизмы. Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного введения, 1 ммоль/мл.* По 15 или 30 мл во флаконах из бесцветного стекла типа I, с резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, снабженными пластмассовыми крышками. 1 фл. по 30 мл или по 5 фл. по 15 мл помещают в картонную пачку. По 5 мл или 7,5 мл в стеклянном шприце из бесцветного стекла типа I. По 1 шприцу в блистере из ПВХ и ламинированной бумаги. 5 блистеров помещают в картонную пачку.

По 15 мл в пластиковых картриджах вместимостью 65 мл. 5 картриджей помещают в картонную пачку. По 30 мл в пластиковых картриджах вместимостью 65 мл. 5 картриджей помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГАЛИДОР® (HALIDOR®)

Бенциклан*. 73

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

табл. 100 мг, фл. темн. стекл. 50, пач. картон. 1

Галидор®

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 сосудов, 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.
- пароксизмальная суправентрикулярная или желудочковая тахикардия;
- 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 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;
- ББК 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 рекомендуется применять бензодиазепины. Данных о возможном выведении бенциклана посредством диализа нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Таблетки.* При длительной терапии бенциклан 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 бенциклан рекомендуется регулярное проведение лабораторных исследований (не реже одного раза в 2 мес).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. 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. упакован в картонную пачку.

Ампулы, 2 мл, с насечкой и с двумя кодовыми кольцами (синее нижнее кольцо и желтое верхнее кольцо), по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке. 2 контурные упаковки упакованы в картонную пачку или 10 контурных упаковок — в картонную коробку, заклеенную этикеткой вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГЕКСИКОН® (HEXICON)

ГЕКСИКОН® Д (HEXICON D)

Хлоргексидин*..... 427

STADA CIS (Россия)

✎ *Общее описание*

СОСТАВ

Гексикон®

Суппозитории вагинальные ..... 1 супп.

хлоргексидин ..... 0,016 г

основа: полиэтиленоксид 1500; полиэтиленоксид 400 — достаточное количество до получения суппозитория массой 3,1 г

супп. ваг. 0,016 г, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Гексикон®

Раствор для наружного применения . . . . . 100 мл
хлоргексидина биглюконат 20% . . . . . 0,25 мл
вспомогательные вещества: вода очищенная — до 100 мл

Гексикон® Д
Суппозитории вагинальные . . . . . . 1 супп.
хлоргексидина биглюконат. . . . . 0,008 г
вспомогательные вещества: полиэтиленоксид 1500; полиэтиленоксид 400 — достаточное количество до получения суппозитория массой 1,5 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Суппозитории вагинальные:* белого или белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы. Допускается мраморность поверхности.
Раствор для наружного применения: бесцветная прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость без запаха.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Антисептический препарат для местного применения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антибактериальное, антисептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Суппозитории вагинальные*
Активен в отношении простейших, грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Treponema pallidum, Trichomonas vaginalis, Chlamydia spp., Ureaplasma spp., Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis.*
К препарату слабочувствительны некоторые штаммы *Pseudomonas spp., Proteus spp.*, а также резистентны кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий.
Гексикон не нарушает функциональную активность лактобацилл. Сохраняет активность (хотя и несколько пониженную) в присутствии крови, гноя.
Раствор для наружного применения
Активен в отношении, грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Treponema pallidum, Chlamydia spp., Ureaplasma spp., Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis,* простейших *(Trichomonas vaginalis)*, вирусов герпеса, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, дерматофитов (возбудителей фавуса (парши), микроспории, руброфитии, трихофитии, эпидермофитии). Сохраняет активность (хотя и несколько пониженную) в присутствии крови, гноя. При нанесении на кожу и слизистые оказывает бактерицидное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Раствор для наружного применения*
Практически не всасывается из ЖКТ. После случайного проглатывания 300 мг Cmax достигается через 30 мин и составляет 0,206 мкг/л. Выводится в основном с каловыми массами (90%), менее 1% — почками. При интравагинальном применении практически не всасывается, системного действия не оказывает.

Суппозитории вагинальные

При интравагинальном применении практически не всасывается, системного действия не оказывает.

ПОКАЗАНИЯ. *Общие для суппозиториев вагинальных и раствора для наружного применения*

- профилактика инфекций, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, уреаплазмоз, генитальный герпес и др.).

Дополнительно для суппозиториев вагинальных Гексикон®

- профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве, гинекологии (перед оперативным лечением гинекологических заболеваний, перед родами и абортом, до и после установки внутриматочной спирали, до и после диатермокоагуляции шейки матки, перед внутриматочными исследованиями);
- экзо- и эндоцервициты, вагиниты (в т.ч. неспецифические, смешанные, трихомонадные);
- лечение бактериального вагиноза.

Дополнительно для суппозиториев вагинальных Гексикон® Д

- лечение кольпитов (в т.ч. неспецифических, смешанных, гонорейных, трихомонадных), бактериального вагиноза;
- профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в детской гинекологии (перед оперативным лечением гинекологических заболеваний).

Дополнительно для раствора для наружного применения

- дезинфекция гнойных ран, инфицированных ожоговых поверхностей;
- инфекции кожи и слизистых оболочек в хирургии, акушерстве и гинекологии, урологии (уретриты, уретропростатиты);
- в стоматологии (полоскания, орошения или аппликации) при гингивите, стоматите, афтах, пародонтите, альвеолите.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Общие для всех лекарственных форм*

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Дополнительно для раствора для наружного применения

Дерматиты.

Дополнительно для суппозиториев вагинальных Гексикон®

С осторожностью: детский возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Гексикон®

Интравагинально, интрауретрально, наружно, местно.

Суппозитории вагинальные. Для лечения — по 1 супп. 2 раза в сутки. Курс лечения — 7–10 дней. Для профилактики венерических заболеваний — 1 супп., не позднее чем через 2 ч после полового акта.

Раствор для наружного применения. Для профилактики инфекций, передаваемых половым путем, Гексикон® эффективен, если он применен не позже 2 ч после полового акта.

Содержимое флакона с помощью насадки ввести в мочеиспускательный канал мужчинам (2–3 мл), женщинам (1–2 мл) и во влагалище (5–10 мл) и задержать на 2–3 мин. Обработать раствором кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов. После процедуры не следует мочиться в течение 2 ч.

Комплексное лечение уретритов и уретропростатитов проводят путем впрыскивания в уретру 2–3 мл раствора Гексикон® 1–2 раза в день, курс — 10 дней. Процедуры назначают через день.

Раствор Гексикон® применяется также в виде орошений, полосканий и аппликаций — 5–10 мл раствора наносят на пораженную поверхность кожи или слизистых оболочек с экспозицией 1–3 мин 2–3 раза в сутки (на тампоне или путем орошения).

При стоматитах, гингивитах, пародонтитах рекомендуется полоскание ротовой полости 5–10 мл препарата, 3–4 раза в сутки.

Гексикон® Д

Интравагинально.

Для лечения — по 1 супп. 2 раза в сутки. Курс лечения — 7–10дней, при необходимости возможно продление курса лечения до 20 дней.

Для профилактики венерических заболеваний — 1 супп., не позднее чем через 2 ч после полового акта.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Общие для суппозиториев вагинальных*

Возможны аллергические реакции, зуд. Проходят после отмены препарата.

Дополнительно для раствора для наружного применения

Аллергические реакции, зуд, сухость кожи, дерматит, липкость кожи рук (в течение 3–5 мин), фотосенсибилизация. При лечении гингивитов — окрашивание эмали зубов, отложение зубного камня, нарушение вкуса.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Общее для всех лекарственных форм*

Несовместим с детергентами, содержащими анионную группу (сапонины, натрия лаурилсульфат, натрия карбоксиметилцеллюлоза). Не рекомендуется одновременное применение с йодом.

Дополнительно для суппозиториев вагинальных

Несовместим с мылами (при интравагинальном введении).

Туалет наружных половых органов не влияет на эффективность и переносимость суппозиториев вагинальных Гексикон® и Гексикон® Д, т.к.препарат применяется интравагинально.

Дополнительно для раствора для наружного применения

Присутствие мыла может инактивировать хлоргексидин, поэтому перед использованием препарата остатки мыла необходимо тщательно смыть. Этанол усиливает эффективность препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует избегать попадания раствора внутрь раны у пациентов с открытой ЧМТ, повреждениями спинного мозга, перфорацией барабанной перепонки. В случае попадания раствора или геля на слизистые оболочки глаза их следует быстро и тщательно промыть водой. Попадание гипохлоритных отбеливающих веществ на ткани, которые ранее находились в контакте с содержащими хлоргексидин препаратами, может способствовать появлению на них коричневых пятен.

Для раствора для наружного применения. Бактерицидное действие усиливается с повышением температуры. При температуре выше 100 °С препарат частично разлагается.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Суппозитории вагинальные, 16 мг.* В контурной ячейковой упаковке 1 или 5 шт. 1 контурная ячейковая упаковка с 1 суппозиторием и двумя напальчниками, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 5 суппозиториев в пачке из картона.

Раствор для наружного применения, 0,05%. Во флаконах из ПЭ с полимерной насадкой, 10, 50, 70, 100, 150, 200, 250 и 500 мл. 1 фл. в пачке.

Суппозитории вагинальные, 8 мг. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ ламинированной ПЭ 5 шт. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Гиалуронидаза + Азоксимера бромид (Hyaluronidase* + Azoximer)*

Синонимы

Лонгидаза®: лиоф. д/р-ра д/ин., супп. ваг./ректал. *(Петровакс фарм НПО)* 269

Гидроксиэтилкрахмал (Hydroxiethyl starch)

Синонимы

Волювен: р-р д/инф. *(Фрезениус Каби)* 111

Волюлайт: р-р д/инф. *(Фрезениус Каби)* 115

ГОРДОКС® (GORDOX®)

Апротинин* 54

Gedeon Richter (Венгрия)

конц. д/р-ра для в/в введ. 10000 КИЕ/мл, амп. 10 мл, уп. контурн. пластик. (поддоны) 5, кор. картон. 5

Гордокс®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения ..... 1 амп.

активное вещество:

апротинин ..... 100000 КИЕ

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 85 мг; бензиловый спирт — 100 мг; вода для инъекций — до 10 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антипротеазное, антифибринолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, обладающим антифибринолитическими свойствами. Образуя обратимые стехиометрические комплексы — ингибиторы ферментов, — апротинин подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина, плазмина, в результате чего понижает фибринолитическую активность крови.

Апротинин активирует контактную фазу активации свертывания, которая инициирует коагуляцию с одновременной активацией фибринолиза. В условиях использования аппарата искусственного кровообращения (АИК) и активации свертывания, вызванной контактом крови с инородными поверхностями, дополнительное ингибирование плазменного калликреина будет способствовать минимизации нарушений в системах свертывания и фибринолиза.

Апротинин модулирует системную воспалительную реакцию, возникающую при операциях искусственного кровообращения. Системная воспалительная реакция ведет к взаимосвязанной активации систем гемостаза, фибринолиза, активации клеточного и гуморального ответа. Апротинин, ингибируя многочисленные медиаторы (калликреин, плазмин, трипсин), ослабляет воспалительную реакцию, уменьшает фибринолиз и образование тромбина.

Апротинин ингибирует высвобождение воспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Апротинин уменьшает потерю гликопротеинов (ГП Ib, ГП IIb, ГП IIIa) тромбоцитами и препятствует экспрессии провоспалительных адгезивных гликопротеинов (СД IIb) гранулоцитами.

Применение апротинина в хирургии с использованием АИК уменьшает воспалительный ответ, что выражается в уменьшении объема кровопотери и потребности в гемотрансфузии, снижении частоты повторных ревизий средостения для поиска источника кровотечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После в/в введения концентрация апротинина в плазме быстро снижается (из-за распределения в межклеточном пространстве) с начальным $T_{1/2}$ — 0,3–0,7 ч. Конечный $T_{1/2}$ составляет 5–10 ч. Средние интраоперационные C_{ss} препарата в

плазме составляют 175–281 КИЕ/мл у больных, получающих лечение апротинином в/в в ходе операции в следующем режиме: начальная доза — 2 млн КИЕ, 2 млн КИЕ на первичный объем инфузии, 500 000 КИЕ ежечасно в течение всего времени операции в качестве непрерывной в/в инфузии. При использовании половинных доз средние интраоперационные C_{ss} препарата в плазме составляют 110–164 КИЕ/мл.

Сравнение фармакодинамических параметров апротинина у здоровых добровольцев, пациентов с кардиологической патологией при применении АИК и у женщин при операции гистерэктомии показало линейную фармакокинетику препарата при введении доз от 50 тыс. до 2 млн КИЕ. 80% апротинина связывается с белками плазмы, а 20% антифибринолитическую активность осуществляет препарат, находящийся в свободном виде. V_{ss} составляет около 20 л и общий клиренс препарата составляет примерно 40 мл/мин. Апротинин накапливается в почках и в меньшей степени — в хрящевой ткани. Накопление в почках происходит за счет связывания со щеточной каймой эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев и накопления в фаголизосомах этих клеток. Накопление в хрящевой ткани происходит за счет аффинности апротинина, являющегося основанием, к кислым протеогликанам хрящевой ткани. Концентрации апротинина в других органах сравнимы с концентрацией препарата в плазме. Самая низкая концентрация препарата определяется в головном мозге, апротинин практически не проникает в ликвор. Очень ограниченное количество апротинина проникает через плацентарный барьер. Апротинин метаболизируется лизосомальными ферментами в почках до неактивных метаболитов — коротких пептидных цепей и аминокислот. Активный апротинин выявляется в моче в небольшом количестве (менее 5% от введенной дозы). В течение 48 ч 25–40% апротинина определяется в виде неактивных метаболитов в моче.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью фармакокинетика апротинина не изучалась. При исследовании пациентов с нарушением функции почек изменения фармакокинетических параметров апротинина не выявлены, коррекция режима дозирования не требуется.

ПОКАЗАНИЯ. Профилактика интраоперационной кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операций аортокоронарного шунтирования с использованием АИК у взрослых пациентов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к апротинину или любому из вспомогательных веществ;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Исследования по применению препарата Гордокс® у беременных женщин не проводились. Применение во время беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При оценке соотношения польза/риск следует учитывать негативное влияние на плод тяжелых побочных реакций, возможных при применении препарата, таких как анафилактические реакции, остановка сердца, а также терапевтических мер, предпринимаемых для устранения этих реакций. Применение препарата Гордокс® в период лактации не изучено. Препарат является потенциально безопасным при попадании в организм ребенка с грудным молоком, поскольку не обладает биодоступностью при приеме внутрь.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в*, медленно.

Максимальная скорость введения — 5–10 мл/мин. При введении препарата пациент должен находиться в положении лежа на спине. Вводить пре-

парат Гордокс® следует через магистральные вены и не использовать их для введения других препаратов.

В связи с высоким риском развития аллергических/анафилактических реакций всем пациентам за 10 мин до введения основной дозы препарата Гордокс® следует вводить пробную дозу, составляющую 1 мл (10 тыс. КИЕ). При отсутствии отрицательных реакций вводят терапевтическую дозу препарата. Возможно применение блокаторов гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов за 15 мин до введения препарата Гордокс®. В любом случае должны быть обеспечены стандартные неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции.

Взрослые: начальная доза, составляющая 1–2 млн КИЕ, вводится в/в медленно в течение 15–20 мин после начала анестезии и до проведения стернотомии. Следующие 1–2 млн КИЕ добавляют к первичному объему аппарата сердце-легкие. Апротинин следует добавлять к первичному объему в период рециркуляции для обеспечения достаточного разведения препарата и предотвращениявзаимодействияс гепарином.

После окончания болюсного введения устанавливают постоянную инфузию со скоростью введения 250–500 тыс. КИЕ/ч до окончания операции. Общее количество введенного апротинина в течение всего курса не должно превышать 7 млн КИЕ.

Пациенты с нарушением функции почек: не требуется проводить коррекцию режима дозирования.

Дети: препарат противопоказан в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Пациенты пожилого возраста: Изменение режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. У пациентов, получающих апротинин впервые, развитие аллергических или анафилактических реакций маловероятно. При повторном введении частота развития аллергических (анафилактических) реакций может возрастать до 5%, особенно при повторном применении апротинина в течение 6 мес. При повторном применении апротинина более чем через 6 мес риск развития аллергических/анафилактических реакций составляет 0,9%. Риск развития тяжелых аллергических/анафилактических реакций возрастает, если в течение 6 мес апротинин применялся более чем 2 раза. Даже в том случае, если при повторном применении апротинина не наблюдалось симптомов аллергических реакций, последующее применение препарата может привести к развитию тяжелых аллергических реакций или анафилактического шока, в редких случаях с летальным исходом.

Симптомы аллергических/анафилактических реакций

Со стороны ССС: гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Со стороны дыхательной системы: астма (бронхоспазм).

Со стороны кожи: зуд, крапивница, сыпь.

В случае развития реакций гиперчувствительности при применении апротинина следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий — инфузионную терапию, введение адреналина/эпинефрина, кортикостероидов.

Побочные эффекты, наблюдаемые при применении препарата, классифицированы на категории в зависимости от частоты их возникновения: нечасто — ≥0,1% и <1%; редко — ≥0,01% и <0,1%; очень редко — <0,01%.

Со стороны ССС: нечасто — ишемия миокарда, тромбоз/окклюзия коронарных артерий, инфаркт миокарда, перикардиальный выпот, тромбозы; редко — артериальный тромбоз (с возможной манифестацией нарушения функции жизненно важных органов, таких как почки, легкие, голов-

ной мозг); очень редко — тромбоэмболия легочной артерии.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Аллергические, анафилактические, анафилактоидные реакции: — редко; очень редко — анафилактический шок (потенциально опасный для жизни).

Местные реакции: очень редко — реакции в области инъекции/инфузии, тромбофлебиты.

Со стороны крови и системы кроветворения: очень редко — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коагулопатии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат Гордокс® не следует смешивать с другими препаратами.

Препарат Гордокс® совместим с 20% раствором глюкозы, раствором гидроксиэтилированногокрахмала, лактатнымраствором Рингера.

При одновременном применении препарата Гордокс® со стрептокиназой, урокиназой, алтеплазойуменьшаетсяактивностьэтих препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препаратом не сообщалось. Антидота к препарату не существует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При применении апротинина, особенно при повторном применении препарата, возможно развитие аллергических/анафилактических реакций. Поэтому перед применением препарата необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск. За 10 мин до введения основной дозы препарата Гордокс® вводится пробная доза, составляющая 1 мл (10 тыс. КИЕ). За 15 мин до введения терапевтической дозы препарата Гордокс® возможно применение блокаторов гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов. Однако аллергические/анафилактические реакции могут развиться и при введении терапевтической дозы препарата, даже если во время введения пробной дозы побочных реакций не отмечалось. В случае развития реакций гиперчувствительности при применении апротинина следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий, направленных на лечение аллергических/анафилактических реакций.

При проведении операции на грудном отделе аорты с использованием АИК и применением глубокой холодовой кардиоплегии препарат Гордокс® следует применять крайне осторожно на фоне адекватной терапии гепарином. Определение времени активированного свертывания не является стандартизированным тестом для определения коагуляционной способности крови, и применение апротинина может влиять на различные методики проведения теста. Тест измерения степени коагуляции (*activated clotting time — ACT*) подвержен влиянию различных эффектов при разведении и воздействии температуры. *ACT*-тест с каолином не увеличивается в такой степени при наличии апротинина, как *ACT*-тест с целитом. Из-за различия в протоколах рекомендуется принимать минимальные значения *ACT*-теста — 750 с и *ACT*-теста с каолином — 480 с при присутствии апротинина, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии. Стандартная доза гепарина, вводимая до канюляции сердца и количество гепарина, добавляемое к первичному объему в АИК, должна составлять не менее 350 МЕ/кг. Дополнительная доза гепарина определяется массой тела пациента и продолжительностью периода экстракорпорального кровообращения. Метод титрования протамина не подвержен влиянию апротинина. Добавочные дозы гепарина определяются на основании концентрации гепарина, рассчитанной этим методом. Концентрация гепарина во время шунтирования не должна опускаться ниже 2,7 ЕД/мл (0,2 мг/кг) или ниже уровня, определенного до применения апротинина. У пациентов, получавших препарат Гордокс® , нейтрализацию гепарина протамином следует

проводить только после прерывания экстракорпорального кровообращения, на основании фиксированного количества вводимого гепарина или под контролем метода титрования протамина.
Данный препарат содержит бензиловый спирт. Суточная дозировка бензилового спирта не должна превышать 90 мг/кг.
В течение лечебного цикла максимальная дозировка апротинина не может превышать 6 млн КИЕ.
Апротинин не является заменителем гепарина. Препараты для парентерального введения должны проходить визуальный контроль непосредственно перед применением. Не использовать остатки раствора для последующего применения.
Влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с техникой. Данные о каком-либо влиянии препарата Гордокс® на способность управления автомобилем и работу с механизмами отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного введения,* 10000 КИЕ/мл. В бесцветной стеклянной ампуле I гидролитического класса с точкой для разлома, по 10 мл. В пластиковом поддоне по 5 шт. 5 поддонов с ампулами и 2 дополнительных поддона в картонной коробке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГУТТАСИЛ (GUTTASIL)

Натрия пикосульфат* **294**

ПАО «Фармак» (Украина)

СОСТАВ

♣**Капли для приема внутрь. . . . 1 мл**
активное вещество:
натрия пикосульфата моногидрат (в пересчете на натрия пикосульфат) .... 7,5 мг
вспомогательные вещества: сорбитол — 460 мг; натрия метилпарагидроксибензоат — 2 мг; 1М раствор хлористоводородной кислоты — до pH 6–7; вода для инъекций — до 1 мл

капли для приема внутрь 0,75%, фл. ПЭ с дозир. устр. 15, 30 мл, пач. картон. 1
Гуттасил

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Слабительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Контактное слабительное средство триарилметановой группы, активируется в толстом кишечнике под действием бактериальных сульфатаз; вещество, которое освобождается при этом, стимулирует чувствительные нервные окончания слизистой оболочки кишечника, усиливает его моторику. Применение препарата не сопровождается тенезмами и спазмами кишечника.
При курсовом лечении Гуттасил стимулирует рост и метаболическую активность нормальной микрофлоры кишечника.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь достигает толстого кишечника без существенной абсорбции, где под действием бактериальной флоры расщепляется с образованием активной формы — бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метана. Слабительный эффект

развивается через 6–12 ч после приема, выраженность слабительного эффекта не коррелирует с уровнем активного бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метана в плазме крови. Не подвергается печеночно-кишечной рециркуляции.

ПОКАЗАНИЯ. Запоры или случаи, требующие облегчения дефекации (геморрой, проктит, трещины заднего прохода, подготовка к хирургическим вмешательствам, инструментальным и рентгенологическим исследованиям).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к натрия пикосульфату и другим компонентам препарата;
- кишечная непроходимость;
- острые воспалительные заболевания кишечника и острые заболевания органов брюшной полости (в т.ч. острый аппендицит, неспецифический язвенный колит, перитонит);
- острая абдоминальная боль, сопровождающаяся тошнотой и рвотой, которая может указывать на острые воспалительные заболевания, тяжелая дегидратация;
- беременность (I триместр);
- период лактации.

С осторожностью: пациенты пожилого возраста, гипокалиемия, повышенное содержание магния в крови, пациенты с астенией, II–III триместры беременности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность применения во время беременности и в период лактации не изучена. В I триместре беременности препарат противопоказан. Во II–III триместрах беременности применение препарата возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Натрия пикосульфат не выделяется с грудным молоком, но при необходимости применения препарата Гуттасил в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* на ночь (для того, чтобы стул был на следующее утро).

Препарат дозируется дозатором производителя. Взрослым и детям старше 10 лет — 13–27 капель (5–10 мг); детям от 4 до 10 лет — 7–13 капель (2,5–5 мг). Детям моложе 4 лет рекомендуется дозирование из расчета 250 мкг/кг (2 капли/3 кг). Детям препарат можно добавлять в еду. У детей бывает эффективным однократный прием препарата. При необходимости курс лечения у ребенка может быть продлен, но предпочтительно ограничить его тремя днями.

Для устранения запоров у онкологических больных, получающих большие дозы опиоидов, применяют по назначению врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При кратковременном приеме препарата побочные эффекты наблюдаются редко.

При длительном применении препарата в значительно повышенных дозах возможны нарушения, перечисленные ниже.

Со стороны кожи: кожная сыпь, крапивница, зуд.

Со стороны водно-электролитного баланса: потеря калия, натрия и других электролитов, возможно развитие дегидратации.

Со стороны пищеварительной системы: диспептические явления, рвота, тошнота, спазмы и боль в животе, диарея, метеоризм, болевые ощущения в области желудка и области ануса, усиление моторики кишечника, которые проходят при уменьшении дозы препарата.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, ангионевротический отек.

Со стороны ЦНС: головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, судороги.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Электролитный дисбаланс может привести к снижению толерантности к сердечным гликозидам. Диуретики или ГКС могут усиливать выраженность гипокалие-

мии, вызванной применением Гуттасила в высоких дозах. Одновременное лечение антибиотиками может снизить слабительный эффект препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* высокие дозы Гуттасила могут вызвать жидкие испражнения, спазмы (колики) в животе и клинически значимые нарушения водно-электролитного баланса (гипокалиемия, потеря других электролитов и жидкости), ишемию слизистой оболочки толстого кишечника. Длительная передозировка приводит к развитию хронической диареи и боли в животе, гипокалиемии, вторичного гиперальдостеронизма, возможно поражение почек и развитие нефролитиаза, метаболического алкалоза, гипокалиемии и мышечной слабости как результата гипокалиемии.

Лечение: промывание желудка, назначение энтеросорбентов (активированный уголь), симптоматическое лечение (проведение коррекции водно-электролитного баланса, назначение спазмолитиков).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Как и другие слабительные средства, Гуттасил не следует принимать ежедневно длительное время. При необходимости ежедневного приема слабительных средств следует выяснить причину запоров. Длительное применение слабительных средств может привести к электролитному дисбалансу и гипокалиемии, а также стать причиной привыкания и запоров вследствие эффекта рикошета.

Гуттасил эффективен в устранении запоров у онкологических больных, получающих большие дозы опиоидов.

Препарат содержит сорбит, поэтому пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы принимать его не рекомендуется.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. В терапевтических дозах препарат не влияет на способность управлять автотранспортными средствами и работать с другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капли для приема внутрь*, 7,5 мг/мл. По 15 мл или 30 мл во флаконах ПЭ с дозаторами, укупоренных крышками с пломбами (контроль первого вскрытия).

Каждый флакон помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ДЕКСАЛГИН® (DEXALGIN)

Декскетопрофен* *149*

Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)

Д

р-р для в/в и в/м введ. 25 мг/мл, амп. темн. стекл. 2 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Дексалгин®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . 1 амп.

активное вещество: декскетопрофена трометамол . . . . . 73,8 мг (соответствует 50 мг декскетопрофена)

вспомогательные вещества: этанол 96% — 200 мг; натрия хлорид — 8 мг; натрия гидроксид — до pH 7,4; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор с характерным запахом спирта.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Декскетопрофена трометамол — действующее вещество препарата Дексалгин® — НПВС, оказывающее анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Механизм действия связан с ингибированием синтеза ПГ на уровне ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Анальгезирующее действие наступает через 30 мин после парентерального введения. Продолжительность анальгезирующего эффекта после введения в дозе 50 мг составляет 4–8 ч.

При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофена трометамол значительно (до 30–45%) снижает потребность в опиоидах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* C_{max} после в/м введения декскетопрофена трометамола достигается в среднем через 20 мин (10–45 мин). AUC после однократного введения в дозе 25–50 мг пропорциональна дозе, как при в/м, так и при в/в введении. Соответствующие фармакокинетические параметры сходны после однократного и повторного в/м или в/в введения, что указывает на отсутствие кумуляции препарата.

Распределение. Для декскетопрофена трометамола характерен высокий уровень связывания с белками плазмы (99%). Среднее значение V_d составляет менее 0,25 л/кг, время полураспределения составляет около 0,35 ч.

Выведение. Главным путем выведения декскетопрофена является конъюгация его с глюкуроновой кислотой с последующим выделением через почки. $T_{1/2}$ декскетопрофена трометамола составляет около 1–2,7 ч. У лиц пожилого возраста наблюдается удлинение $T_{1/2}$ (как после однократного, так и после повторного в/м или в/в введения), в среднем до 48%, и снижение общего клиренса препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные, посттравматические боли, боль при метастазах в кости, почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВС, или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т.ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия;
- желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит);
- тяжелые нарушения функции печени (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелые нарушения функции почек (Cl креатинина <50 мл/мин);
- бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелая сердечная недостаточность;
- лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании;
- геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции;
- детский возраст.

Дексалгин® противопоказан для невраксиального (эпидурального или подоболочечного, внутриоболочечного) введения из-за входящего в состав препарата этанола.

С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кроветворения; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; одновременная терапия другими лекарственными препаратами (см. «Взаимодействие»); предрасположенность к гиповолемии; ишемическая болезнь сердца; пожилой возраст (старше 65 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Дексалгин® при беременности и в период лактации противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в, в/м.*

Рекомендуемая доза для взрослых: 50 мг каждые 8–12 ч. При необходимости возможно повторное введение препарата с интервалом 6 ч. Суточная доза составляет 150 мг.

У пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции печени и/или почек терапию препаратом Дексалгин® следует начинать с более низких доз; суточная доза составляет 50 мг.

Дексалгин® предназначен для краткосрочного (не более 2 дней) применения в период острого болевого синдрома. В дальнейшем возможен перевод пациента на пероральные анальгетики.

Техника проведения в/м инъекции. Содержимое 1 амп. (2 мл) медленно вводят глубоко в/м.

Техника проведения в/в инъекции. При необходимости содержимое 1 амп. (2 мл) препарата Дексалгин® можно ввести путем медленной в/в инъекции продолжительностью не менее 15 с.

Техника проведения в/в инфузии. Содержимое 1 амп. (2 мл) разводят в 30–100 мл физиологического раствора, раствора глюкозы или раствора Рингера (лактат). Раствор следует готовить в асептических условиях и всегда защищать от воздействия дневного света. Разбавленный раствор (должен быть прозрачным) вводят путем медленной в/в инфузии продолжительностью 10–30 мин.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможные побочные эффекты при применении декскетопрофена трометамола, как и при применении других препаратов декскетопрофена, приведены ниже по нисходящей частоте возникновения: часто (1–10% пациентов); нечасто (0,1–1% пациентов); редко (0,01–0,1% пациентов); очень редко (менее 0,01% пациентов), включая отдельные сообщения.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: редко — анемия; очень редко — нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: нечасто — головная боль, головокружение, бессонница, сонливость; редко — парестезия.

Со стороны органов чувств: нечасто — нечеткость зрения; редко — шум в ушах.

Со стороны ССС: нечасто — артериальная гипотензия, чувство жара, гиперемия кожных покровов; редко — экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипертензия, периферический отек, поверхностный тромбофлебит.

Со стороны дыхательной системы: редко — брадипноэ; очень редко — бронхоспазм, диспноэ.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота; нечасто — абдоминальная боль, диспепсия, диарея, запор, гематемезис, сухость во рту; редко — эрозивно-язвенные поражения органов ЖКТ, включая кровотечения и перфорации, анорексия; очень редко — поражение поджелудочной железы.

Со стороны печени и желчного пузыря: редко — повышение активности печеночных ферментов, желтуха; очень редко — поражение печени.

Со стороны мочевыделительной системы: редко — полиурия, почечная колика; очень редко — нефрит или нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы: редко — нарушение менструального цикла (у женщин), нарушение функции предстательной железы (у мужчин).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — мышечный спазм, затруднение движений в суставах.
Со стороны кожных покровов: нечасто — дерматит, сыпь, потливость; редко — крапивница, угревая сыпь; очень редко — тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла), ангионевротический отек, аллергический дерматит, фотосенсибилизация.
Со стороны обмена веществ: редко — гипергликемия, гипогликемия, гипертриглицеридемия.
Со стороны лабораторных показателей: редко — кетонурия, протеинурия.
Местная и общая реакции: часто — боль в месте инъекции; нечасто — воспалительная реакция, гематома, геморрагии в месте инъекции, чувство жара, озноб, утомление; редко — боль в спине, обморок, лихорадка; очень редко — анафилактический шок, отек лица.
Прочие нарушения: асептический менингит, возникающий преимущественно у пациентов с системной красной волчанкой или смешанными заболеваниями соединительной ткани, гематологические нарушения (пурпура, апластическая и гемолитическая анемии); редко — агранулоцитоз и гипоплазия костного мозга.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Дексалгин® нельзя смешивать в одном шприце с раствором допамина, прометазина, пентазоцина, петидина или гидроксизина (образуется осадок).
Дексалгин® можно смешивать в одном шприце с раствором гепарина, лидокаина, морфина и теофиллина.
Дексалгин®, разбавленный раствор для инфузий, нельзя смешивать с прометазином или пентазоцином.
Дексалгин®, разбавленный раствор для инфузий, совместим со следующими растворами для инъекций: дофамина, гепарина, гидроксизина, лидокаина, морфина, петидина и теофиллина.
При хранении разбавленных растворов для инфузий препарата Дексалгин® в пластиковых контейнерах или при использовании инфузионных систем, изготовленных из этилвинилацетата, целлюлозы пропионата, ПЭНП или ПВХ, абсорбции действующего вещества перечисленными материалами не происходит.
Нижеследующие взаимодействия характерны для всех НПВС.
Нежелательные комбинации
С другими НПВС, включая салицилаты в высоких дозах (более 3 г/сут): одновременное назначение нескольких НПВС вследствие синергического эффекта повышает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений и язв.
С пероральными антикоагулянтами, гепарином, в дозах, превышающих профилактические, и тиклопидином: повышение риска возникновения кровотечений в связи с ингибированием агрегации тромбоцитов и поражением слизистой оболочки ЖКТ.
С препаратами лития: НПВС повышают уровень лития в крови, вплоть до токсического, в связи с чем данный показатель необходимо контролировать при назначении, изменении дозы и после отмены НПВС.
С метотрексатом в высоких дозах (15 мг/нед и более): повышение гематологической токсичности метотрексата в связи со снижением его почечного клиренса на фоне терапии НПВС.
С гидантоинами и сульфаниламидными препаратами: риск увеличения токсического действия этих препаратов.
Комбинации, требующие осторожности
С диуретиками, ингибиторами АПФ: терапия НПВС связана с риском развития острой почечной недостаточности у обезвоженных пациентов (снижение гломерулярной фильтрации, обусловленное сниженным синтезом ПГ). НПВС могут уменьшать гипотензивный эффект некоторых препаратов. При одновременном назначении с диуретиками необходимо убедиться в том, что водный баланс пациента адекватен,

и провести контроль функции почек перед назначением НПВС.

С метотрексатом в низких дозах (менее 15 мг/нед): повышение гематологической токсичности метотрексата в связи со снижением его почечного клиренса на фоне терапии НПВС. Необходимо проводить еженедельный подсчет клеток крови в первые недели одновременной терапии. При наличии нарушения функции почек даже в легкой степени, а также у лиц пожилого возраста необходимо тщательное медицинское наблюдение.

С пентоксифиллином: повышение риска развития кровотечений. Необходим интенсивный клинический мониторинг и частая проверка времени кровотечения (времени свертываемости крови).

С зидовудином: риск повышения токсического действия на эритроциты, обусловленного воздействием на ретикулоциты, с развитием тяжелой анемии через неделю после назначения НПВС. Необходимо провести подсчет всех клеток крови и ретикулоцитов через 1–2 нед после начала терапии НПВС.

С сульфаниламидными препаратами: НПВС могут усиливать гипогликемическое действие сульфонилмочевины вследствие вытеснения ее из мест связывания с белками плазмы.

С препаратами низкомолекулярного гепарина: повышение риска развития кровотечений.

Комбинации, которые необходимо принимать во внимание

С β-адреноблокаторами: НПВС могут уменьшать гипотензивный эффект β-адреноблокаторов, что обусловлено ингибированием синтеза ПГ.

С циклоспорином и такролимусом: НПВС могут увеличивать нефротоксичность, что опосредовано действием ренальных ПГ. Во время проведения одновременной терапии необходимо контролировать функцию почек.

С тромболитиками: повышенный риск развития кровотечений.

С пробенецидом: концентрации НПВС в плазме могут повышаться, что может быть обусловлено ингибирующим эффектом на почечную тубулярную секрецию и/или конъюгацию с глюкуроновой кислотой, что требует коррекции дозы НПВС.

С сердечными гликозидами: НПВС могут приводить к повышению концентрации гликозидов в плазме.

С мифепристоном: в связи с теоретическим риском изменения эффективности мифепристона под влиянием ингибиторов синтеза ПГ НПВС не следует назначать ранее чем через 8–12 сут после отмены мифепристона.

С ципрофлоксацином: данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, указывают на высокий риск развития конвульсий при назначении НПВС на фоне терапии ципрофлоксацином в высоких дозах.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, анорексия, абдоминальная боль, головная боль, головокружение, дезориентация, бессонница.

Лечение: симптоматическая терапия; при необходимости — промывание желудка, диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с нарушениями со стороны ЖКТ или желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе необходим постоянный контроль. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения или язвы терапию препаратом Дексалгин® следует отменить.

Так как все НПВС могут ингибировать агрегацию тромбоцитов и увеличивать время кровотечения вследствие замедления синтеза ПГ, в контролируемых клинических исследованиях было изучено одновременное назначение декскетопрофена трометамола и препаратов низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах в послеоперационном периоде. Никакого воздействия на параметры коагуляции не наблюдалось. Тем не менее, при одновременном назначе-

нии препарата Дексалгин® с другими препаратами, влияющими на свертываемость крови, необходим тщательный медицинский контроль.

Как и другие НПВС, Дексалгин® может приводить к повышению уровня креатинина и азота в плазме крови. Как и другие ингибиторы синтеза ПГ, Дексалгин® может оказывать побочное действие на мочевыделительную систему, что может привести к развитию гломерулонефрита, интерстициального нефрита, папиллярного некроза, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности.

Как и в случае применения других НПВС, на фоне терапии препаратом Дексалгин® может наблюдаться небольшое преходящее повышение некоторых печеночных показателей, а также значительное повышение уровня АСТ и АЛТ в сыворотке крови. При этом контроль печеночной и почечной функций необходим у лиц пожилого возраста. В случае значительного повышения соответствующих показателей Дексалгин® следует отменить.

Как и другие НПВС, декскетопрофена трометамол может маскировать симптомы инфекционных заболеваний. В случае обнаружения признаков бактериальной инфекции или ухудшения самочувствия на фоне терапии препаратом Дексалгин® пациенту необходимо сразу обратиться к врачу.

В каждой ампуле препарата Дексалгин® содержится 200 мг этанола.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. В связи с возможным головокружением и сонливостью в период приема препарата Дексалгин® способность к концентрации внимания и быстрота психомоторных реакций у пациентов могут снижаться.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного внутримышечного и введения, 25 мг/мл.* По 2 мл препарата в ампулах темного стекла (тип I) с белой точкой в верхней части ампулы. По 5 амп. в упаковке контурной пластиковой (поддон) в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДЕКСАЛГИН® 25 (DEXALGIN 25)

Декскетопрофен* *149*

Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)

табл. п.п.о. 25 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Дексалгин® 25

СОСТАВ

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

активное вещество:
декскетопрофена трометамол . . . . . 36,9 мг
(соответствует 25 мг декскетопрофена)

вспомогательные вещества: МКЦ — 141,2 мг; крахмал кукурузный — 49,6 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 27,1 мг; глицерил пальмитостеарат — 5,2 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 1,34 мг; титана диоксид (Е171) — 0,36 мг; макрогол 6000 — 0,6 мг; пропиленгликоль — 0,42 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах таблетки.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Декскетопрофена трометамол — действующее вещество препарата Дексалгин® 25 — НПВС, оказывающее анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Механизм действия связан с ингибированием синтеза ПГ на уровне ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Анальгезирующий эффект наступает через 30 мин после перорального приема, продолжительность терапевтического действия достигает 4–6 ч.

При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофена трометамол значительно (до 30–45 %) снижает потребность в опиоидах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* C_{max} после перорального приема декскетопрофена трометамола достигается в среднем через 30 мин (15–60 мин). Одновременный прием пищи замедляет всасывание препарата. AUC после однократного и повторного приемов сходны, что указывает на отсутствие кумуляции препарата.

Распределение. Для декскетопрофена трометамола характерен высокий уровень связывания с белками плазмы крови (99%). Среднее значение V_d составляет менее 0,25 л/кг, период полураспределения составляет около 0,35 ч.

Выведение. Главным путем выведения декскетопрофена является конъюгация его с глюкуроновой кислотой с последующим выведением почками. $T_{1/2}$ декскетопрофена трометамола составляет 1,65 ч. У лиц пожилого возраста наблюдается удлинение $T_{1/2}$, в среднем до 48%, и снижение общего клиренса препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные, посттравматические боли, боль при метастазах в кости, почечной колике, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, остеоартроз, остеохондроз).

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент применения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВС, или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т.ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- тяжелые нарушения функции печени (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- умеренные или тяжелые нарушения функции почек (Cl креатинина <50 мл/мин);
- 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 сердечная недостаточность;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции;

• возраст до 18 лет (данных по эффективности и безопасности препарата нет).

С осторожностью: аллергические реакции в анамнезе; нарушение системы свертывания крови; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; одновременная терапия другими лекарственными препаратами (см. «Взаимодействие»); состояние выраженной гиповолемии; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет, гиперлипидемия; заболевания периферических артерий; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ; длительное применение НПВС; алкоголизм, злостное курение; пожилой возраст (старше 65 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Дексалгин® 25 при беременности и в период лактации противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды.

В зависимости от интенсивности болевого синдрома рекомендуемая доза для взрослых составляет 12,5 мг (1/2 табл.) каждые 4–6 ч или 25 мг (1 табл.) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза — 75 мг.

У пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции печени и/или почек терапию препаратом Дексалгин® 25 следует начинать с более низких доз. Максимальная суточная доза составляет 50 мг.

Дексалгин® 25 не предусмотрен для длительной терапии, курс лечения препаратом не должен превышать 3–5 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможные побочные эффекты при применении препарата Дексалгин® 25, как и при применении других препаратов дексketопрофена, приведены ниже по убыванию частоты возникновения: часто (1–10% пациентов); нечасто (0,1–1% пациентов); редко (0,01–0,1% пациентов); очень редко (менее 0,01% пациентов), включая отдельные сообщения.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко — нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: нечасто — головная боль, головокружение, бессонница, сонливость; редко — парестезии.

Со стороны органов чувств: редко — шум в ушах; очень редко — нечеткое зрение.

Со стороны ССС: нечасто — чувство жара, гиперемия кожных покровов; редко — экстрасистолия, повышение АД; очень редко — тахикардия, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: редко — брадипноэ; очень редко — бронхоспазм, одышка.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, диарея; нечасто — запор, сухость во рту, метеоризм; редко — эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, кровотечение из язвы или ее перфорация, анорексия; очень редко — поражение поджелудочной железы.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — повышение активности печеночных ферментов (в т.ч. АСТ и АЛТ), желтуха; очень редко — поражение печени.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко — полиурия; очень редко — нефрит или нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы: редко — нарушение менструального цикла (у женщин), преходящие нарушения функции предстательной железы при длительном применении (у мужчин).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — боль в спине, мышечный спазм, затруднение движений в суставах.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — дерматит, сыпь; редко — крапивница, угревая сыпь, потливость; очень редко — тяжелые

кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла), ангионевротический отек, аллергический дерматит, фотосенсибилизация.
Со стороны обмена веществ: редко — гипергликемия, гипогликемия, гипертриглицеридемия.
Со стороны лабораторных данных: редко — кетонурия, протеинурия.
Со стороны общего статуса: нечасто — лихорадка, утомляемость; очень редко — анафилактический шок, отек лица.
Прочие нарушения: нечасто — асептический менингит, возникающий преимущественно у пациентов с системной красной волчанкой или смешанными заболеваниями соединительной ткани, гематологические нарушения (пурпура, апластическая и гемолитическая анемии); редко — агранулоцитоз и гипоплазия костного мозга.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нижеследующие взаимодействия характерны для всех НПВС.
Нежелательные комбинации
С другими НПВС, включая салицилаты в высоких дозах (более 3 г/сут): одновременное применение нескольких НПВС вследствие синергического эффекта повышает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений и язв.
С пероральными антикоагулянтами, гепарином, в дозах, превышающих профилактические, и тиклопидином: повышение риска возникновения кровотечений в связи с ингибированием агрегации тромбоцитов и поражением слизистой оболочки ЖКТ.
С препаратами лития: НПВС повышают концентрацию лития в крови, вплоть до токсического, в связи с чем данный показатель необходимо контролировать при применении, изменении дозы и после отмены НПВС.
С метотрексатом в высоких дозах (15 мг/нед и более): повышение гематологической токсичности метотрексата в связи со снижением его почечного клиренса на фоне терапии НПВС.
С гидантоинами и сульфонамидами: риск усиления токсического действия этих препаратов.
Комбинации, требующие осторожности
С диуретиками, ингибиторами АПФ: терапия НПВС связана с риском развития острой почечной недостаточности у обезвоженных пациентов (снижение клубочковой фильтрации, обусловленное сниженным синтезом ПГ). НПВС могут уменьшать антигипертензивный эффект некоторых препаратов.
С метотрексатом в низких дозах (менее 15 мг/нед): повышение гематологической токсичности метотрексата в связи со снижением его почечного клиренса на фоне терапии НПВС. Необходимо проводить еженедельный подсчет клеток крови в первые недели одновременной терапии. При наличии нарушения функции почек даже в легкой степени, а также у лиц пожилого возраста необходимо тщательное медицинское наблюдение.
С ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, сертралин), пероральными глюкокортикоидами: повышение риска развития ЖКТ-кровотечений.
С пентоксифиллином: повышение риска развития кровотечений. Необходим интенсивный клинический мониторинг и частая проверка времени кровотечения (времени свертываемости крови).
С зидовудином: риск усиления токсического действия на эритроциты, обусловленного воздействием на ретикулоциты, с развитием тяжелой анемии через неделю после назначения НПВС. Необходимо провести общий анализ крови с подсчетом количества ретикулоцитов через 1–2 нед после начала терапии НПВС.
С производными сульфонилмочевины: НПВС могут усиливать гипогликемическое действие сульфонилмочевины вследствие вытеснения ее из мест связывания с белками плазмы крови.

С препаратами низкомолекулярного гепарина: повышение риска развития кровотечений.

Комбинации, которые необходимо принимать во внимание

С β-адреноблокаторами: НПВС могут уменьшать гипотензивный эффект β-адреноблокаторов, что обусловлено ингибированием синтеза ПГ.

С циклоспорином и такролимусом: НПВС могут увеличивать нефротоксичность, что опосредовано действием ренальных ПГ. Во время проведения одновременной терапии необходимо контролировать функцию почек.

С тромболитиками: повышенный риск развития кровотечений.

С пробенецидом: концентрации НПВС в плазме крови могут повышаться, что может быть обусловлено ингибирующим эффектом пробенецида на почечную тубулярную секрецию и/или конъюгацию с глюкуроновой кислотой, что требует коррекции дозы НПВС.

С сердечными гликозидами: НПВС могут приводить к повышению концентрации гликозидов в плазме крови.

С мифепристоном: в связи с теоретическим риском изменения эффективности мифепристона под влиянием ингибиторов синтеза ПГ НПВС не следует назначать ранее чем через 8–12 сут после отмены мифепристона.

С хинолонами: данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, указывают на высокий риск развития судорог при применении НПВС на фоне терапии хинолонами в высоких дозах.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, анорексия, абдоминальная боль, головная боль, головокружение, дезориентация, бессонница.

Лечение: симптоматическая терапия, при необходимости — промывание желудка, гемодиализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. За пациентами с нарушениями со стороны ЖКТ или желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе необходимо тщательное наблюдение. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения или язвы терапию препаратом Дексалгин® 25 следует отменить.

Клинически доказано, что одновременное применение декскетопрофена и препаратов низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах в послеоперационном периоде не изменяет показатели свертываемости. Тем не менее, при одновременном применении препарата Дексалгин® 25 с другими препаратами, влияющими на свертываемость крови, необходим тщательный медицинский контроль системы свертываемости крови.

Как и другие НПВС, Дексалгин® 25 может приводить к повышению концентрации креатинина и азота в плазме крови. Как и другие ингибиторы синтеза ПГ, Дексалгин® 25 может оказывать побочное действие на мочевыделительную систему, что может привести к развитию гломерулонефрита, интерстициального нефрита, папиллярного некроза, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности.

Как и в случае применения других НПВС, на фоне терапии препаратом Дексалгин® 25 может наблюдаться небольшое преходящее повышение некоторых печеночных показателей, а также значительное повышение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови. При этом контроль функции печени и почек необходим у лиц пожилого возраста. В случае значительного повышения соответствующих показателей Дексалгин® 25 следует отменить.

Как и другие НПВС, декскетопрофен может маскировать симптомы инфекционных заболеваний. В случае обнаружения признаков инфекции или ухудшения самочувствия на фоне терапии препаратом Дексалгин® 25 пациенту необходимо сразу обратиться к врачу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению меха-

низмами. В связи с возможным головокружением и сонливостью в период приема препарата Дексалгин® 25 способность к концентрации внимания и быстрота психомоторных реакций у пациентов могут снижаться в первый час после приема препарата. Поэтому в период лечения препаратом Дексалгин® 25 следует 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, 25 мг.* По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке (белая непрозрачная ПВХ-пленка/фольга алюминиевая). По 1 блистеру в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Декскетопрофен (Dexketoprofen*)*

Синонимы

Дексалгин®: р-р для в/в и в/м введ. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 139

Дексалгин® 25: табл. п.п.о. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 144

Декспантенол (Dexpanthenol*)*

Синонимы

Бепантен®: мазь д/наружн. прим. *(Bayer Consumer Care AG)* 73

Декспантенол + Хлоргексидин* (Dexpanthenol* + Chlorhexidine*)*

Синонимы

Бепантен® плюс: крем д/наружн. прим. *(Bayer Consumer Care AG)* 74

ЗАЛДИАР (ZALDIAR)

Парацетамол* + Трамадол* **320**

STADA CIS (Россия)

табл. п.о., бл. 10, пач. картон. 2
Залдиар

СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . 1 табл.

активные вещества:
трамадола гидрохлорид . . . 37,5 мг
парацетамол. . . . . 325 мг

вспомогательные вещества: МКЦ; крахмал прежелатинизированный; крахмал натрия гликолят; крахмал кукурузный; вода очищенная; магния стеарат

оболочка: Opadry® светло-желтый (YS-1-6382-G) (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400 (макрогол), краситель железа оксид желтый, полисорбат); воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* светло-желтые, продолговатой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, на изломе почти белого цвета. На таблетке гравировка: на одной стороне — «Т 5», на другой — логотип компании «Грюненталь».

З

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Болеутоляющее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Залдиар является комбинированным лекарственным препаратом, содержащим трамадол и парацетамол.

Трамадол — опиоидный синтетический анальгетик, обладает болеутоляющим действием, является агонистом опиатных рецепторов. Обладает центральным действием и действием на спинной мозг (способствует открытию K^+ и Ca^{2+} каналов, вызывает гиперполяризацию мембран и тормозит проведение болевых импульсов), усиливает действие седативных средств. Активирует опиатные рецепторы (мю-, дельта-, каппа-) на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы в головном мозге и ЖКТ.

Парацетамол — обладает обезболивающим и жаропонижающим действием. Блокирует циклооксигеназу в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции. Не вызывает раздражение слизистой желудка и кишечника, не оказывает влияния на водно-солевой обмен, поскольку не воздействует на синтез ПГ в периферических тканях. Благодаря парацетамолу наступает быстрое обезболивание, в то время как трамадол обеспечивает пролонгированный эффект. Синергизм анальгетического действия двух активных веществ снижает риск возникновения побочных эффектов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь препарат быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Всасывание трамадола происходит медленнее, чем парацетамола. Трамадол метаболизируется в печени путем N- и О-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Выявлено 11 метаболитов, из которых моно-О-десметилтрамадол (M_1) обладает фармакологической активностью. Среднее $T_{1/2}$ для метаболита трамадола составляет 4,7–5,1 ч, для парацетамола — 2–3 ч. C_{max} в плазме крови парацетамола достигается в течение 1 ч и не изменяется при совместном применении с трамадолом. Биодоступность трамадола составляет примерно 75%, при повторном применении увеличивается до 90%. Связывание с белками плазмы — около 20%, V_d — около 0,9 л/кг. Относительно небольшая часть (до 20%) парацетамола связывается с белками плазмы. Трамадол (около 30%) и его метаболиты (около 60%) выводятся из организма преимущественно через почки. Парацетамол преимущественно метаболизируется в печени. Парацетамол и его конъюгаты выделяются почками.

ПОКАЗАНИЯ

- болевой синдром (средней и сильной интенсивности различной этиологии, в т.ч. воспалительного, травматического, сосудистого происхождения);
- обезболивание при проведении болезненных диагностических или терапевтических мероприятий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам препарата;
- острая интоксикация алкоголем или препаратами, угнетающими ЦНС, снотворными, наркотическими анальгетиками и психотропными препаратами;
- одновременное применение ингибиторов МАО (и 2 нед после их отмены);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (Cl креатинина менее 10 мл/мин);
- эпилепсия, не контролируемая лечением;
- синдром отмены наркотиков;
- детский возраст (до 14 лет).

С осторожностью: пациенты в состоянии шока, черепно-мозговая травма, внутричерепная гипертензия, склонность к судорожному синдрому (пациенты, больные эпилепсией, контролируемой терапевтически — только по жизненным показаниям), спутанность сознания неизвестной этиологии, наруше-

ние респираторной функции, одновременное применение психотропных и других болеутоляющих средств центрального действия, средств местной анестезии, заболевания желчевыводящих путей; доброкачественные гипербилирубинемии, вирусный гепатит, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, алкогольное поражение печени, алкоголизм, наркомания, на фоне болей в брюшной полости неясного генеза (острый живот), пожилой возраст (старше 75 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не следует применять во время беременности и в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*. Залдиар применяется под наблюдением врача, режим дозирования и продолжительность лечения подбираются индивидуально, в зависимости от выраженности болевого синдрома и чувствительности больного. Не следует назначать препарат свыше срока, оправданного с терапевтической точки зрения.

Для взрослых и детей старше 14 лет рекомендованная начальная разовая доза составляет 1–2 табл., интервал между приемами препарата — не менее 6 ч. Применяют вне зависимости от приема пищи, проглатывают целиком (нельзя разламывать или жевать), запивая жидкостью. Максимальная суточная доза — 8 табл. (300 мг трамадола и 2,6 г парацетамола).

Если пациент забыл принять очередную таблетку, то следующая принимается, как рекомендовано врачом. Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить пропущенный прием препарата!

У пожилых пациентов (в возрасте 75 лет и более) могут быть использованы обычные дозы. Однако в связи с возможностью замедленного выведения, интервал между приемами препарата может быть увеличен.

У пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина от 10 до 30 мл/мин). Прием препарата должен проводиться при соблюдении 12-часовых интервалов между приемами. Так как трамадол очень медленно выводится при проведении гемодиализа или гемофильтрации, постдиализное применение для поддержания анальгезирующего действия обычно не требуется.

У больных с тяжелым нарушением функции печени препарат не применяют. При умеренном нарушении функции печени следует увеличивать интервал между приемами препарата. Риск, связанный с передозировкой парацетамола, выше у больных с болезнью печени алкогольной этиологии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* крапивница, зуд, отек Квинке, экзантема, буллезная сыпь.

Со стороны нервной системы: потливость, головокружение, головная боль, слабость, повышенная утомляемость, заторможенность, парадоксальная стимуляция ЦНС (нервозность, ажитация, тревожность, тремор, спазмы мышц, эйфория, эмоциональная лабильность, галлюцинации), сонливость, нарушение сна, спутанность сознания, нарушение координации движения, судороги центрального генеза (при одновременном назначении антипсихотических средств), депрессия, амнезия, нарушение когнитивной функции, парестезии, неустойчивость походки.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, метеоризм, абдоминальные боли, запор, диарея, затруднение при глотании; повышение активности печеночных ферментов, как правило, без развития желтухи.

Со стороны ССС: тахикардия, ортостатическая гипотензия, синкопе, коллапс.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия, вплоть до гипогликемической комы.

Со стороны мочевыделительной системы: затруднение мочеиспускания, дизурия, задержка мочи. При длительном приеме в дозах, значительно превышающих рекомендованные, — нефротоксичность (интерстициальный нефрит,папиллярный некроз).

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, вкуса.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ.

Со стороны кожных покровов: мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны органов кроветворения: сульфгемоглобинемия. При длительном приеме в дозах, значительно превышающих рекомендованные, — апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз.

Прочие: нарушение менструального цикла.

При длительном применении — развитие лекарственной зависимости. При резкой отмене — синдром отмены.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Совместное применение с опиоидными агонистами-антагонистами (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) не рекомендуется, т.к. анальгетический эффект снижается в результате конкурирующего действия на рецепторы и возникает риск синдрома отмены. При терапии препаратом совместно с другими ЛС, которые оказывают угнетающее влияние на ЦНС (например снотворные средства или транквилизаторы), а также при одновременном приеме алкоголя побочные эффекты, характерные для трамадола, могут быть более выражены.

Индукторы микросомального окисления (в т.ч. карбамазепин, фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) уменьшают анальгетический эффект и его длительность. Налоксон активирует дыхание, устраняя анальгезию.

Длительное использование барбитуратов снижает эффективность парацетамола. Этанол способствует развитию острого панкреатита.

Длительное совместное использование парацетамола и других нестероидных противовоспалительных препаратов повышает риск развития анальгетической нефропатии и почечного папиллярного некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности. Одновременное длительное назначение парацетамола в высоких дозах и салицилатов повышает риск развития рака почки или мочевого пузыря.

Дифлунизал повышает концентрацию в плазме крови парацетамола на 50% — риск развития гепатоксичности.

Сопутствующее применение со средствами, понижающими эпилептический порог, например селективными ингибиторами захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами, нейролептиками, может увеличить опасность возникновения судорог. Препараты, ингибирующие CYP3A4, такие как кетоконазол и эритромицин, могут замедлять метаболизм трамадола (N-деметилирование) и активного О-деметилированного метаболита.

Хинидин повышает концентрацию в плазме крови трамадола и снижает концентрацию M_1-метаболита за счет конкурентного ингибирования изоэнзима CYP2D6.

Ингибиторы микросомального окисления (циметидин) снижают риск гепатотоксического действия.

Скорость всасывания парацетамола может быть увеличена при приеме метоклопрамида или домперидона и снижена колестирамином.

Препарат при приеме в течение длительного времени усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (варфарин и другие кумарины), что увеличивает риск кровотечений.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В случае острой передозировки препарата Залдиар, симптомы могут включать призна-

ки и симптомы передозировки трамадола и/или парацетамола.

Симптомы передозировки трамадола: миоз, рвота, коллапс, кома, судороги, депрессия дыхательного центра, апноэ.

Симптомы передозировки парацетамола: (острая передозировка развивается через 6–14 ч после приема парацетамола, хроническая — через 2–4 сут в случае превышения дозы).

Симптомы острой передозировки: диарея, снижение аппетита.

Симптомы хронической передозировки: отек мозга, гипокоагуляция, развитие ДВС-синдрома, гипогликемия, метаболический ацидоз, аритмия, коллапс; редко нарушение функции печени развивается молниеносно и может осложняться почечной недостаточностью (почечный тубулярный некроз).

Лечение. Применяются обычные меры экстренной помощи. Рекомендуется промывание желудка и прием энтеросорбентов (активированный уголь, полифепан), поддержание функций ССС, обеспечение проходимости дыхательных путей. Для обратимости угнетения дыхания, как синдрома передозировки трамадола, применяется налоксон. Судороги, появляющиеся при токсических дозировках, могут быть устранены диазепамом. Трамадол минимально выводится из сыворотки крови путем гемодиализа или гемофильтрации, поэтому проведение только данных мероприятий для терапии передозировки является неэффективным.

При появлении симптомов передозировки парацетамола: введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона-метионина через 8–9 ч после передозировки и N-ацетилцистеина — через 12 ч. Необходимость в проведении дополнительных мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение N-ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациенты должны быть информированы о необходимости соблюдения режима дозирования и не применять без консультации врача другие препараты, содержащие трамадол или парацетамол.

При длительном неконтролируемом применении могут появиться симптомы зависимости: раздражительность, фобии, нервозность, нарушения сна, психомоторная активность, тремор, дискомфорт в области желудка или кишечника. У пациентов, имеющих склонность к злоупотреблению ЛС или возникновению зависимости, лечение должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением в течение короткого периода.

В период лечения препаратом запрещается принимать алкоголь. Риск развития повреждений печени возрастает у больных с алкогольным гепатозом.

Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени.

Во время лечения препаратом Залдиар следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой.* В блистере из полипропилена/полипропилена или полипропилена/фольги алюминиевой, ПВХ/фольги алюминиевой 10 шт. 1, 2, 3 или 5 контурных упаковок (блистеров) в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ибупрофен + Парацетамол* (Ibuprofen* + Paracetamol*)*

Синонимы

Хайрумат: табл. *(HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)* 423

ИЗАКАРДИН (ISACARDIN)

Изосорбида динитрат* **159**

ООО «Фармамед» (Россия)

конц. для р-ра д/инф. 1 мг/мл, амп. 10 мл, уп. кассет. контурн. 2 по 5 амп., пач. картон. 1
Изакардин

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий ..... 1 амп.

активное вещество: изосорбида динитрат водный (в перерасчете на 100% изосорбида динитрат) ..... 10 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9 мг, вода для инъекций — до 1 мл

Спрей подъязычный дозированный ..... 1 флакон (300 доз)

активное вещество: изосорбида динитрат водный (в перерасчете на 100% изосорбида динитрат) ..... 0,375 г (1 доза содержит 1,25 мг изосорбида динитрата)

вспомогательные вещества: макрогол 400 (полиэтиленоксид 400) — 1,8 г; этанол 96% — до 15 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий:* прозрачная бесцветная жидкость.

Спрей подъязычный дозированный: прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость со спиртовым запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиангинальное, вазодилатирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Изакардин — периферический вазодилататор, влияющий преимущественно на венозные сосуды. Оказывает антиангинальное действие, вызывает гипотензивный эффект. Механизм действия связан с высвобождением оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) в эндотелии сосудов, вызывающего активацию внутриклеточной гуанилатциклазы, следствием чего является повышение содержания цГМФ (медиатор вазодилатации), что в конечном счете приводит к расслаблению гладких мышц сосудов.

Изосорбида динитрат действует на периферические артерии и вены. Расслабление вен приводит к снижению венозного возврата к сердцу (преднаг-

спрей подъязычн. доз. 1,25 мг/доза, 300 доз, фл. темн. стекл. 15 мл [с доз. устр.], пач. картон. 1
Изакардин

рузка), что снижает давление наполнения левого желудочка. Также происходит (хотя и в меньшей степени) расширение артериальных сосудов, что сопровождается снижением АД, уменьшением ОПСС (постнагрузка).

Снижение пред- и постнагрузки приводит к снижению потребления кислорода миокардом. Способствует перераспределению коронарного кровотока в пользу субэндокардиальных зон, особенно при атеросклерозе коронарных артерий (преимущественно крупных). Вазодилатация коллатеральных артерий может улучшать кровоснабжение миокарда. Купирует коронароспазм; улучшает гемодинамику у пациентов с хронической сердечной недостаточностью как в покое, так и при физической нагрузке.

Снижая потребление кислорода миокардом и улучшая доставку кислорода к ишемизированным участкам, уменьшает зону повреждения миокарда, расслабляет также гладкие мышцы бронхов, ЖКТ, желче- и мочевыводящих путей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*

Поскольку раствор Изакардина применяется в/в, то отсутствует эффект первого прохождения через печень.

Изосорбид динитрат метаболизируется благодаря участию ферментной системы глютатион-S-трансферазы.

Активные метаболиты, образующиеся при отщеплении нитрогруппы, — изосорбид-2-нитрат и изосорбид-5-нитрат — имеют $T_{1/2}$ от 1,5 до 2 ч или от 4 до 6 ч соответственно. $T_{1/2}$ изосорбида динитрата, введенного в/в, составляет 10 мин.

Спрей подъязычный

При распылении в ротовой полости изосорбида динитрат быстро всасывается и начинает оказывать гемодинамический и антиангинальный эффект через 2–5 мин. C_{max} активного вещества в плазме достигается через 5–6 мин. Максимальный эффект после впрыскивания препарата Изакардин наступает на 10–15-й мин.

Продолжительность терапевтического действия препарата составляет 60–120 мин.

Изосорбида динитрат метаболизируется с образованием активного метаболита — изосорбида-5-мононитрата, $T_{1/2}$ которого составляет 5 ч, а также и изосорбида-2-мононитрата с $T_{1/2}$ 2,5 ч. $T_{1/2}$ может удлиняться при курсовом применении препарата. От 80 до 100% введенной разовой дозы выводится почками в течение 24 ч, преимущественно в форме метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*

- купирование затяжного приступа стенокардии (в т.ч. нестабильная или вазоспастическая стенокардия);
- острый инфаркт миокарда;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- контроль АД при его повышении перед и во время хирургических операций, особенно в сердечно-сосудистой хирургии.

Спрей подъязычный

- купирование и профилактика приступов стенокардии, в т.ч. перед физической нагрузкой;
- острый инфаркт миокарда (в т.ч. осложненный острой левожелудочковой недостаточностью).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*

- повышенная чувствительность к изосорбида динитрату, другим нитросоединениям или вспомогательным веществам;
- острое нарушение кровообращения (шок, коллапс);
- кардиогенный шок (если не проводятся мероприятия по поддержанию конечного диастолического давления);
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

- констриктивный перикардит;
- тампонада сердца;
- выраженная артериальная гипотензия (сАД ниже 90 мм рт.ст);
- тяжелая гиповолемия;
- тяжелая анемия;
- тяжелый аортальный и субаортальный стеноз, митральный стеноз;
- кровоизлияние в мозг;
- закрытоугольная глаукома;
- одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т.ч. силденафил, варденафил в предшествующие 24 ч, тадалафил в предшествующие 48 ч и более);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: низкое давление наполнения левого желудочка, в т.ч. при остром инфаркте миокарда, нарушении функции левого желудочка (например при левожелудочковой недостаточности); аортальный и/или митральный стеноз; заболевания, сопровождающиеся повышенным ВЧД (до настоящего времени повышение ВЧД наблюдалось только после в/в введения нитроглицерина в высоких дозах); склонность к ортостатической гипотензии; тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность; гипотиреоз; недостаточное и неполноценное питание; беременность и период лактации.

Спрей подъязычный

- повышенная чувствительность к нитратам и другим компонентам препарата;
- острые нарушения кровообращения (шок, коллапс);
- выраженная артериальная гипотензия (сАД ниже 90 мм рт.ст., дАД ниже 60 мм рт.ст.);
- тяжелая гиповолемия;
- кардиогенный шок, если невозможна коррекция конечного диастолического давления левого желудочка с помощью внутриаортальной контрпульсации или препаратов с положительным инотропным действием;
- выраженная анемия;
- одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- закрытоугольная глаукома с высоким внутриглазным давлением;
- токсический отек легких.

С осторожностью: острый инфаркт миокарда с низким давлением наполнения левого желудочка; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; констриктивный перикардит; тампонада сердца; аортальный и/или митральный стеноз; склонность к ортостатическим реакциям; заболевания, сопровождающиеся повышением ВЧД (в т.ч. геморрагический инсульт, ЧМТ); тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Изакардин при беременности и в период лактации возможно только в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода или ребенка, и должно проводиться под строгим медицинским наблюдением.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*

В/в, медленно.

Режим дозирования устанавливается индивидуально в соответствии с клиническим состоянием пациента и показателями гемодинамики. Рекомендуемая начальная доза — от 1–2 мг/ч в зависимости от реакции больного (при условии мониторирования АД, ЧСС, ЭКГ и диуреза). Максимальная доза препарата составляет 8–10 мг/ч. Для пациентов с сердечной недостаточностью, как правило, требуются повышенные дозы — в отдельных случаях до 50 мг/ч. Средняя доза составляет приблизительно 7,5 мг/ч. Пациентам, которые раньше принимали органические нитраты (например, изосорбида динитрат, изосорбида-5-мононитрат), можно вводить более высокие дозы препарата

Изакардин для достижения желаемого гемодинамического действия.

Концентрат Изакардин 1 мг/мл следует вводить в растворенном виде в/в с помощью автоматических инфузионных систем (или в крайнем случае в виде капельной инфузии) в больничных условиях под постоянным мониторированием показателей ССС.

Для приготовления раствора концентрацией 100 мкг/мл (0,01%) — 50 мл концентрата Изакардин 1 мг/мл (5 ампул по 10 мл) необходимо развести в 450 мл 0,9% раствора хлорида натрия; для приготовления раствора концентрацией 200 мкг/мл (0,02%) — 100 мл концентрата Изакардин 1 мг/мл (10 ампул по 10 мл) необходимо развести в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Спрей подъязычный

Изакардин спрей используют для распыления на слизистую оболочку полости рта, под язык, не вдыхая спрей.

Последовательность использования:
- сделать глубокий вдох;
- задержать дыхание;
- поднести спрей вплотную ко рту;
- нажать на распылитель и впрыснуть Изакардин в полость рта (при этом может появиться легкое жжение языка); закрыть рот и около 30 с дышать через нос.

В одной дозе препарата объемом 0,05 мл содержится 1,25 мг изосорбида динитрата. При отсутствии индивидуальных рекомендаций для купирования приступов стенокардии или перед физической или эмоциональной нагрузкой, которая может вызвать приступ стенокардии, нужно впрыснуть спрей 1–3 раза с интервалом 30 с.

При остром инфаркте миокарда и острой сердечной недостаточности начинают с 1–3 впрыскиваний под строгим контролем АД и ЧСС. При отсутствии эффекта на протяжении 5 мин повторить впрыскивание под контролем врача. Если улучшение не наступило, в последующие 10 мин можно повторить впрыскивание под строгим контролем АД. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто (более 1/10); часто (более 1/100 и менее 1/10); нечасто (более 1/1000 и менее 1/100), редко (более 1/10000 и менее 1/1000); очень редко (менее 1/10000), включая отдельные сообщения.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Со стороны ССС: часто — тахикардия, ортостатическая гипотензия; нечасто — парадоксальное усиление приступов стенокардии, коллапс (иногда сопровождающийся брадиаритмией и обмороком), преходящая гипоксемия вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ИБС может приводить к гипоксии миокарда).

Со стороны ЖКТ: нечасто — тошнота, рвота; очень редко — изжога.

Со стороны ЦНС: очень часто — головная боль; часто — сонливость, головокружение.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожные аллергические реакции (в т.ч. сыпь), гиперемия кожи лица; очень редко — ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна — эксфолиативный дерматит.

Общие расстройства: часто — астения.

Спрей подъязычный

Со стороны ЦНС: очень часто — головная боль; часто — легкое головокружение, сонливость, слабость, нечеткость зрения.

Со стороны ССС: часто — рефлекторная тахикардия, ортостатическая гипотензия; нечасто — парадоксальное усиление симптомов стенокардии, коллапс (иногда совместно с брадиаритмией и обмороком), преходящая гипоксемия вследствие относительного перераспределения кровотока в

гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ИБС может приводить к гипоксии миокарда).

Со стороны ЖКТ: часто — жжение на языке, нечасто — тошнота, рвота; редко — изжога.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — аллергические кожные реакции (например, сыпь), покраснение; редко — отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко — эксфолиативный дерматит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*

Возможно усиление гипотензивного действия при применении изосорбида динитрата с гипотензивными средствами (например, бета-адреноблокаторы, диуретики, БКК, ингибиторы АПФ), сосудорасширяющими средствами (вазодилататоры), антипсихотическими средствами (нейролептики), трициклическими антидепрессантами, этанолом и этанолсодержащими средствами.

При одновременном приеме препарата и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т.ч. силденафил, тадалафил, варденафил) возможно потенцирование гипотензивного действия.

При одновременном применении с дигидроэрготамином возможно увеличение концентрации и усиление его гипотензивного действия.

Изосорбида динитрат при в/в введении ослабляет антикоагулянтный эффект гепарина.

Спрей подъязычный

Одновременное применение вазодилататоров, БКК, бета-адреноблокаторов, нейролептиков, трициклических антидепрессантов, этанола, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил) может усилить гипотензивное действие изосорбида динитрата.

При комбинации с амиодароном, пропранололом, БКК возможно усиление антиангинального эффекта.

Возможно снижение выраженности антиангинального эффекта при одновременном применении симпатомиметиков или альфа-адреноблокаторов (дигидроэрготамина — чрезмерное снижение АД и как следствие — коронарной перфузии).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий*

Симптомы: снижение АД (менее 90 мм рт.ст.), бледность, повышенное потоотделение, нитевидный пульс, тахикардия, постуральное головокружение, пульсирующая головная боль, слабость, головокружение, тошнота, рвота, диарея, метгемоглобинемия, цианоз с последующим развитием тахипноэ, чувства тревожности, утратой сознания и остановкой сердца. Применение высоких доз препарата может вызвать повышение ВЧД, что может вызвать церебральные симптомы.

Лечение: прекратить дальнейшее введение препарата. Следует опустить изголовье кровати и приподнять ноги больного. Как правило, АД при этом нормализуется в течение 15–20 мин после прекращения введения препарата. В случае тяжелой артериальной гипотензии, должно быть произведено возмещение ОЦК. В исключительных случаях, для поддержания кровообращения, можно ввести норэпинефрин (норадреналин) и/или допамин.

Введение эпинефрина (адреналина) и родственных ему соединений противопоказано!

При метгемоглобинемии, в зависимости от степени, тяжести назначают в/в аскорбиновую кислоту в форме натриевой соли; оксигенотерапию, гемодиализ, обменное переливание крови.

Спрей подъязычный дозированный

Симптомы: выраженное снижение АД (менее 90 мм рт.ст.), бледность, повышенное потоотделение, нитевидный пульс, тахикардия, головокружение, головная боль, слабость, обморок, тошнота, рвота, диарея, мет-

гемоглобинемия (сопровождается тахипноэ, чувством тревоги, потерей сознания, остановкой сердца).

Лечение: при появлении симптомов передозировки уложить больного, приподнять ему ноги и срочно вызвать врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Концентрат для приготовления р-ра для инфузий*

Во время лечения необходим контроль следующих показателей ССС: АД (не ниже 100 мм рт.ст); ЭКГ-мониторинг; ЧСС; объема мочеотделения (катетер).

Инфузионные материалы, сделанные из ПВХ или полиуретана, вызывают потерю активного составляющего в результате адсорбции, что приходится восполнять за счет увеличения дозы. Приготовленный рабочий раствор препарата Изакардин следует предохранять от воздействия интенсивного света. В случае выпадения кристаллов (помутнение) препарат использовать не рекомендуется. Раствор должен быть использован в течение 24 ч после разведения.

Спрей подъязычный дозированный

При остром инфаркте миокарда или острой сердечной недостаточности следует применять только при условии тщательного наблюдения за больным. Для предотвращения учащения приступов стенокардии следует избегать резкой отмены. На фоне приема препарата Изакардин возможно значительное снижение АД и появление головокружения при резком переходе в вертикальное положение из положения лежа или сидя, при употреблении алкоголя, выполнении физических упражнений и жаркой погоде.

Выраженность головной боли на фоне приема препарата Изакардин может быть уменьшена снижением его дозы и/или одновременным приемом ментолсодержащих средств.

Возможно развитие толерантности и перекрестной толерантности к другим препаратам группы нитратов при длительном применении. В этом случае, после 3–6 нед регулярного приема, рекомендуется сделать перерыв в лечении препаратом Изакардин на 1–5 дней с его заменой на это время другими антиангинальными ЛС (с учетом перекрестной толерантности к нитратам).

Влияние на способность управлять транспортными средствами или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Изосорбида динитрат может снижать способность к управлению транспортными средствами и механизмами, поэтому следует соблюдать осторожность.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл*. По 10 мл в ампулах светозащитного или прозрачного стекла с цветным кольцом излома или без. В кассете из полиэтилентерефталата 5 ампул. 2 кассеты помещены в пачку из картона. Дополнительно в пачки с ампулами без цветного кольца излома помещают ножи ампульные или скарификаторы.

Спрей подъязычный дозированный 1,25 мг/доза. По 15 мл (300 доз) во флаконах из коричневого стекла. Флаконы снабжают механическим насосом дозирующего действия с распылителем. На каждый флакон наклеивают самоклеющуюся этикетку. Каждый флакон вместе с распылителем и предохранительным колпачком помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Изосорбида динитрат (Isosorbide dinitrate*)*

Синонимы

Изакардин: конц. для р-ра д/инф., спрей подъязычн. доз. *(Фармамед ООО)* 154

Иммуноглобулин антитимоцитарный (Immunoglobulin antithymocyte)

Синонимы

Тимоглобулин®: лиоф. д/р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 376

Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (Immunoglobulin cytomegalovirus)

Синонимы

НеоЦитотект: р-р д/инф. *(Biotest Pharma)* 301

Иммуноглобулин человека нормальный (Immunoglobulin human normal)

Синонимы

Интратект: р-р д/инф. *(Biotest Pharma)* 160

Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM] (Immunoglobulin human normal [IgG+IgA+IgM])

Синонимы

Пентаглобин: р-р д/инф. *(Biotest Pharma)* 320

Иммуноглобулин человека против гепатита В (Immunoglobulin human hepatitis B)

Синонимы

Неогепатект: р-р д/инф. *(Biotest Pharma)* 296

ИНТРАТЕКТ (INTRATECT)

Иммуноглобулин человека нормальный *160*

Biotest Pharma (Германия)

СОСТАВ

Раствор для инфузий . . . . . 1 мл

активные вещества:

белки плазмы человека . . . . 50 мг

из них: иммуноглобулин G (IgG) . . . . . не менее 96%

иммуноглобулин А (IgA) . . . . . не более 2 мг

Распределение подклассов иммуноглобулина G

IgG_1 — около 57%; IgG_2 — около 37%; IgG_3 — около 3%; IgG_4 — около 3%

вспомогательные вещества: глицин — 300 мкмоль; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная или светло-желтая, прозрачная или слабо опалесцирующая жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Иммуномодулирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Интратект содержит преимущественно IgG с широким спектром антител против различных возбудителей инфекций. Интратект производят из пула плазмы более 1000 доноров, распределение подклассов IgG соответствует таковому в плазме человека. Иммунологические свойства Интратекта позволяют довести патологически низкую концентрацию Ig до нормального уровня. Механизм действия при других показаниях, кроме заместительной терапии у пациентов с иммунодефицитом, полностью неясен, и, по-видимому, заключается в иммуномодулирующем воздействии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность Ig при в/в введении составляет 100%.

Распределяется между плазмой и внесосудистой жидкостью достаточно быстро, причем через 3–5 дней достигается равновесное состояние между внутрисосудистым и внесосудистым пространством.

$T_{1/2}$ Интратекта у пациентов с первичным иммунодефицитом составляет примерно 27 дней. $T_{1/2}$ может различаться у разных пациентов, в особенности в случае первичных иммунодефицитов. IgG и его комплексы утилизируются клетками ретикулоэндотелиальной системы.

ПОКАЗАНИЯ

• заместительная терапия:

-врожденный иммунодефицит (полный или селективный иммунодефицит, общий вариабельный иммунодефицит, тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Вискотта-Олдрича);

-хронический лимфолейкоз и миеломная болезнь с тяжелым вторичным селективным иммунодефицитом, а также рецидивирующими бактериальными инфекциями;

-дети со СПИДом, а также рецидивирующими бактериальными инфекциями.

• иммуномодуляция:

-идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых и детей с высоким риском кровотечения перед операцией (для корректировки числа тромбоцитов);

-аллогенная трансплантация костного мозга;

-синдром Гийена-Барре;

-синдром Кавасаки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;

• повышенная чувствительность к Ig человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови IgA и наличия антител против IgA.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствие риска применения данного препарата во время беременности не изучалось в контролируемых клинических исследованиях, поэтому в период беременности и лактации его следует использовать после тщательной оценки риска и пользы. Длительный опыт медицинского применения Ig не позволяет ожидать никакого вредного влияния на течение беременности, а также на плод и новорожденного. Введенные Ig выделяются с материнским молоком и могут способствовать передаче защитных антител новорожденным.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в* в виде инфузии (капельно), предварительно подогрев до комнатной температуры. Начальная скорость инфузии — 1,4 мл /кг массы тела в час, через 30 мин при хорошей переносимости препарата скорость можно постепенно увеличить максимум до 1,9 мл/кг массы тела в час и сохранять ее до конца введения. Перед введением Интратект нужно визуально проверить, не содержит ли раствор взвешенных частиц и не окрашен ли он. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцировать. Непрозрачный или содержащий осадок раствор применять запрещается.

Открытый флакон следует сразу же использовать. Из-за риска бактериального загрязнения неиспользованный раствор следует выбросить.

При заместительной терапии дозировка должна быть подобрана индивидуально, в зависимости от иммунного статуса пациента и тяжести заболевания.

Заместительная терапия при первичных иммунодефицитах: начальная доза — 0,4–0,8 г (8–16 мл)/кг массы тела, затем препарат вводят каждые 3 нед в дозе 0,2 г (4 мл)/кг массы тела. Необходимая доза для поддержания титра IgG в плазме на уровне 6 г/л составляет 0,2–0,8 г (4–16 мл)/кг массы тела в месяц. После достижения C_{ss} препарат вводят с интервалом 2–4 нед. Для определения оптимальной

дозы и интервала между введениями следует контролировать уровень IgG в плазме.

Заместительная терапия при хроническом лимфолейкозе, миеломной болезни с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями; заместительная терапия при рецидивирующих бактериальных инфекциях у детей со СПИДом: 0,2– 0,4 г (4–8 мл)/кг массы тела каждые 3–4 нед.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура: при терапии острых эпизодов препарат назначают в дозе 0,8–1 г (16–20 мл)/кг массы тела и в случае необходимости — повторяют данную дозировку на 3-й день или назначают 0,4 г (8 мл)/кг массы тела в сутки в течение 2–5 дней подряд. При необходимости терапию можно повторить.

Синдром Гийена-Барре: 0,4 г (8 мл)/кг массы тела ежедневно в течение 3–7 дней.

Синдром Кавасаки: 1,6–2 г (32–40 мл)/кг массы тела, в несколько приемов на протяжении 2–5 дней или 2 г (40 мл)/кг массы тела в разовой дозе, как дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой.

Аллогенная трансплантация костного мозга: терапию Интратектом можно проводить как часть мероприятий по подготовке к трансплантации и после нее. Для терапии инфекции и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» дозировку следует подбирать индивидуально. Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 г (10 мл)/кг массы тела и вводится однократно за 7 дней до трансплантации. Введение продолжают еженедельно на протяжении трех месяцев после трансплантации. При сохраняющемся иммунодефиците вплоть до нормализации уровня антител рекомендуется доза 0,5 г (10 мл)/кг массы тела 1 раз в месяц.

Рекомендации по дозировке обобщены в таблице.

Таблица

Рекомендации по дозировке Интратекта

Показание	Доза, г/кг массы тела	Интервалы между инфузиями
Заместительная терапия при первичных иммунодефицитах	Начальная доза – 0,4–0,8,	Каждые 3 нед для уровня IgG в плазме минимально 4–6 г/л
	затем – 0,2–0,8	
Заместительная терапия при вторичных иммунодефицитах	0,2–0,4	Каждые 3–4 нед для уровня IgG в плазме минимально 4–6 г/л
СПИД у детей	0,2–0,4	Каждые 3–4 нед для уровня IgG в плазме минимально 4–6 г/л
Иммуномодуляция:		
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	0,8–1	В разовой дозе, при необходимости – повторно в той же дозе на 3-й день
	или 0,4 (в сутки)	2–5 дней подряд
Синдром Гийена-Барре	0,4 (в сутки)	3–7 дней подряд
Синдром Кавасаки	1,6–2	Несколько введений на протяжении 2–5 дней (как дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой)
	или 2	В разовой дозе (как дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой)
Аллогенная трансплантация костного мозга:		
Терапия инфекции и профилактика реакции "трансплантат против хозяина"	0,5	Еженедельно, начало терапии – за 7 дней до трансплантации; окончание – спустя 3 мес после нее
Сохраняющийся иммунодефицит	0,5	Ежемесячно до нормализации уровня антител

Интратект нельзя смешивать с другими ЛС. Никакие другие препараты добавлять в раствор Интратекта нельзя, т.к. изменение концентрации электро-

лита или значения pH может вызвать денатурацию или осаждение белка.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны такие побочные действия, как озноб, головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, аллергические реакции, ломота в суставах и легкая боль в спине.

В редких случаях в результате введения Ig возможно внезапное понижение кровяного давления и в единичных случаях — анафилактический шок, даже если пациент при предыдущем введении препарата не проявлял повышенной чувствительности.

В связи с введением Ig человека наблюдались случаи появления признаков асептического менингита и в редких случаях — гемолитическая анемия/гемолиз, а также транзиторная кожная реакция (сыпь или гиперемия), которые полностью исчезали после прекращения терапии. Также наблюдалось повышение содержания сывороточного креатинина и/или острая почечная недостаточность.

В единичных случаях у пациентов преклонного возраста, пациентов с признаками церебральной или кардиальной ишемии (нарушение кровоснабжения головного мозга или сердца), а также пациентов с избыточным весом или тяжелой гиповолемией отмечались тромбоэмболические осложнения.

В случае появления реакций непереносимости необходимо либо уменьшить скорость введения препарата, либо приостановить его вливание. Выбор соответствующих мероприятий зависит от вида и тяжести побочного явления.

В случае отрицательного действия на функцию почек терапию Ig необходимо прекратить.

В случае возникновения шока необходимо следовать современным рекомендациям по проведению противошоковой терапии.

При применении ЛС из крови или плазмы человека невозможно полностью исключить риск передачи известных и пока неизвестных вирусных заболеваний. Чтобы снизить риск передачи возбудителей болезней, по строгим критериям проводится отбор доноров, тестируется и отбирается донорская плазма и контролируется пул плазмы. В производственный процесс включены стадии для удаления и/или инактивации возбудителей (см. «Дополнительная информация»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Живые вирусные вакцины:* введение Ig может отрицательно влиять в течение от 6 нед и до 3 мес на эффективность живых вакцин против таких вирусных заболеваний, как корь, краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа. Вакцинацию с помощью соответствующей живой вакцины следует проводить не ранее чем по прошествии 3 мес после введения Интратекта. В случае прививки против кори подобное влияние Ig может продолжаться до 1 года. До истечения этого срока прививку против кори следует осуществлять после определения наличия у пациента соответствующих антител.

Серологические лабораторные исследования: после введения Ig возможно временное повышение титра различных пассивно введенных антител, что может привести к ложноположительным данным анализа при серологическом исследовании.

Пассивно введенные антитела против антигенов эритроцитов (например A, B, D) могут влиять на такие серологические параметры, как уровень аллоантител к эритроцитам (например реакция Кумбса) и количество ретикулоцитов, тест на гаптоглобин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка препарата у пациентов, принадлежащих к группе риска, особенно людей престарелого возраста, а также пациентов с нарушением функции почек, может привести к гиперволемии и повышению вязкости крови.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.
Определенные тяжелые побочные явления могут зависеть от скорости введения, поэтому необходимо строго соблюдать скорость введения, рекомендуемую в разделе «Способ применения и дозы».
Определенные побочные явления могут встречаться чаще всего:
- при высокой скорости введения;
- у пациентов с гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией при наличии или отсутствии IgA-дефицита;
- у пациентов, получающих Ig человека впервые, или в редких случаях при переходе на другой препарат иммуноглобулина, или если лечение иммуноглобулинами проводилось очень давно.
Истинные реакции гиперчувствительности встречаются в крайне редких случаях, при которых в крови отсутствует IgA и имеются антитела к IgA. В большинстве случаев можно избежать возможных осложнений, если:
- удостовериться, что пациент не проявляет аллергических реакций в отношении Ig человека, вводя сначала Ig человека очень медленно (0,024 мл/кг/мин).
- внимательно наблюдать во время введения препарата за пациентом и следить за появлением признаков нежелательного действия. Особенно внимательно с целью контроля за возможным появлением симптомов побочного действия надо наблюдать в течение всей инфузии и по крайней мере 1 ч после ее окончания за пациентами, никогда ранее не получавшими Ig человека, или получавшими до настоящего времени другие Ig, или если Ig вводились очень давно. Все остальные пациенты должны находиться под наблюдением по крайней мере в течение 20 мин после введения.
Существуют подозрения о взаимосвязи между в/в введением Ig и такими явлениями тромбоэмболии, как инфаркт миокарда, инсульт, эмболия легких и тромбозы глубоких вен. Предполагают, что у пациентов группы риска введение высокой дозы Ig приводит к относительному увеличению вязкости крови. Рекомендуется с осторожностью назначать и вводить Ig следующим пациентам: старческого возраста, с высоким АД, сахарным диабетом, болезнями сосудов и явлениями тромбоза в анамнезе, наследственными или приобретенными тромбофильными нарушениями, пациентам, долгое время находящимся в неподвижном состоянии, с тяжелой гиповолемией, а также пациентам с заболеваниями, повышающими вязкость крови.
У пациентов при введении Ig очень редко могут наблюдаться случаи острой почечной недостаточности. В большинстве случаев это побочное явление возникало у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска: уже существующие нарушения функции почек, сахарный диабет, пониженный ОЦК, избыточная масса тела, прием лекарств, оказывающих нефротоксическое действие, а также возраст старше 65 лет. В случае нарушения функции почек следует решить вопрос об отмене терапии Ig.
При назначении препарата и проведении лечения Ig для всех групп пациентов необходимо:
- потребление достаточного количества жидкости до начала инфузии Ig;
- наблюдение за количеством мочи;
- контролирование содержания креатинина сыворотки (индикатор функции почек);
- исключение одновременного приема диуретиков.
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Нет никаких указаний на то, что Ig могут влиять на способность управлять автомобилем или обслуживать механизмы.

Дополнительная информация
Для изготовления Интратекта используется исключительно плазма здоровых доноров, в которой не были обнаружены антитела к ВИЧ типа 1 и 2, к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В, а также активность ферментов печени (трансаминаз) не превышает границ нормальных значений. Дополнительно к тестированию плазмы отдельных доноров контролю подвергаются сначала минипулы (тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВИЧ, вирусы гепатита А, В и С, парвовирус 19), а затем производственный пул плазмы, перерабатываемый для Интратекта (повторное тестирование на антитела к ВИЧ типа 1 и 2, гепатиту В и С, а также методом ПЦР на ВИЧ, вирусы гепатита В и С). В производстве используется пул плазмы только при отрицательных результатах тестирования.
Интратект изготавливают фракционированием этанолом на холоду. Помимо этого в производственный процесс включены валидированные стадии удаления и/или инактивации вирусов (обработка октановой кислотой и калия ацетатом, а также обработка сольвентом/детергентом и фильтрация).

ФОРМА ВЫПУСКА. По 20, 50, 100 или 200 мл во флаконах бесцветного стекла, укупоренных пробкой из бромбутилового каучука и алюминиевым колпачком.
По 1 фл. в картонной пачке с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Камбиогенплазмид (Kambiogenplazmid)

Синонимы
Неоваскулген®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. *(Институт Стволовых Клеток Человека)* 294

КАРДИАСК® (CARDIASK)

Ацетилсалициловая кислота 67

ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия)

табл. п.о. раствор./кишечн. 50 мг, уп. контурн. яч. 30, пач. картон. 2
КардиАСК®

СОСТАВ
Таблетки, покрытые пленочной кишечнорастворимой оболочкой. . . . . 1 табл.
активное вещество:
ацетилсалициловая кислота ..... 50 мг
100 мг
вспомогательные вещества: кислота стеариновая; крахмал кукурузный; лактозы моногидрат (сахар молочный); касторовое масло гидрогенизированное; повидон (пласдон К90 или коллидон 90F); полисорбат (твин 80); МКЦ
оболочка пленочная: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер 1:1 (колликут МАЕ 100Р); макрогола и поливинилового спирта сополимер (колликут IR); коповидон (пласдон

К

S630); триэтилцитрат; тальк; титана диоксид

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые. Допускается легкая шероховатость и слабый запах уксусной кислоты.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиагрегационное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. В основе механизма антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) лежит необратимое ингибирование ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана А2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Антиагрегантный эффект развивается даже после применения малых доз препарата и сохраняется в течение 7 сут после однократного приема. Считается, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях. В высоких дозах АСК также оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее действие.

табл. п.о. раствор./кишечн. 100 мг, уп. контурн. яч. 30, пач. картон. 2
КардиАСК®

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь АСК быстро и полностью всасывается из ЖКТ. АСК частично метаболизируется во время абсорбции. Во время и после всасывании АСК превращается в главный метаболит — салициловую кислоту, которая метаболизируется главным образом в печени под влиянием ферментов с образованием таких метаболитов, как фенилсалицилат, салициловой кислоты глюкуронид и салицилуровая кислота, обнаруживаемых во многих тканях и в моче. У женщин процесс метаболизма проходит медленнее (меньшая активность ферментов в сыворотке крови). T_{max} АСК в плазме крови — 10–20 мин после приема внутрь, салициловой кислоты — 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 связываются с белками плазмы крови (от 66 до 93% в зависимости от дозы) и быстро распределяются в организме. Салициловая кислота проникает через плаценту и в грудное молоко.

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 16 ч при применении препарата в высоких дозах (обычные дозы ацетилсалициловой кислоты в качестве анальгезирующего средства). В отличие от других салицилатов, при многократном приеме препарата негидролизированная АСК не накапливается в сыворотке крови. Салициловая кислота 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 гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда;
- нестабильная (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия;
- профилактика ишемического 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 других НПВС, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, непереносимости АСК и других НПВС;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- геморрагический диатез;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 16 мг/нед и более;
- беременность (I и III триместр);
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность (класс B и выше по шкале Чайлд-Пью);
- хроническая сердечная недостаточность (III–IV функционального класса по классификации NYHA);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: 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); язвенные поражения ЖКТ или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; нарушение функции печени (ниже класса B по шкале Чайлд-Пью); нарушение функции почек (Cl креатинина более 30 мл/мин); бронхиальная астма, хронические заболевания органов дыхания, сенная лихорадка, полипоз носа, лекарственная аллергия, в т.ч. на 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.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение больших доз салицилатов в первые 3 мес беременности ассоциируется с повышенной частотой дефектов развития плода (расщепленное небо, пороки сердца). Назначение салицилатов I триместре беременности противопоказано. Во II триместре беременности салицилаты можно назначать только с учетом строгой оценки риска и

пользы, предпочтительно в дозах не выше 150 мг/сут и непродолжительно. В последнем триместре беременности салицилаты в высокой дозе (более 300 мг/сут) вызывают ослабление родовой деятельности, преждевременное закрытые 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 последнем триместре беременности противопоказано.

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, 1 раз в сутки. КардиАСК® предназначен для длительного применения. Длительность терапии определяется лечащим врачом.

Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска: 50–100 мг/сут.

Профилактика повторного инфаркта миокарда, стабильная и нестабильная стенокардия: 50–100 мг/сут.

Нестабильная стенокардия (при подозрении на развитие острого инфаркта миокарда): 50–100 мг/сут.

Профилактика ишемического инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения: 50–100 мг/сут.

Профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах: 50–100 мг/сут.

Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей: 50–100 мг/сут.

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-кишечные кровотечения, преходящие нарушения функции печени с повышением активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы кроветворения: назначение АСК сопровождается повышенным риском кровотечений вследствие ингибирующего действия АСК на агрегацию тромбоцитов; редко — анемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, ринит, отек слизистой оболочки носа, ринит, кардиореспираторный дистресс-синдром, а также тяжелые реакции, включая анафилактический шок.

Со стороны ЦНС: головокружение, снижение слуха, головная боль, шум в ушах.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. КардиАСК® при одновременном применении усиливает действие следующих ЛС:

- метотрексат (за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками плазмы), также сочетание АСК с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кроветворения;
- гепарин и непрямые антикоагулянты (за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямых антикоагулянтов из связи с белками плазмы);
- тромболитические препараты и антиагреганты (тиклопидин);
- дигоксин (вследствие снижения его почечной экскреции);
- гипогликемические средства (инсулин и производные сульфонилмочевины), за счет гипогликемических свойств самой АСК в высоких дозах и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками плазмы;

- вальпроевая кислота (за счет вытеснения ее из связи с белками плазмы).

Сочетание АСК с антикоагулянтами, тромболитиками и антиагрегантами сопровождается повышенным риском развития кровотечения.

При одновременном приеме АСК с алкоголем наблюдается аддитивный эффект и повышается риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинения времени кровотечения.

АСК ослабляет действие урикозурических препаратов — бензбромарона (снижение урикозурического эффекта вследствие конкурентного подавления почечной канальцевой секреции мочевой кислоты), ингибиторов АПФ (отмечается дозозависимое снижение скорости клубочковой фильтрации в результате ингибирования ПГ, обладающих сосудорасширяющим действием, и, соответственно, ослабление гипотензивного действия), диуретиков (при совместном применении с АСК в высоких дозах отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации в результате снижения синтеза ПГ в почках).

Усиливая элиминацию салицилатов, системные ГКС ослабляют их действие.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Салицилатная интоксикация (развивается при приеме АСК в дозе более 100 мг/кг/сут на протяжении более чем 2 сут) может явиться результатом длительного употребления токсических доз препарата в рамках неправильного терапевтического применения препарата (хроническая интоксикация) или однократного случайного или намеренного приема токсической дозы препарата взрослым или ребенком (острая интоксикация).

Симптомы хронической интоксикации: неспецифичны и часто диагностируются с трудом.

Интоксикация легкой степени тяжести обычно развивается после неоднократного использования больших доз препарата и проявляется головокружением, шумом в ушах, снижением слуха, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой, головной болью и спутанностью сознания.

Лечение: уменьшение дозы препарата.

Шум в ушах может появляться при концентрации АСК в плазме крови 150–300 мкг/мл. Более тяжелые симптомы проявляются при концентрации АСК в плазме крови выше 300 мкг/мл.

Симптомы острой интоксикации: 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: проводится в соответствии с принятыми стандартами и зависит от степени тяжести интоксикации и клинической картины, и должно быть направлено на ускорение выведения препарата и восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Передозировка особенно опасна у пациентов пожилого возраста.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. 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.

АСК в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных лиц (имеющие сниженную экскрецию мочевой кислоты). Высокие дозы АСК оказывают гипогликемический эффект, что необходимо иметь в виду при назначении ее пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические препараты. При сочетанном назначении ГКС и салицилатов следует помнить, что во время лечения уровень салицилатов в крови снижен, а после отмены ГКС возможна передозировка салицилатов. Превышение дозы АСК сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг и 100 мг.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 10 или 30 шт. 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КАРДИОМАГНИЛ® (CARDIOMAGNYL®)

Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид *67*

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

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

активные вещества:
ацетилсалициловая кислота . . . . . 75/150 мг
магния гидроксид . . 15,2/30,39 мг

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный; МКЦ; магния стеарат; крахмал картофельный; гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 15); макрогол (пропиленгликоль); тальк

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 75/15,2 мг ацетилсалициловой кислоты и магния гидроксида, соответственно:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета в форме стилизованного «сердца».

табл. п.п.о. 150 мг + 30,39 мг, фл. темн. стекл. 30, 100
Кардиомагнил®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 150/30,39 мг ацетилсалициловой кислоты и магния гидроксида, соответственно: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальной формы с риской на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиагрегационное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. В основе механизма действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) лежит необратимая ингибиция ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана A_2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Считают, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях. АСК обладает также противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим эффектом.

табл. п.п.о. 75 мг + 15,2 мг, фл. темн. стекл. 30, 100
Кардиомагнил®

Магния гидроксид, входящий в состав Кардиомагнила®, защищает слизистую оболочку ЖКТ от воздействия АСК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. АСК всасывается из ЖКТ практически полностью. $T_{1/2}$ АСК составляет около 15 мин, т.к. при участии ферментов АСК быстро гидролизуется в салициловую кислоту (СК) в кишечнике, печени и плазме крови. $T_{1/2}$ СК составляет около 3 ч, но он может значительно увеличиваться при одновременном введении больших доз АСК (более 3 г) в результате насыщения ферментных систем.

Биодоступность АСК составляет около 70%, но эта величина в значительной степени колеблется, поскольку АСК подвергается пресистемному гидролизу (слизистая ЖКТ, печень) в СК под действием ферментов. Биодоступность СК составляет 80–100%.

Используемые дозы магния гидроксида не влияют на биодоступность ацетилсалициловой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная профилактика таких сердечно-сосудистых заболеваний, как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска (например сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст);
- профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов;
- профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика);
- нестабильная стенокардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС;
- кровоизлияние в головной мозг;
- склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез);
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС;
- эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (в фазе обострения);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина – < 10 мл/мин);
- беременность (I и III триместры);
- период лактации;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю);
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: подагра, гиперурикемия; наличие в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа; аллергические состояния; II триместр беременности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение больших доз салицилатов в первые 3 мес беременности ассоциируется с повышенной частотой дефектов развития плода. Во II триместре беременности салицилаты

можно назначать только с учетом строгой оценки риска и пользы.

В последнем триместре беременности салицилаты в высокой дозе (>300 мг/сут) вызывают 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 последнем 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.*

Таблетку проглатывают целиком, запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть.

Первичная профилактика таких сердечно-сосудистых заболеваний, как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска (например сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) — 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 150 мг, в первые сутки, затем — по 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 75 мг, 1 раз в сутки.

Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов — 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки.

Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) — 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки.

Нестабильная стенокардия — 1 табл. Кардиомагнила®, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (≥1/10); часто (>1/100, <1/10); иногда (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, < 1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Аллергические реакции: крапивница (часто), отек Квинке (часто).

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции (иногда).

Со стороны ЖКТ: тошнота (часто), изжога (очень часто), рвота (часто), болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (иногда), в т.ч. перфоративные (редко), желудочно-кишечные кровотечения (иногда), повышение активности печеночных ферментов (редко), стоматит (очень редко), эзофагит (очень редко), эрозивные поражения верхних отделов ЖКТ (очень редко), стриктуры (очень редко), колит (очень редко), синдром раздраженного кишечника (очень редко).

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (часто).

Со стороны системы кроветворения: повышенная кровоточивость (очень часто), анемия (редко), гипопротромбинемия (очень редко), тромбоцитопения (очень редко), нейтропения, апластическая анемия (очень редко), эозинофилия (очень редко), агранулоцитоз (очень редко).

Со стороны ЦНС: головокружение (иногда), головная боль (часто), бессонница (часто), сонливость (ино-

гда), шум в ушах, внутримозговое кровоизлияние (редко).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении АСК усиливает действие следующих лекарственных препаратов:
- метотрексата — за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками;
- гепарина и непрямых антикоагулянтов — за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямых антикоагулянтов из связи с белками;
- тромболитических и антитромбоцитарных препаратов (тиклопидина);
- дигоксина — вследствие снижения его почечной экскреции;
- гипогликемических средств (инсулина и производных сульфонилмочевины) — за счет гипогликемических свойств самой АСК в высоких дозах и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками;
- вальпроевой кислоты — за счет вытеснения ее из связи с белками.

Аддитивный эффект наблюдается при одновременном приеме АСК с этанолом (алкоголем).

АСК ослабляет действие урикозурических средств (бензбромарона) вследствие конкурентной тубулярной элиминации мочевой кислоты.

Усиливая элиминацию салицилатов, системные ГКС ослабляют их действие.

Антациды и колестирамин снижают всасывание препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы передозировки средней степени тяжести:* тошнота, рвота, шум в ушах, ухудшение слуха, головокружение, спутанность сознания.

Лечение: промыть желудок, принять активированный уголь. Лечение симптоматическое.

Симптомы передозировки тяжелой степени: лихорадка, гипервентиляция, кетоацидоз, респираторный алкалоз, кома, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, выраженная гипогликемия.

Лечение: немедленная госпитализация в специализированные отделения для проведения экстренной терапии — желудочный лаваж, определение кислотно-щелочного баланса, щелочной и форсированный щелочной диурез, гемодиализ, введение растворов, активированный уголь, симптоматическая терапия. При проведении щелочного диуреза необходимо добиться значений pH между 7,5 и 8. Форсированный щелочной диурез следует проводить, когда концентрация салицилатов в плазме составляет более 500 мг/л (3,6 ммоль/л) у взрослых и 300 мг/л (2,2 ммоль/л) у детей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат следует применять после назначения 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).

АСК может вызвать кровотечения различной степени выраженности во время и после хирургических вмешательств.

Сочетание АСК с антикоагулянтами, тромболитиками и антитромбоцитарными препаратами сопровождается повышенным риском развития кровотечений.

АСК в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных лиц (имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты).

Сочетание АСК с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кроветворения.

Высокие дозы АСК оказывают гипогликемический эффект, что необходимо иметь в виду при назначении ее па-

циентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства.
При сочетанном назначении ГКС и салицилатов следует помнить, что во время лечения уровень салицилатов в крови снижен, а после отмены ГКС возможна передозировка салицилатов.
Не рекомендуется сочетание АСК с ибупрофеном, поскольку последний ухудшает благоприятное влияние АСК на продолжительность жизни.
Превышение дозы АСК сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения.
Передозировка особенно опасна у пациентов пожилого возраста.
При сочетании АСК с алкоголем повышен риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинения времени кровотечения.
Влияние на способность управлять автомобилем/движущимися механизмами. Не наблюдается.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг+15,2 мг и 150 мг+30,39 мг:* в стеклянных флаконах коричневого цвета, укупоренных навинчивающимися крышками белого цвета из ПЭ с вмонтированными съемными колпачками с уплотнителями, к которым прикреплены кольца для отрыва уплотняющих прокладок, обеспечивающих контроль первого вскрытия, по 30 или 100 шт.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КАТАДОЛОН® (KATADOLON®)

Флупиртин*. 407

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

капс. 100 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 1, 3, 5
Катадолон®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Непрозрачные твердые желатиновые капсулы (тело — красно-коричневого цвета, крышечка — красно-коричневого цвета) размера 2. *Содержимое капсул:* порошок от белого до светло-желтого или серовато-желтого или светло-зеленого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее центральное, антиспастическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Флупиртин является представителем класса лекарственных препаратов — селективных активаторов нейрональных калиевых каналов (*Selective Neuronal Potassium Channel Opener — SNEPCO*). По своим фармакологическим эффектам препарат представляет собой неопиоидный анальгетик центрального действия, не вызывающий зависимости и привыка-

ния, кроме того, оказывает миорелаксирующее и нейропротективное действие. В основе действия флупиртина лежит активация потенциалнезависимых калиевых каналов, которая приводит к стабилизации мембранного потенциала нейрона. Влияние на ток ионов калия опосредовано воздействием препарата на систему регуляторного G-белка. Обезболивающее действие основано как на непрямом антагонизме по отношению к NMDA (N-metil-D-aspartat)-рецепторам, так и на модуляции механизмов боли, связанных с влиянием на ГАМКергические системы.

В терапевтических концентрациях флупиртин не связывается с альфа$_1$-, альфа$_2$-адренорецепторами, серотониновыми 5HT$_1$-, 5HT$_2$-рецепторами, дофаминергическими, бензодиазепиновыми, опиатными, центральными мускаринергическими или никотинергическими рецепторами.

Центральное действие флупиртина основано на 3 основных эффектах:

Обезболивающее действие

Флупиртин активирует (открывает) потенциалнезависимые калиевые каналы, что приводит к стабилизации мембранного потенциала нервной клетки. При этом происходит торможение активности NMDA-рецепторов и, как следствие, блокада нейрональных ионных каналов кальция, снижение внутриклеточного тока ионов кальция. Вследствие развивающегося подавления возбуждения нейрона в ответ на ноцицептивные стимулы, ингибирования ноцицептивной активации, реализуется обезболивающий эффект. При этом происходит торможение нарастания нейронального ответа на повторные болевые стимулы. Такое действие предотвращает усиление боли и переход ее в хроническую форму, а при уже имеющемся хроническом болевом синдроме ведет к снижению его интенсивности. Установлено также модулирующее влияние флупиртина на восприятие боли через нисходящую норадренергическую систему.

Миорелаксирующее действие

Антиспастическое действие на мышцы связано с блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящим к снятию мышечного напряжения. Это действие флупиртина проявляется при многих хронических заболеваниях, сопровождающихся болезненными мышечными спазмами (скелетно-мышечные боли в шее и спине, артропатии, тензионные головные боли, фибромиалгия).

Нейропротективное действие

Нейропротективные свойства препарата обусловливают защиту нервных структур от токсического действия высоких концентраций внутриклеточных ионов кальция, что связано с его способностью вызывать блокаду нейрональных ионных кальциевых каналов и снижать внутриклеточный ток ионов кальция.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь препарат 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.

$T_{1/2}$ препарата из плазмы крови составляет около 7 ч (10 ч для основного вещества и метаболита М1), что является достаточным для обеспечения обезболивающего эффекта.

Концентрация действующего вещества в плазме крови пропорциональна дозе. У лиц пожилого возраста (стар-

К

ше 65 лет) по сравнению с молодыми пациентами наблюдается увеличение $T_{1/2}$ (до 14 ч при однократном приеме и до 18,6 ч при приеме в течение 12 дней), и C_{max} препарата 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. Острая и хроническая боль при следующих состояниях:

- мышечные спазмы (скелетно-мышечные боли в шее и спине, артропатии, фибромиалгия);
- головные боли;
- злокачественные новообразования;
- дисменорея;
- посттравматическая боль;
- болевой синдром при травматологических/ортопедических операциях и вмешательствах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата;
- заболевания печени в анамнезе;
- холестаз;
- выраженная миастения;
- алкоголизм;
- звон в ушах (в т.ч. недавно излеченный);
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: нарушения функции печени и/или почек, возраст старше 65 лет, гипоальбуминемия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости (100 мл).

Взрослым: по 1 капс. 3–4 раза в день с равными интервалами между приемами. При выраженных болях — по 2 капс. 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 600 мг (6 капс.).

Дозы подбирают в зависимости от интенсивности боли и индивидуальной чувствительности больного к препарату.

Больным старше 65 лет: в начале лечения по 1 капс. утром и вечером. Доза может быть увеличена до 300 мг в зависимости от интенсивности боли и переносимости препарата.

У больных с выраженными признаками почечной недостаточности или при гипоальбуминемии суточная доза не должна превышать 300 мг (3 капс.).

У больных со сниженной функцией печени суточная доза не должна превышать 200 мг (2 капс.).

При необходимости назначения более высоких доз препарата за больными устанавливают тщательное наблюдение.

Длительность терапии определяется лечащим врачом и зависит от динамики болевого синдрома и переносимости. При длительном применении следует контролировать активность печеночных ферментов с целью выявления ранних симптомов гепатотоксичности.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Наиболее часто (10% случаев)* — усталость/слабость (у 15% больных), особенно в начале лечения.

Часто (от 1 до 10%) — головокружение, изжога, тошнота, рвота, запор, расстройство пищеварения, метеоризм, боль в животе, сухость во рту, потеря аппетита, депрессия, нарушения сна, потливость, беспокойство, нервозность, тремор, головная боль, диарея.

Редко (от 0,1 до 1%) — спутанность сознания, нарушения зрения и аллергические реакции (сыпь, крапивница и зуд, иногда с повышением температуры тела).

Очень редко (менее 0,01%) — преходящее повышение активности печеночных трансаминаз (при снижении дозы или отмене препарата возвращается к нормальным показателям),

острый или хронический лекарственный гепатит (с желтухой или без, элементами холестаза или без них).

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 связывается с белками, следует учитывать возможность взаимодействия его с другими одновременно принимаемыми ЛС (например ацетилсалициловой кислотой, бензилпенициллином, дигоксином, глибенкламидом, пропранололом, клонидином, варфарином и диазепамом), 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 (ацетилсалициловая кислота и др.) 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. *Симптомы:* тошнота, тахикардия, состояние прострации, плаксивость, спутанность сознания, сухость во рту.

Лечение: симптоматическое (промывание желудка, форсированный диурез, введение активированного угля и электролитов). Специфического антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У больных со сниженной функцией печени или почек следует контролировать активность печеночных ферментов и содержание креатинина в моче.

У пациентов страдающих звоном в ушах, в т.ч. недавно излеченным, возрастает риск повышения активности печеночных ферментов при приеме флупиртина, в связи с чем прием препарата противопоказан таким пациентам.

У больных старше 65 лет или с выраженными признаками почечной, и/или печеночной недостаточности, или гипоальбуминемии необходимо проводить коррекцию дозы.

При лечении флупиртином возможны ложноположительные реакции теста с диагностическими полосками на билирубин, уробилиноген и белок в моче. Аналогичная реакция возможна при количественном определении уровня 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 автотранспортом и работу с механизмами. Учитывая, что Катадолон® может ослаблять внимание и замедлять скорость реакции, во время лечения рекомендуется воздерживаться от управления транспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 100 мг.* По 10 капс. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1, 3 или 5 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КАТАДОЛОН® ФОРТЕ (KATADOLON® FORTE)

Флупиртин*. 407

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

табл. пролонг. 400 мг, бл. 7, 14, пач. картон. 1
Катадолон® форте

СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия . . . . . 1 табл.
активное вещество:
флупиртина малеат. . . . . 400 мг
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 (Е 172) — 6,25 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 2,06 мг; магния стеарат — 6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые двояковыпуклые таблетки, 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 относится к неопиоидным анальгетикам центрального действия, не вызывающим зависимости и привыкания. Кроме того, он оказывает миорелаксирующее и нейропротективное действия.

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 в отношении 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 желудочно-кишечного тракта (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 Ml (2-амино-3-ацетамино-6-(4-фтор)-бензиламинопиридин). 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 (M2) не обладает биологической активностью.

К настоящему времени не было проведено исследований, направленных 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 M1 (ацетиловый метаболит); 12% — метаболит M2 (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. Острая и хроническая боль, обусловленная мышечным спазмом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к флупиртину и другим компонентам препарата;
- заболевания печени, в т.ч. сопровождающиеся холестазом и высоким риском развития печеночной энцефалопатии;
- шум в ушах (в т.ч. недавно излеченный);
- миастения *gravis*;
- гипоальбуминемия;
- алкоголизм;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: пожилой возраст (старше 65 лет); тяжелая почечная недостаточность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости (100 мл), по 1 табл. 1 раз в день. Максимальная суточная доза — 400 мг.

Если боль продолжает беспокоить, необходимо рассмотреть вопрос о дополнительной терапии другими обезболивающими средствами. Длительность терапии определяется лечащим врачом и зависит от динамики болевого синдрома и переносимости. Во время лечения необходимо регулярно контролировать активность печеночных ферментов в сыворотке крови и концентрацию креатинина в моче.

У пожилых пациентов (старше 65 лет): начальная доза — по 1/2 табл. 1 раз в день. При хорошей переносимости дозу можно увеличить до 1 табл. 1 раз в день. Максимальная суточная доза — 400 мг.

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется.

При тяжелой почечной недостаточности начальная доза — по 1/2 табл. 1 раз в день. При хорошей переносимости дозу можно увеличить до 1 табл. 1

раз в день. Максимальная суточная доза — 400 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные действия носят транзиторный характер.

Со стороны ЖКТ: с частотой не менее 1/100, но менее 1/10 — изжога, тошнота, рвота, запор, потеря аппетита, боль в животе, сухость во рту, метеоризм, диарея.

Со стороны нервной системы: с частотой не менее 1/100, но менее 1/10 — головокружение, нарушение сна, потливость, депрессия, тремор, головная боль, беспокойство, нервозность; с частотой не менее 1/1000, но менее 1/100 — спутанность сознания, нарушение зрения.

Аллергические реакции: с частотой не менее 1/1000, но менее 1/100 — кожная сыпь, крапивница, зуд.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: с частотой менее 1/10000 — повышение активности печеночных трансаминаз (при снижении дозы или отмене флупиртина показатели нормализуются), ятрогенный гепатит (острый или хронический, с желтухой или без нее, с симптомами холестаза или без них); неизвестная частота — печеночная недостаточность.

Прочие: с частотой не менее 1/10 — ощущение усталости (особенно в начале лечения); с частотой не менее 1/1000, но менее 1/100 — повышение температуры тела.

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. *Симптомы:* описаны случаи приема 5 г флупиртина пациентами с суицидальным поведением. Передозировку сопровождали симптомы тошноты, ощущение усталости, тахикардия, плаксивость, ступор, спутанность сознания, сухость во рту.

Лечение: симптоматическое (промывание желудка, индукция рвоты, прием активированного угля, введение электролитных растворов, форсированный диурез). Специфического антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При применении препарата Катадолон форте у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) и у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность и следует начинать лечение с более низкой дозы (см. «Способ применения и дозы»). При применении препарата Катадолон® форте следует регулярно проводить контроль показателей функции печени и почек (активность печеноч-

ных трансаминаз в плазме крови и концентрацию креатинина в моче).
При лечении препаратом Катадолон® форте 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 Катадолон® форте в высоких дозах в отдельных случаях может отмечаться окрашивание мочи в зеленый цвет, что не является клиническим признаком какой-либо патологии.
Влияние на способность к управлению транспортом и работу с техникой. Следует соблюдать осторожность во время применения препарата Катадолон® форте в связи с тем, что могут развиваться нежелательные реакции такие, как головокружение и нарушение зрения, влияющие на способность концентрировать внимание и скорость психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки пролонгированного действия, 400 мг.* По 7 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1 блистеру в картонной пачке. По 10 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 2 блистера в картонной пачке. По 14 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1, 3 или 6 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КАТЕДЖЕЛЬ С ЛИДОКАИНОМ (CATHEJELL WITH LIDOCAINE)

Лидокаин* + Хлоргексидин*. *265*

Montavit Pharmazeutische Fabrik GmbH (Австрия)

СОСТАВ

♣Гель для наружного применения . . . . . 100 г

гель д/наружн. прим., шпр. одноразов. 12,5 г, бл. 1, кор. картон. 1

Катеджель с лидокаином

активные вещества:
лидокаина гидрохлорид . . . . . 2 г
хлоргексидина дигидрохлорид. . . . . 0,05 г
вспомогательные вещества: гиэтеллоза (гидроксиэтилцеллюлоза) — 1,5 г; глицерол — 20 г; вода для инъекций — до 100 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный, бесцветный или почти бесцветный гель.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антисептическое, местноанестезирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный препарат, оказывающий антисептическое и местноанестезирующее действие.
Хлоргексидин — противомикробный препарат, действующий на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, дрожжи, дерматофиты. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий — *Treponema spp., Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas spp., Chlamydia spp., Ureaplasma spp.* Сохраняет активность (хотя несколько сниженную) в присутствии крови,

гноя, различных секретов и органических веществ.

Лидокаин — местный анестетик. Противомикробное действие и адекватная анестезия развиваются через 5–10 мин после применения препарата.

Водорастворимый прозрачный гель обеспечивает четкий оптический обзор и обладает смазывающим эффектом при различных эндоскопических процедурах.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика инфекции; анестезия при оперативных и диагностических эндоскопических вмешательствах у детей и взрослых в урологии, гинекологии, проктологии (все формы эндоскопии, замена фистульных катетеров), интубация;
- купирование симптомов воспаления, сопровождающихся болевым синдромом, слизистой оболочки мочеиспускательного канала, влагалища, цервикального канала и прямой кишки (в комплексной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность.

С осторожностью: беременность (I триместр). В случае применения в период лактации следует воздерживаться от кормления ребенка грудью в течение 12 ч после использования препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Возможно (см. *«С осторожностью»*).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Местно*. Для медленной инстилляции перед введением инструментов (врачом или специально обученным персоналом) необходимо:

- раскрыть блистер, удалив бумагу с прозрачного корпуса (по возможности только до перетяжки);
- отломать кончик без значительного усилия (по возможности еще в упаковке). При этом необходимо проследить, чтобы кончик был полностью удален, во избежание повреждения слизистой. Для облегчения введения рекомендуется предварительно выдавить каплю геля;
- инстилляцию проводить посредством легкого давления на гофрированный шприц. После опорожнения шприца необходимо держать его в сжатом состоянии до извлечения;
- введение инструментов рекомендуется проводить через 5–10 мин после инстилляции геля.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При повышенной чувствительности возможны аллергические реакции (аллергический дерматит, кожная сыпь, ангионевротический отек), жжение в месте аппликации.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Избегать совместного применения с препаратами йода.

Ингибиторы МАО усиливают местноанестезирующее действие лидокаина.

Несовместим с мылом, а также детергентами, содержащими анионную группу (сапонины, натрия лаурилсульфат, натрия карбоксиметилцеллюлоза).

Совместим с ЛС, содержащими катионную группу (бензалкония хлорид).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат стерилен и предназначен для одноразового введения.

В случае применения в период лактации следует воздерживаться от кормления ребенка грудью в течение 12 ч после использования препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Гель для наружного применения.* По 12,5 г в одноразовом полипропиленовом гофрированном шприце с вытянутым и отламывающимся наконечником.

Шприц помещают в блистер, состоящий из двух частей: верхняя — пропиленовая пленка, выдерживающая стерилизацию паром, нижняя — бумажная.

1. Блистер помещают в картонную упаковку.
2. Упаковка для стационара: 1 шприц помещают в блистер. По 5 или 25 блистеров помещают в картонную коробку, на боковой стороне которой печатается текст инструкции по применению.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КВАМАТЕЛ® (QUAMATEL®)

Фамотидин* **403**

Gedeon Richter (Венгрия)

лиоф. д/р-ра для в/в введ. 20 мг, фл. 72,8 мг [с р-лем, амп., нож. амп.], пач. картон. 5
Квамател®

СОСТАВ
Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения . . . . 1 фл.
активное вещество:
фамотидин . . . . . 20 мг
вспомогательные вещества: кислота аспарагиновая — 8,8 мг; маннитол — 44 мг
растворитель: 0,9% раствор натрия хлорида (натрия хлорид — 45 мг, вода для инъекций — до 5 мл)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Лиофилизат:* порошок белого или почти белого цвета.
Растворитель: прозрачный бесцветный раствор без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоязвенное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Фамотидин является мощным конкурентным ингибитором H_2-гистаминовых рецепторов.
Основным клинически значимым фармакологическим действием фамотидина является ингибирование желудочной секреции. Фамотидин снижает как концентрацию соляной кислоты, так и объем желудочной секреции, в то время как изменения секреции пепсина пропорциональны секретируемому объему.
У здоровых добровольцев и пациентов с гиперсекрецией фамотидин ингибирует базальную и ночную секрецию соляной кислоты и пепсиногена, а также секрецию, стимулируемую введением пентагастрина, бетазола, кофеина, инсулина и физиологическим рефлексом блуждающего нерва.
Продолжительность ингибирования секреции при использовании доз 20 и 40 мг составляет 10–12 ч.
Фамотидин практически не оказывает влияние на концентрацию гастрина в сыворотке натощак или после приема пищи.
Фамотидин не оказывает влияние на опорожнение желудка, экзокринную функцию поджелудочной железы, кровоток в печени и портальной системе.
Фамотидин не оказывает влияние на ферментную систему цитохрома P450 в печени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Кинетика фамотидина носит линейный характер.
Всасывание
Квамател® предназначен только для в/в введения.

Распределение
Связывание с белками плазмы выражено относительно слабо (15–20%). $T_{1/2}$ составляет 2,3–3,5 ч. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью $T_{1/2}$ фамотидина может превышать 20 ч.
Биотрансформация
Метаболизм фамотидина происходит в печени. Единственным метаболитом, обнаруженным у человека, является сульфоксид.
Выведение
Фамотидин выводится почками в неизмененном виде (65–70%) и путем метаболизма (30–35%). Почечный клиренс составляет 250–450 мл/мин, что указывает на некоторую степень канальцевой экскреции. Небольшая часть введенной дозы может экскретироваться в форме сульфоксида.

ПОКАЗАНИЯ

- язва двенадцатиперстной кишки;
- язва желудка без малигнизации;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- другие состояния, сопровождающиеся гиперсекрецией (например синдром Золлингера-Эллисона);
- предотвращение аспирации кислого желудочного содержимого (синдрома Мендельсона) при проведении общей анестезии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст.

С осторожностью: печеночная и/или почечная недостаточность; цирроз печени с портосистемной энцефалопатией (в анамнезе); иммунодефицит.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Фамотидин проникает через плаценту. Контролируемых исследований у человека не проводилось. Квамател® не рекомендуется использовать во время беременности.
Фамотидин секретируется с грудным молоком у человека; в связи с этим грудное вскармливание во время применения препарата Квамател® следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в.*

Квамател® рекомендован к использованию у госпитализированных пациентов, которые не имеют возможности принимать препарат внутрь. Квамател® может использоваться до тех пор, пока проведение пероральной терапии не станет возможным.
Рекомендованная доза составляет 20 мг в/в 2 раза в день (каждые 12 ч).
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, гиперсекреторные состояния: в/в медленно, в течение 2 мин по 20 мг 2 раза в сутки в разбавленном виде; в/в инфузия — медленно, в течение 15–30 мин по 20 мг 2 раза в сутки.
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: начальная доза — 20 мг 2 раза в сутки в/в медленно.
Синдром Золлингера-Эллисона: начальная доза составляет 20 мг в/в каждые 6 ч. Далее доза препарата зависит от объема секреции и клинического состояния пациента.
При общей анестезии для предотвращения аспирации кислого желудочного содержимого: 20 мг в/в утром в день операции или по меньшей мере за 2 ч до начала операции. Начальная доза для в/в введения не может превышать 20 мг. Для проведения в/в инъекции содержимое флакона следует растворить в 5–10 мл 0,9% раствора натрия хлорида (ампула растворителя), а затем медленно ввести (в течение не менее 2 мин). При инфузии препарата раствор следует вводить на протяжении 15–30 мин.
Растворы следует готовить непосредственно перед введением. Можно ис-

пользовать только прозрачные бесцветные растворы.

Почечная недостаточность: поскольку фамотидин экскретируется преимущественно почками, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью необходимо соблюдать меры предосторожности. Если Cl креатинина составляет менее 30 мл/мин, а сывороточная концентрация креатинина превышает 3 мг/100 мл, то суточную дозу необходимо снизить до 20 мг или увеличить интервалы между введениями до 36–48 ч.

Пожилые пациенты: коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Следующие нежелательные явления были описаны со следующей частотой: редко — ≥1/10000, <1/1000; очень редко — <1/10000; неизвестно (нет возможности установить на основании имеющихся данных).

Однако во многих случаях причинная взаимосвязь с терапией фамотидином не установлена.

Гематологические нарушения: очень редко — агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, тромбоцитопения.

Иммунные нарушения: очень редко — анафилаксия.

Нарушения обмена веществ и питания: очень редко — анорексия.

Психические расстройства: очень редко — депрессия, галлюцинации, возбуждение, тревога, спутанность сознания.

Неврологические нарушения: редко — головная боль, головокружение.

Со стороны органов слуха и равновесия: неизвестно — звон в ушах.

Кардиальные нарушения: очень редко — аритмия, AV блокада.

Респираторные нарушения, заболевания грудной клетки и средостения: очень редко — бронхоспазм.

Пищеварительные нарушения: редко — диарея, запор; очень редко — ощущения дискомфорта в животе, тошнота, рвота, сухость во рту.

Гепатобилиарные нарушения: очень редко — холестатическая желтуха.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки: очень редко — угревая сыпь, алопеция, ангионевротический отек, сухость кожи, токсический эпидермальный некролиз, крапивница, зуд.

Скелетно-мышечные нарушения, заболевания соединительной ткани: очень редко — артралгия, мышечные спазмы.

Репродуктивные нарушения, заболевания молочных желез: очень редко — гинекомастия (при прекращении лечения носит обратимый характер).

Системные нарушения и осложнения в месте введения: очень редко — повышенная утомляемость, лихорадка.

Отклонения от нормы, выявленные при лабораторном обследовании: очень редко — отклонение активности печеночных ферментов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Совместим с 0,18 и 0,9% раствором натрия хлорида, 4 и 5% раствором декстрозы, 4,2% раствором натрия гидрокарбоната.

Увеличивает всасывание амоксициллина и клавулановой кислоты.

Антациды и сукральфат замедляют абсорбцию фамотидина.

Уменьшает всасывание итраконазола и кетоконазола.

ЛС, угнетающие костный мозг, увеличивают риск развития нейтропении.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. У пациентов с синдромом патологической гиперсекреции использовались дозы до 800 мг/сут на протяжении периода свыше 1 года, что не сопровождалось возникновением серьезных нежелательных явлений.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия; мониторинг состояния пациента.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом терапии фамотидином или, если такой возможности нет, перед переходом на пероральное лечение необхо-

димо исключить наличие злокачественного новообразования желудка.
При печеночной недостаточности Квамател® следует использовать с осторожностью в сниженной дозе.
Поскольку в случае использования блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов была описана перекрестная реактивность, применение препарата Квамател® у пациентов, имеющих в анамнезе гиперчувствительность к другим блокаторам H_2-гистаминовых рецепторов, требует осторожности.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой. Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с техникой, поскольку во время лечения может возникать головокружение и наблюдаться повышенная утомляемость.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.* В бесцветном стеклянном флаконе (I гидролитического класса) с резиновой пробкой, закрытой алюминиевым колпачком по 72,8 мг (соответствует 20 мг действующего вещества). В бесцветной стеклянной ампуле (I гидролитического класса) с точкой для разлома по 5 мл растворителя (0,9% раствор натрия хлорида). На флаконе и ампуле этикетка. 5 фл. и 5 амп. в контурной пластиковой упаковке. 1 контурная пластиковая упаковка в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЕТОНАЛ® (KETONAL®)

Кетопрофен* **203**

Сандоз ЗАО (Россия)

СОСТАВ

♣**Крем для наружного применения ..... 1 г**
активное вещество:
кетопрофен .... 50 мг
вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат; пропилпарагидроксибензоат; пропиленгликоль; изопропилмиристат; вазелин (белый); эльфакос ST9; пропиленгликоля глицерил олеат; магния сульфат; вода очищенная

гель д/наружн. прим. 2,5%, туба алюм. 50 г, пач. картон. 1
Кетонал®

♣**Гель для наружного применения ..... 1 г**
активное вещество:
кетопрофен .... 25 мг
вспомогательные вещества: карбомер; троламин (триэтаноламин); этанол 96%; лаванды масло (масло лавандовое эфирное); вода

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Крем:* белый или почти белый однородный крем.

Гель: однородный бесцветный прозрачный гель.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен — НПВП, основными свойствами которого являются анальгетическое, противовоспалительное и противоотечное действие.

Кетопрофен — один из наиболее эффективных ингибиторов циклооксиК

геназ, также ингибирует активность липооксигеназы и брадикинина. Стабилизирует лизосомальные мембраны и препятствует высвобождению ферментов, участвующих в воспалительном процессе.

Кетопрофен хорошо проникает в подкожную клетчатку, связки и мышцы, в синовиальную жидкость и достигает там терапевтических концентраций. Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Кетопрофен при местном применении в виде геля всасывается чрезвычайно медленно и практически не кумулирует в организме. Биодоступность геля — около 5%. Проникает в подкожную клетчатку, связки и мышцы, синовиальную жидкость и достигает там терапевтических концентраций. Концентрация препарата в плазме крайне низкая.

Кетопрофен метаболизируется в печени с образованием конъюгатов, которые выводятся преимущественно с мочой. Метаболизм кетопрофена не зависит от возраста, наличия тяжелой почечной недостаточности или цирроза печени. Экскреция кетопрофена с мочой осуществляется медленно.

крем д/наружн. прим. 5%, туба, 50 г, пач. картон. 1
Кетонал®

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в т.ч.:

- ревматоидный артрит и периартрит;
- анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), псориатический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера);
- остеоартроз различной локализации;
- тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит;
- травмы опорно-двигательного аппарата (в т.ч. спортивные), ушиб мышц и связок, растяжение связок, разрыв связок и сухожилий мышц.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам, тиапрофеновой кислоте или другим НПВС, фенофибрату, блокаторам УФ лучей, отдушкам;
- указание в анамнезе на приступы бронхиальной астмы после применения НПВС и салицилатов;
- беременность (III триместр);
- детский возраст (до 15 лет);
- нарушение целостности кожных покровов (экзема, мокнущий дерматит, открытая или инфицированная рана);
- реакции фоточувствительности в анамнезе;
- воздействие солнечного света, в т.ч. непрямые солнечные лучи и УФ облучение в солярии на протяжении всего периода лечения и еще 2 нед после прекращения лечения.

С осторожностью: нарушение функции печени и/или почек, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, заболевания крови, бронхиальная астма, хроническая сердечная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение кетопрофена противопоказано в III триместре беременности.

Кетонал® гель и крем могут быть использованы в I и II триместрах беременности после консультации с врачом, если ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Применение геля и крема Кетонал® во время грудного вскармливания не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Для наружного применения.*

Крем. Небольшое количество крема (примерно 3–5 см) легкими втирающими движениями наносят тонким слоем на кожу воспаленного или болезненного участка тела 2–3 раза в день. Продолжительность курса лечения без консультации врача не должна превышать 14 дней.

Гель. Небольшое количество геля (3–5 см) наносят тонким слоем на кожу воспаленного или болезненного участка тела 1–2 раза в сутки и осторожно втирают.

Дозировка должна быть подобрана в соответствии с площадью пораженного участка: 5 см Кетонал® геля соответствуют 100 мг кетопрофена, 10 см — 200 мг кетопрофена.

При необходимости Кетонал® гель можно сочетать с другими лекарственными формами препарата Кетонал® (капсулы, таблетки, суппозитории ректальные).

Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

Окклюзионная повязка не рекомендуется.

Не использовать без консультации врача более 14 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее частыми проявлениями, ассоциированными с применением геля или крема, содержащего кетопрофен, являются местные проявления.

Классификация побочных реакций по частоте их выявления: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000).

Аллергические реакции: очень редко — ангионевротический отек, анафилаксия.

Со стороны кожи и кожных придатков: нечасто — эритема, зуд, жжение, экзема, транзиторный дерматит легкой степени тяжести; редко — крапивница, сыпь, фоточувствительность, буллезный дерматит, пурпура, мультиформная эритема, лихеноидный дерматит, некроз кожи, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко — единичный случай тяжелого контактного дерматита (на фоне плохой гигиены и инсоляции), единичный случай тяжелого генерализованного фотодерматита, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны дыхательной системы: очень редко — астматические приступы как вариант аллергической реакции.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко — единичный случай ухудшения функции почек у пациента с хронической почечной недостаточностью; в единичных случаях — интерстициальный нефрит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Поскольку концентрация препарата в плазме крайне низкая, проявления симптомов взаимодействия с другими препаратами (аналогичные симптомам при системном применении) возможны только при частом и длительном применении.

Не рекомендуется одновременное применение других топических форм (мази, гели), содержащих кетопрофен или другие НПВП.

Одновременный прием ацетилсалициловой кислоты уменьшает степень связывания кетопрофена с белками плазмы.

Кетопрофен, как и другие НПВП, может снижать выведение метотрексата и способствовать увеличению его токсичности.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и влияние на их выведение не являются значимыми.

Пациентам, принимающим кумарин-содержащие противосвертывающие препараты, рекомендуется проводить лечение под наблюдением врача.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* раздражение, эритема и зуд.

Лечение: в случае передозировки кожу необходимо тщательно промыть под проточной водой, прекратить применение геля и крема Кетонал® и обратиться к лечащему врачу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Необходимо избегать попадания геля или крема в глаза, на кожу вокруг глаз, слизистые оболочки.

При появлении каких-либо побочных эффектов необходимо прекратить применение препарата и обратиться к врачу.

Если вы забыли нанести гель или крем, нанесите его в то время, когда должна быть нанесена следующая доза, но не удваивайте ее.

Крем или гель Кетонал® может применяться в комбинации с другими лекарственными формами препарата Кетонал® (капсулами, таблетками, свечами). Суммарная суточная доза независимо от лекарственной формы не должна превышать 200 мг.

При появлении кожных реакций, в т.ч. развившихся при совместном применении с октокрилен-содержащими препаратами, следует немедленно прекратить лечение.

Для уменьшения риска развития фоточувствительности рекомендуется защищать обработанные гелем или кремом участки кожи одеждой от воздействия УФ облучения на протяжении всего периода лечения и еще 2 нед после прекращения применения. Не применять в виде окклюзионных повязок.

Следует тщательно мыть руки после каждого нанесения препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакции. Данных об отрицательном влиянии геля и крема Кетонал® на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Крем для наружного применения, 5%*. По 30 или 50 г крема в тубе алюминиевой; по 1 тубе в картонной пачке.

Гель для наружного применения, 2,5%. По 50 или 100 г геля в тубе алюминиевой; по 1 тубе в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КЕТОНАЛ® (KETONAL®)

Кетопрофен* **203**

Сандоз ЗАО (Россия)

табл. п.п.о. 100 мг, фл. темн. стекл. 20, пач. картон. 1
Кетонал®

СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.
активное вещество:
кетопрофен . . . . . 50 мг

вспомогательные вещества: лактоза — 186,1 мг; магния стеарат — 2,4 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,5 мг
оболочка капсулы: титана диоксид — 0,94 мг; краситель патентованный синий «*Patent blue V*» — 0,17 мг; желатин — до 47 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.
активное вещество:
кетопрофен . . . . . 100 мг
вспомогательные вещества: магния стеарат — 1,6 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,2 мг; повидон — 5 мг; крахмал кукурузный — 44,2 мг; тальк — 8 мг; лактоза — 60 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза — 4,622 мг; макрогол 400 — 0,94 мг; индигокармин (Е132) — 0,153 мг; титана диоксид — 1,054 мг; тальк — 0,281 мг; воск карнаубский — 0,05 мг

Таблетки пролонгированного действия . . . . . 1 табл.
активное вещество:
кетопрофен . . . . . 150 мг

табл. пролонг. 150 мг, фл. темн. стекл. 20, пач. картон. 1
Кетонал®

капс. 50 мг, фл. темн. стекл. 25, пач. картон. 1
Кетонал®

вспомогательные вещества: магния стеарат — 3 мг; кремния диоксид коллоидный — 2 мг; повидон — 7,5 мг; МКЦ — 67,5 мг; гипромеллоза — 60 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы:* непрозрачные капсулы, №3, белый корпус, голубая крышка.
Содержимое капсул — рассыпчатый или спрессованный порошок белого цвета с желтоватым оттенком.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: светло-голубые, круглые, двояковыпуклые таблетки.
Таблетки пролонгированного действия: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен является нестероидным противовоспалительным препаратом, обладающим противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Благодаря ингибированию ЦОГ-1 и -2 и частично липооксигеназы кетопрофен подавляет синтез

ПГ и брадикинина, стабилизирует лизосомальные мембраны.

Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Кетопрофен легко абсорбируется из ЖКТ, биодоступность — 90%. Связывание с белками плазмы — 99%. При пероральном приеме 100 мг кетопрофена C_{max} препарата в плазме (10,4 мкг/мл) достигаются через 1 ч 22 мин.

V_d препарата в тканях составляет от 0,1 до 0,2 л/кг. Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость.

Прием пищи не влияет на биодоступность кетопрофена.

Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму при посредстве микросомальных ферментов печени. Он связывается с глюкуроновой кислотой и выводится из организма в виде глюкуронида. До 80% кетопрофена выводится почками, остальное — через ЖКТ. В связи с быстрым метаболизмом его биологический $T_{1/2}$ составляет менее 2 ч. У больных с почечной недостаточностью кетопрофен выводится из организма более медленно, и его $T_{1/2}$ увеличивается на 1 ч. У больных с печеночной недостаточностью кетопрофен может аккумулироваться в тканях. У больных пожилого возраста метаболизм и выведение кетопрофена происходят медленнее, но это имеет клиническое значение только для больных с пониженной функцией почек.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в т.ч.:

воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата

- ревматоидный артрит;
- серонегативные артриты (анкилозирующий спондилоартрит — болезнь Бехтерева; псориатический артрит, реактивный артрит — синдром Рейтера);
- подагра, псевдоподагра;
- остеоартроз

болевой синдром

- тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит;
- головная боль;
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром;
- болевой синдром при онкологических заболеваниях;
- альгодисменорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим НПВП;
- бронхиальная астма, ринит или крапивница в анамнезе, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- детский возраст (до 15 лет);
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность;
- некомпенсированная сердечная недостаточность;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение);
- хроническая диспепсия;
- III триместр беременности;
- период лактации.

С осторожностью: язвенная болезнь в анамнезе; бронхиальная астма в анамнезе; клинически выраженные сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий; дислипидемия; печеночная недостаточность; гипербилирубинемия; алкогольный цирроз печени;

почечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания крови; дегидратация; сахарный диабет; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ; курение; сопутствующая терапия антикоагулянтами (например варфарин), антиагрегантами (например ацетилсалициловая кислота), пероральными ГКС (например преднизолон), СИОЗС (например циталопрам, сертралин).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение кетопрофена в III триместре беременности противопоказано.

В I и II триместрах беременности назначение препарата возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При приеме препарата необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Капсулы*

Внутрь, проглатывая целиком, во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл).

Обычно препарат назначают по 1–2 капс. 2–3 раза в день.

Пероральные препараты Кетонал® можно сочетать с применением ректальных суппозиториев; например больной может принять по 1 капс. Кетонал® (50 мг) утром и в середине дня и ввести 1 суппозиторий (100 мг) ректально вечером. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Внутрь, проглатывая целиком во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл).

Обычно препарат назначают по 1 табл. 2 раза в день. Пероральные препараты Кетонал® можно сочетать с применением ректальных суппозиториев, например, больной может принять 1 табл. (100 мг) Кетонал® утром и ввести 1 суппозиторий (100 мг) ректально вечером. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

Таблетки пролонгированного действия

Внутрь, проглатывая целиком во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл).

Препарат назначают по 1 табл. (150 мг) 1 раз вдень. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота возникновения побочных эффектов характеризуется как очень распространенные (>10%), распространенные (>1, <10%), нераспространенные (>0,1, <1%), редкие (>0,01, <0,1%) и очень редкие (< 0,01%).

Аллергические реакции: распространенные — кожные реакции (зуд, крапивница); нераспространенные — ринит, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции.

Пищеварительная система: распространенные — диспепсия (тошнота, диарея или запор, метеоризм, рвота, снижение или повышение аппетита), боль в животе, стоматит, сухость во рту; нераспространенные (при длительном применении в больших дозах) — изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, нарушение функции печени; редкие — перфорация органов ЖКТ, обострение болезни Крона, мелена, желудочно-кишечное кровотечение.

ЦНС: распространенные — головная боль, головокружение, сонливость, утомляемость, нервозность, кошмарные сновидения; редкие — мигрень, периферическая полинейропатия; очень редкие — галлюцинации, дезориентация и расстройство речи.

Органы чувств: редкие — шум в ушах, изменение вкуса, нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит.

ССС: нераспространенные — тахикардия, артериальная гипертензия, периферические отеки.

Мочевыделительная система: редкие — нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия (чаще развиваются у людей, длительно принимающих НПВП и диуретики).
Прочие: редкие — кровохарканье, метроррагия.
Лабораторные показатели: кетопрофен уменьшает агрегацию тромбоцитов, транзиторное повышение уровня ферментов печени; редкие — анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, пурпура.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Кетопрофен может ослаблять действие диуретиков и гипотензивных средств и усиливать действие пероральных гипогликемических и некоторых противосудорожных препаратов (фенитоин).
Совместное применение с другими НПВП, салицилатами, ГКС, этанолом повышает риск развития желудочно-кишечных осложнений.
Одновременное назначение с антикоагулянтами, тромболитиками, антиагрегантами повышает риск развития кровотечений.
При одновременном приеме НПВП с диуретиками или ингибиторами АПФ повышается риск нарушения функции почек.
Повышает концентрацию в плазме сердечных гликозидов, БКК, препаратов лития, циклоспорина, метотрексата.
НПВП могут уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВП нужно начинать не ранее чем через 8–12 дней после отмены мифепристона.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* как и в случае других НПВП, при передозировке кетопрофена могут отмечаться тошнота, рвота, боли в животе, рвота с кровью, мелена, нарушение сознания, угнетение дыхания, судороги, нарушение функции почек и почечная недостаточность.
Лечение: при передозировке показано промывание желудка и применение активированного угля, симптоматическая терапия. Воздействие кетопрофена на ЖКТ можно ослабить с помощью антагонистов H_2-рецепторов, ингибиторов протонной помпы и ПГ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Кетонал® можно запивать молоком или принимать с антацидными препаратами с целью уменьшения частоты желудочно-кишечных расстройств; молоко и антацидные препараты не влияют на всасываемость препарата. При длительном применении НПВП необходимо следить за состоянием крови, а также функциями почек и печени, особенно у больных пожилого возраста.
Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать АД при применении кетопрофена для лечения больных, страдающих гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые приводят к задержке жидкости в организме.
Как и другие НПВП, кетопрофен может маскировать признаки инфекционных заболеваний.
Влияние на способности к концентрации внимания. Данных об отрицательном влиянии Кетонал® в рекомендуемых дозах на способности к управлению автомобилем или работе с механизмами нет. Вместе с тем, пациентам, отмечающим нестандартные эффекты при приеме Кетонал®, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 50 мг.* По 25 капс. во флаконах темного стекла; по 1 фл. в картонной пачке.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. По 20 табл. во флаконах темного стекла; по 1 фл. в картонной пачке.
Таблетки пролонгированного действия, 150 мг. По 20 табл. во флаконах темного стекла; по 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЕТОНАЛ® (KETONAL®)

Кетопрофен* **203**

Сандоз ЗАО (Россия)

р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл, амп. темн. стекл. 2 мл, бл. 5, пач. картон. 2

Кетонал®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . 1 амп.

активное вещество:

кетопрофен . . . . . 100 мг

вспомогательные вещества: пропиленгликоль — 800 мг; этанол — 200 мг; бензиловый спирт — 40 мг; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый раствор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен является нестероидным противовоспалительным препаратом. Кетопрофен обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием.

Кетопрофен блокирует действие ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и частично липооксигеназы, что приводит к подавлению синтеза ПГ (в т.ч. и в ЦНС, вероятнее всего, в гипоталамусе).

Стабилизирует *in vitro* и *in vivo* липосомальные мембраны, при высоких концентрациях *in vitro* кетопрофен подавляет синтез брадикинина и лейкотриенов.

Кетопрофен не оказывает отрицательное влияние на состояние суставного хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Распределение.* Кетопрофен на 99% связан с белками плазмы крови, в основном с альбуминовой фракцией. Объем распределения составляет 0,1 л/кг. Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость и достигает там концентрации, равной 50% концентрации в плазме крови. Плазменный клиренс кетопрофена составляет приблизительно 0,08 л/кг/ч. Эффективные концентрации кетопрофена определяются в крови даже через 24 ч после его приема.

Метаболизм и выведение. Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму при действии микросомальных ферментов печени, $T_{1/2}$ составляет менее 2 ч. Кетопрофен связывается с глюкуроновой кислотой и выводится из организма в виде глюкуронида. Активных метаболитов кетопрофена нет. До 80% кетопрофена выводится почками в течение 24 ч, в основном в форме глюкуронида кетопрофена.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью большая часть препарата выделяется через кишечник. При приеме высоких доз печеночный клиренс также увеличивается. Через кишечник выводится до 40% препарата.

У пациентов с печеночной недостаточностью плазменная концентрация кетопрофена увеличена в 2 раза (вероятно, за счет гипоальбуминемии, и вследствие этого высокого уровня несвязанного активного кетопрофена), таким пациентам необходимо назначать препарат в минимальной терапевтической дозе.

У пациентов с почечной недостаточностью клиренс кетопрофена снижен, однако коррекция доз требуется только в случае тяжелой почечной недостаточности.

У пациентов пожилого возраста метаболизм и выведение кетопрофена протекают медленнее, что имеет клиническое значение только для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в т.ч.:

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата;
- ревматоидный артрит, серонегативные артриты (анкилозирующий спондилит — болезнь Бехтерева, псориатический артрит, реактивный артрит — синдром Рейтера);
- подагра, псевдоподагра;
- остеоартроз;
- болевой синдром, в т.ч. слабый, умеренный и выраженный;
- головная боль, мигрень;
- тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит;
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром, в т.ч. сопровождающийся воспалением и повышением температуры;
- болевой синдром при онкологических заболеваниях;
- альгодисменорея, воспалительные процессы органов малого таза, в т.ч. андексит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим НПВП;
- бронхиальная астма, ринит или крапивница в анамнезе, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- детский возраст (до 15 лет);
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек;
- некомпенсированная сердечная недостаточность;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение);
- хроническая диспепсия;
- III триместр беременности;
- период лактации.

С осторожностью:

- при наличии в анамнезе язвенной болезни, бронхиальной астмы, клинически выраженных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических артерий, дислипидемии, прогрессирующих заболеваний печени, гипербилирубинемии, алкоголизма, почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, заболеваний крови, дегидратации; сахарного диабета, анамнестических данных о развитии поражения ЖКТ, наличии инфекции *Helicobacter pylori*, курении; при применении сопутствующей терапии антикоагулянтами (например варфарин), антиагрегантами (например ацетилсалициловая кислота), пероральными ГКС (например преднизолон), СИОЗС (например циталопрам, сертралин);
- с наследственной непереносимостью галактозы, фруктозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, или сахарно-изомальтазной недостаточностью;
- в пожилом возрасте;

• во время I и II триместров беременности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Ингибирование синтеза ПГ может оказать нежелательное влияние на течение беременности и/или на эмбриональное развитие. Данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований при применении ингибиторов синтеза ПГ на ранних сроках беременности, подтверждают повышение риска самопроизвольного аборта и формирования пороков сердца (≈1–1,5 %). Назначать препарат беременным женщинам в I и II триместрах беременности возможно только в случае, когда преимущества для матери оправдывают возможный риск для плода.

Противопоказано применение кетопрофена у беременных женщин во время III триместра беременности из-за возможности развития слабости родовой активности матки и/или преждевременного закрытия артериального протока, возможного увеличения времени кровотечения, маловодия и почечной недостаточности.

На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кетопрофена в грудное молоко, поэтому при необходимости назначения кетопрофена кормящей матери, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в, в/м.*

В/м введение: по 100 мг (1 амп.) 1–2 раза в день.

В/в инфузионное введение кетопрофена должно проводиться только в условиях стационара.

Непродолжительная в/в инфузия: 100–200 мг (1–2 амп.) кетопрофена, разведенных в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводится в течение 0,5–1 ч; возможно повторное введение через 8 ч.

Продолжительная в/в инфузия: 100–200 мг (1–2 амп.) кетопрофена, разведенных в 500 мл инфузионного раствора (0,9% раствор натрия хлорида, лактатсодержащий раствор Рингера, 5% раствор декстрозы), вводится в течение 8 ч; возможно повторное введение через 8 ч.

Кетопрофен можно сочетать с анальгетиками центрального действия; его можно смешивать с опиоидами (например морфин) в одном флаконе; нельзя смешивать в одном флаконе с трамадолом из-за выпадения осадка.

Парентеральное введение препарата Кетонал® можно сочетать с применением пероральных форм (таблетки, капсулы) или ректальных суппозиториев.

Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. По данным ВОЗ, нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: редко — геморрагическая анемия, лейкопения; частота неизвестна — агранулоцитоз, тромбоцитопения, нарушение функции костного мозга.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — анафилактические реакции (включая анафилактический шок).

Со стороны нервной системы: нечасто — головная боль, головокружение, сонливость; редко — парестезии; частота неизвестна — судороги, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органов чувств: редко — нечеткость зрения, шум в ушах.

Со стороны ССС: частота неизвестна — сердечная недостаточность, гипертония, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы: редко — астма, носовые кровотечения, отек гортани; частота неизвестна — бронхоспазм (в особенности, у па-

циентов с гиперчувствительностью к НПВП), ринит.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, диспепсия, боль в области живота; нечасто — запоры, диарея, вздутие живота, гастрит; редко — пептическая язва, стоматит; очень редко — обострение язвенного колита или болезни Крона, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — гепатит, повышение уровня печеночных ферментов и билирубина.

Со стороны кожных покровов: нечасто — кожная сыпь, кожный зуд; частота неизвестна — фотосенсибилизация, алопеция, крапивница, ангионевротический отек, эритема, буллезная сыпь, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко — острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, аномальные значения показателей функции почек.

Прочее: нечасто — отеки, усталость; редко — увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Кетопрофен может ослаблять действие диуретиков и гипотензивных средств и усиливать действие пероральных гипогликемических и некоторых противосудорожных препаратов (фенитоин).

Совместное применение с другими НПВП, салицилатами, ГКС, этанолом повышает риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Одновременное назначение с антикоагулянтами (гепарин, варфарин), тромболитиками, антиагрегантами (тиклопидин, клопидогрел) повышает риск развития кровотечений.

Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, НПВП, низкомолекулярными гепаринами, циклоспорином, такролимусом и триметопримом повышает риск развития гиперкалиемии.

Повышает концентрацию в плазме крови сердечных гликозидов, БКК, препаратов лития, циклоспорина, метотрексата и дигоксина.

Увеличивает токсичность метотрексата и нефротоксичность циклоспорина.

Одновременное использование с пробенецидом значительно снижает клиренс кетопрофена в плазме крови.

Сочетанный прием с глюкокортикоидами и другими НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) увеличивает вероятность возникновения побочных эффектов (в частности со стороны ЖКТ).

НПВП могут уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВП следует начинать не ранее, чем через 8–12 дней после отмены мифепристона.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при передозировке кетопрофена могут отмечаться тошнота, рвота, боль в области живота, рвота с кровью, мелена, нарушение сознания, угнетение дыхания, судороги, нарушение функции почек и почечная недостаточность.

Лечение: при передозировке показано промывание желудка и применение активированного угля, симптоматическая терапия. Воздействие кетопрофена на ЖКТ можно ослабить с помощью ингибиторов протонной помпы и ПГ. В случае развития почечной недостаточности рекомендуется проведение гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При длительном применении НПВП необходимо периодически оценивать клинический анализ крови, а также контролировать функцию почек и печени, в особенности, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), проводить анализ кала на скрытую кровь. Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать АД при применении кетопрофена для лечения пациентов, страдающих артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые приводят к задержке жидкости в организме.

При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить.

Как и другие НПВП, кетопрофен может маскировать симптомы инфекционно-воспалительных заболеваний. В случае обнаружения признаков инфекции или ухудшения самочувствия на фоне применения препарата необходимо незамедлительно обратиться к врачу.

При наличии в анамнезе противопоказаний со стороны ЖКТ (кровотечения, перфорация, язвенная болезнь), проведении длительной терапии и применении высоких дозировок кетопрофена пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача.

Из-за важной роли ПГ в поддержании почечного кровотока следует проявлять особую осторожность при назначении кетопрофена пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, а также при лечении пожилых пациентов, принимающих диуретики, и пациентов, у которых, по какой-либо причине, наблюдается снижение ОЦК (например после хирургического вмешательства). Применение кетопрофена может влиять на женскую фертильность, поэтому пациенткам с бесплодием (в т.ч. проходящим обследование) не рекомендуется использовать препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Данных об отрицательном влиянии препарата Кетонал® в рекомендуемых дозах на способность к управлению автомобилем или работу с механизмами нет. Вместе с тем, пациентам, у которых на фоне применения препарата возникают сонливость, головокружение или другие неприятные ощущения со стороны нервной системы, включая нарушение зрения, рекомендуется воздержаться от вождения и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл.* По 2 мл препарата в ампулах темного стекла I гидролитического класса с точкой надлома красного цвета; на верхней части ампулы кольцо желтого цвета; на ампулу наклеивают этикетку. По 5 или 10 амп. помещают в прозрачный открытый блистер или в прозрачный блистер, покрытый белой полимерной пленкой. По 2 или 5 блистеров (по 5 амп.) помещают в картонную пачку. По 5 блистеров (по 10 амп.) помещают в картонную пачку (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

К

КЕТОНАЛ® ДУО (KETONAL® DUO)

Кетопрофен* **203**

Сандоз ЗАО (Россия)

капс. с модиф. высвоб. 150 мг, бл. 10, пач. картон. 3

Кетонал® ДУО

СОСТАВ

Капсулы с модифицированным высвобождением . . 1 капс.

ядро пеллет
активное вещество:
кетопрофен .... 150 мг
вспомогательные вещества: МКЦ; лактозы моногидрат; повидон; натрий кроскармеллоза; полисорбат 80
оболочка пеллет: эудрагит RS30D (этилакрилата, метилметакрилата и триметиламмониоэтилметакрилата сополимер [1:2:0,1]); эудрагит RL30D (этилакрилата, метилметакрилата и триметиламмониоэтилметакрилата сополимер [1:2:0,2]); триэтилцитрат; полисорбат 80; тальк; железа (III) оксид желтый (E172); кремния диоксид коллоидный
оболочка капсулы: желатин; индигокармин (E132); титана диоксид (E171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Капсула №1 с прозрачным корпусом и синей крышкой. Содержимое капсулы представляет собой белые и желтые пеллеты.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен является НПВП, обладающим противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Благодаря ингибированию ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и, частично, липооксигеназы кетопрофен подавляет синтез ПГ и брадикинина, стабилизирует лизосомальные мембраны. Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Кетонал® ДУО представляет собой новую лекарственную форму, отличающуюся от обычных капсул способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет, белые (около 60% от общего количества) и желтые (покрытые оболочкой). Кетопрофен быстро высвобождается из белых пеллет и медленно из желтых, что обусловливает сочетание быстрого и пролонгированного действия препарата.
Препарат хорошо всасывается после приема внутрь. Биодоступность как обычных капсул, так и капсул с модифицированным высвобождением одинакова и составляет 90%. Прием пищи не влияет на общую биодоступность (AUC) кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания.
После перорального приема кетопрофена в виде капсул с модифицированным высвобождением 150 мг плазменная C_{max} 9036,64 нг/мл достигается в течение 1,76 ч.
Распределение. Кетопрофен на 99% связан с белками плазмы крови, преимущественно с альбуминовой фракцией. V_d в тканях составляет 0,1–0,2 л/кг. Препарат хорошо проникает в синовиальную жидкость и достигает там концентрации, равной 30% плазменной. Значимые концентрации кетопрофена в синовиальной жидкости стабильны и сохраняются до 30 ч, в результате чего на длительное время уменьшается болевой синдром и скованность суставов.
Метаболизм и выведение. Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму при посредстве микросомальных ферментов печени, $T_{1/2}$ кетопрофена менее 2 ч. Он связывается с глюкуроновой кислотой и выводится из организма в виде глюкуронида. Активных метаболитов кетопрофена нет.
До 80% кетопрофена выводится почками, остальное — через ЖКТ.
У больных с печеночной недостаточностью плазменная концентрация кетопрофена увеличена в 2 раза (вероятно, за счет гипоальбуминемии и вследствие этого — высокого уровня несвязанного активного кетопрофена); таким пациентам необходимо назначение препарата в минимальной терапевтической дозе.
У пациентов с почечной недостаточностью клиренс кетопрофена снижен, что также требует коррекции доз.

У пациентов пожилого возраста метаболизм и выведение кетопрофена происходят медленнее, но это имеет клиническое значение только для больных с пониженной функцией почек.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в т.ч.:

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит; серонегативные артриты — анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), псориатический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера); подагра, псевдоподагра; остеоартроз;
- болевой синдром: головная боль; тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит; посттравматический и послеоперационный болевой синдром; болевой синдром при онкологических заболеваниях; альгодисменорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим НПВП;
- бронхиальная астма, ринит или крапивница в анамнезе, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона в фазе обострения, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- детский возраст (до 15 лет);
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек;
- некомпенсированная сердечная недостаточность;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение);
- хроническая диспепсия;
- III триместр беременности, период лактации.

С осторожностью: язвенная болезнь в анамнезе; бронхиальная астма в анамнезе; клинически выраженные сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий; дислипидемия; прогрессирующие заболевания печени; гипербилирубинемия; алкоголизм; почечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания крови; дегидратация; сахарный диабет; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ; курение; сопутствующая терапия антикоагулянтами (например варфарин), антиагрегантами (например ацетилсалициловая кислота), пероральными ГКС (например преднизолон), СИОЗС (например циталопрам, сертралин), длительное применение НПВП.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение кетопрофена в третьем триместре беременности противопоказано. В первом и втором триместрах беременности назначение препарата возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При приеме препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Стандартная доза Кетонал® ДУО для взрослых и детей старше 15 лет составляет 150 мг/сут (1 капс. с модифицированным высвобождением). Капсулы следует принимать во время или после еды, запивая водой или мо-

локом (объем жидкости должен быть не менее 100 мл).

Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота возникновения побочных эффектов характеризуется как очень распространенные (>10%), распространенные (>1%, <10%), нераспространенные (>0,1%, <1%), редкие (>0,01%, <0,1%) и очень редкие (<0,01%).

Аллергические реакции: распространенные — кожные реакции (зуд, крапивница); нераспространенные — ринит, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции.

Пищеварительная система: распространенные — диспепсия (тошнота, диарея или запор, метеоризм, рвота, снижение или повышение аппетита), боль в животе, стоматит, сухость во рту; нераспространенные (при длительном применении в больших дозах) — изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, нарушение функции печени; редкие — перфорация органов ЖКТ, обострение болезни Крона, мелена, желудочно-кишечное кровотечение.

ЦНС: распространенные — головная боль, головокружение, нарушение сна, утомляемость, нервозность, кошмарные сновидения; редкие — мигрень, периферическая полинейропатия; очень редкие — галлюцинации, дезориентация и расстройство речи.

Органы чувств: редкие — шум в ушах, изменение вкуса, нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит.

ССС: нераспространенные — тахикардия, артериальная гипертензия, периферические отеки.

Мочевыделительная система: редкие — нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия (чаще развиваются у людей, длительно принимающих НПВП и диуретики).

Прочие: редкие — кровохарканье, меноррагия.

Лабораторные показатели: кетопрофен уменьшает агрегацию тромбоцитов; транзиторное повышение уровня ферментов печени; редкие — анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, пурпура.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Кетопрофен может ослаблять действие диуретиков и гипотензивных средств и усиливать действие пероральных гипогликемических и некоторых противосудорожных препаратов (фенитоин).

Совместное применение с другими НПВП, салицилатами, ГКС, этанолом повышает риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Одновременное назначение с антикоагулянтами, тромболитиками, антиагрегантами повышает риск развития кровотечений.

При одновременном приеме НПВП с диуретиками или ингибиторами АПФ повышается риск нарушения функции почек.

Повышает концентрацию в плазме сердечных гликозидов, БКК, препаратов лития, циклоспорина, метотрексата.

НПВП могут уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВП следует начинать не ранее чем через 8–12 дней после отмены мифепристона.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Как и в случае других НПВП, при передозировке кетопрофена могут отмечаться тошнота, рвота, боли в животе, рвота с кровью, мелена, нарушение сознания, угнетение дыхания, судороги, нарушение функции почек и почечная недостаточность.

При передозировке показано промывание желудка и применение активированного угля. Лечение — симптоматическое; воздействие кетопрофена на ЖКТ можно ослабить с помощью антагонистов H_2-рецепторов, ингибиторов протонной помпы и ПГ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При длительном применении НПВП необходимо следить за состоянием крови, а также функциональным состоянием по-

чек и печени, особенно у больных пожилого возраста (старше 65 лет).
Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать АД при применении кетопрофена для лечения больных, страдающих гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые приводят к задержке жидкости в организме. Как и другие НПВП, кетопрофен может маскировать признаки инфекционных заболеваний.
Влияние на способности к концентрации внимания
Данных об отрицательном влиянии Кетонал® ДУО в рекомендуемых дозах на способность к управлению автомобилем или работе с механизмами нет. Вместе с тем, пациентам, отмечающим нестандартные эффекты при приеме Кетонал® ДУО, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы с модифицированным высвобождением, 150 мг.* По 10 капс. в блистере; по 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Кетопрофен (Ketoprofen*)*

Синонимы

Кетонал®: гель д/наружн. прим., капс., крем д/наружн. прим., р-р для в/в и в/м введ., табл. п.п.о., табл. пролонг. *(Сандоз ЗАО)* 187
Кетонал® ДУО: капс. с модиф. высвоб. *(Сандоз ЗАО)* 199

Кларитромицин (Clarithromycin*)*

Синонимы

Фромилид® Уно: табл. п.о. пролонг. *(KRKA)* 408

КЛЕКСАН® (CLEXANE®)

Эноксапарин натрия* **469**

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

р-р для п/к введ. 4000 Анти-Ха МЕ/0,4 мл, шпр. одноразов. 0,4 мл, бл. 5 пач. картон. 2
Клексан®

СОСТАВ
Раствор для инъекций 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл; 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл; 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл; 10000 анти-Ха МЕ/1 мл

В шприце	Предварительно заполненные шприцы				
	2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл	4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл	6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл	8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл	10000 анти-Ха МЕ/1,0 мл
Активное вещество: эноксапарин натрия (Евр.Ф., НД фирмы)	20 мг*	40 мг*	60 мг*	80 мг*	100 мг*
Растворитель: вода для инъекций (Евр.Ф.)	до 0,2 мл	до 0,4 мл	до 0,6 мл	до 0,8 мл	до 1,0 мл

* масса рассчитана на основании содержания используемого эноксапарина натрия (теоретическая активность 100 анти-Ха МЕ/мг).

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антитромботическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эноксапарин натрия — низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 дальтон: менее 2000 дальтон — <20%, от 2000 до 8000 дальтон — >68%, более 8000 дальтон — <18%. Эноксапарин натрия получают щелочным гидролизом бензилового эфира гепарина, выделенного из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Его структура характеризуется невосстанавливающимся фрагментом 2-О-сульфо-4-енпиразиносуроновой кислоты и восстанавливающимся фрагментом 2-N,6-О-дисульфо-D-глюкопиранозида. Структура эноксапарина содержит около 20% (в пределах от 15 до 25%) 1,6-ангидропроизводного в восстанавливающемся фрагменте полисахаридной цепи. В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает анти-Ха активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIа или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл).

При использовании его в профилактических дозах он незначительно изменяет АЧТВ, практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на уровень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.

Анти-IIа активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIа активность наблюдается примерно через 3–4 ч после п/к введения и достигает 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг — при двукратном введении и 1,5 мг/кг — при однократном введении соответственно.

Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3–5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0,2; 0,4; 1,0 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг и 1 мг/кг и 1,5 мг/кг соответственно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетика эноксапарина в указанных режимах дозирования носит линейный характер. Вариабельность внутри и между группами пациентов низкая. После повторного п/к введения 40 мг эноксапарина натрия один раз в сутки и п/к введения эноксапарина натрия в дозе 1,5 мг/кг один раз в сутки у здоровых добровольцев равновесная концентрация достигается ко 2 дню, причем площадь под фармакокинетической кривой в среднем на 15% выше, чем после однократного введения. После повторных п/к введений эноксапарина натрия в суточной дозе 1 мг/кг два раза в сутки равновесная концентрация достигается через 3–4 дня, причем площадь под фармакокинетической кривой в среднем на 65% выше, чем после однократного введения и средние значения C_{max} составляют соответственно 1,2 и 0,52 МЕ/мл.

Биодоступность эноксапарина натрия при п/к введении, оцениваемая на основании анти-Ха активности, близка к 100%.

Объем распределения анти-Ха активности эноксапарина натрия составляет примерно 5 л и приближается к объему крови.

Эноксапарин натрия является препаратом с низким клиренсом. После в/в введения в течение 6 ч в дозе 1,5 мг/кг среднее значение клиренса анти-Ха в плазме составляет 0,74 л/ч.

Выведение препарата носит монофазный характер с $T_{1/2}$ 4 ч (после однократного подкожного введения) и 7 ч (после многократного введения препарата).

Эноксапарин натрия в основном метаболизируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью. Выведение через почки активных фрагментов препарата составляет примерно 10% от введенной дозы и общая экскреция активных и

неактивных фрагментов составляет примерно 40% от введенной дозы.

Возможна задержка выведения эноксапарина натрия у пожилых пациентов в результате снижения функции почек с возрастом.

Отмечено уменьшение клиренса эноксапарина натрия у больных со сниженной функцией почек. После повторного п/к введения 40 мг эноксапарина натрия один раз в сутки происходит увеличение активности анти-Ха, представленной площадью под фармакокинетической кривой у больных с незначительным (Cl креатинина 50–80 мл/мин) и умеренным (Cl креатинина 30–50 мл/мин) нарушением функции почек. У больных с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин) площадь под фармакокинетической кривой в состоянии равновесия в среднем на 65% выше при повторном п/к введении 40 мг препарата один раз в сутки.

У людей с избыточной массой тела при п/к введении препарата клиренс несколько меньше. Если не делать поправку дозы с учетом массы тела больного, то после однократного п/к введения 40 мг эноксапарина натрия анти-Ха активность будет на 50% выше у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27% выше у мужчин с массой тела менее 57 кг по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозных тромбозов и эмболии при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях;
- профилактика венозных тромбозов и эмболии у больных, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования (см. «Особые указания»);
- лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии;
- профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при продолжительности сеанса не более 4 ч);
- лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой;
- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины;
- состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающаяся аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- и гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
- не рекомендуется применение препарата Клексан® у беременных женщин с искусственными клапанами сердца;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью использовать при следующих состояниях:

- нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуля-

ция, болезнь Виллебранда и др.), тяжелый васкулит;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки или другие эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;
- недавно перенесенный ишемический инсульт;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония;
- диабетическая или геморрагическая ретинопатия;
- тяжелый сахарный диабет;
- недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операции;
- проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), спинно-мозговая пункция (недавно перенесенная);
- недавние роды;
- эндокардит бактериальный (острый или подострый);
- перикардит или перикардиальный выпот;
- почечная и/или печеночная недостаточность;
- внутриматочная контрацепция (ВМК);
- тяжелая травма (особенно ЦНС), открытые раны на больших поверхностях;
- одновременный прием препаратов, оказывающих влияние на систему гемостаза.

У компании отсутствуют данные по клиническому применению препарата Клексан® при следующих заболеваниях: активный туберкулез, лучевая терапия (недавно перенесенная).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Сведений о том, что эноксапарин натрия проникает через плаценту человека во время II триместра беременности нет. Отсутствует информация относительно I и III триместров беременности. Поэтому Клексан® не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. За исключением особых случаев (см. ниже «Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрезкожного коронарного вмешательства» и «Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа»), эноксапарин натрия вводится глубоко п/к. Инъекции желательно проводить в положении больного лежа. При использовании предварительно заполненных шприцев на 20 и 40 мг во избежание потери препарата перед инъекцией не надо удалять пузырьки воздуха из шприца. Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную области брюшной стенки. Иглу необходимо вводить вертикально (не сбоку) на всю длину, в кожную складку, собранную и удерживаемую между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.

Препарат нельзя вводить в/м.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях

Больным с умеренным риском развития тромбозов и эмболии (общехирургические операции) рекомендуемая доза Клексана® составляет 20 мг один раз в сутки п/к. Первая инъекция производится за 2 ч до хирургического вмешательства.

Больным с высоким риском развития тромбозов и эмболии (ортопедические операции) препарат рекомендуется в дозе 40 мг 1 раз в сутки п/к (первая доза вводится за 12 ч до хирургического вмешательства), или 30

мг 2 раза в сутки (с началом введения через 12–24 ч после операции).

Длительность лечения Клексаном® в среднем составляет 7–10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии (например в ортопедии Клексан® назначается в дозе 40 мг один раз в сутки в течение 5 нед).

Особенности назначения Клексана® при спинальной/эпидуральной анестезии, а также при процедурах коронарной реваскуляризации описаны в разделе «Особые указания».

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний

Рекомендуемая доза Клексана® составляет 40 мг один раз в сутки п/к в течение 6–14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии

Препарат вводится п/к из расчета 1,5 мг/кг один раз в сутки или в дозе 1 мг/кг два раза в сутки. У больных с осложненными тромбоэмболическими нарушениями препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг два раза в день.

Длительность лечения в среднем составляет 10 дней. Желательно сразу же начать терапию антикоагулянтами для приема внутрь, при этом терапию Клексаном® необходимо продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта, т.е. международное нормализованное отношение (МНО) должно составлять 2,0–3,0.

Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа

Доза Клексана® составляет в среднем 1 мг/кг. При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг — при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг — при одинарном сосудистом доступе.

При гемодиализе препарат следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для 4-часового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета 0,5–1 мг/кг.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Клексан® вводится из расчета 1 мг/кг каждые 12 ч п/к при одновременном назначении ацетилсалициловой кислоты в дозе 100–325 мг один раз в сутки. Средняя продолжительность терапии составляет 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного).

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства

Лечение начинают с в/в болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг и сразу же после него (в пределах 15 мин) проводят п/к введение эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг (причем при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 100 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся каждые 12 ч из расчета 1 мг/кг массы тела (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 100 мг).

У лиц 75 лет и старше не применяется первоначальное в/в болюсное введение. Эноксапарин натрия вводится п/к в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч (причем, при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 75 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся каждые 12 ч из расчета 0,75 мг/кг (т.е. при весе более 100 кг доза может превышать 75 мг).

При комбинации с тромболитиками (фибринспецифическими и фибриннеспецифическими) эноксапарин натрия должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. Как

можно скорее после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты и, если нет противопоказаний, продолжаться в течение не менее 30 дней в дозах от 75 до 325 мг ежедневно.

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом составляет 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации составляет менее 8 дней.

Болюсное введение эноксапарина натрия должно проводиться через венозный катетер, и эноксапарин натрия не должен смешиваться или вводиться вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в системе следов других лекарственных веществ и их взаимодействия с эноксапарином натрия, венозный катетер должен промываться достаточным количеством 0,9% раствора натрия хлорида или декстрозы перед и после в/в болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия может безопасно вводиться с 0,9% раствором натрия хлорида и 5% раствором декстрозы.

Для проведения болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев на 60, 80 и 100 мг удаляют излишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 30 мг (0,3 мл). Доза 30 мг может непосредственно вводиться в/в.

Для проведения в/в болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер могут использоваться предварительно заполненные шприцы для п/к введения препарата на 60, 80 и 100 мг. Рекомендуется использовать шприцы на 60 мг, т.к. это уменьшает количество удаляемого из шприца препарата. Шприцы на 20 мг не используются, т.к. в них недостаточно препарата для болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия. Шприцы на 40 мг не используются, т.к на них отсутствуют деления и поэтому невозможно точно отмерить 30 мг.

Пациентам, которым проводится чрезкожное коронарное вмешательство, в случае если последняя п/к инъекция эноксапарина натрия была проведена менее чем за 8 ч до раздувания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительного введения эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя п/к инъекция эноксапарина натрия проводилась более чем за 8 ч до раздувания баллонного катетера, следует произвести дополнительное в/в болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 0,3 мг/кг.

Для повышения точности дополнительного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении чрезкожных коронарных вмешательств рекомендуется развести препарат до концентрации 3 мг/мл. Разведение раствора рекомендуется производить непосредственно перед использованием.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 3 мг/мл с помощью предварительно наполненного шприца на 60 мг рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором 50 мл (т.е. с 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы). Из емкости с инфузионным раствором с помощью обычного шприца извлекается и удаляется 30 мл раствора. Эноксапарин натрия (содержимое шприца для п/к введения на 60 мг) вводится в оставшиеся в емкости 20 мл инфузионного раствора. Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарина натрия осторожно перемешивается. Для введения с помощью шприца извлекается необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывается по формуле:

Объем разведенного раствора = Вес пациента (кг) × 0,1 или с помощью представленной ниже таблицы 1.

Таблица 1

Объемы, которые должны вводиться во внутривенную линию после разведения

Вес, кг	Необходимая доза (0,3 мг/кг), мг	Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 3 мг/мл, мл
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Пациенты пожилого возраста

За исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (смотри выше) для всех других показаний снижения доз эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста, если у них отсутствует нарушение функции почек, не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Тяжелое нарушение функции почек (Cl эндогенного креатинина менее 30 мл/мин)

Доза эноксапарина натрия снижается в соответствии с представленными ниже таблицами 2 и 3, т.к. у этих пациентов происходит накопление препарата.

При применении препарата с лечебной целью рекомендуется следующая коррекция режима дозирования:

Таблица 2

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
1 мг/кг п/к 2 раза в сутки	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки
1,5 мг п/к 1 раз в сутки	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки
Однократно: болюсное в/в введение в дозе 30 мг плюс 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки (максимально 100 мг для каждой из первых двух п/к инъекций)	Однократно: болюсное в/в введение в дозе 30 мг плюс 1 мг/кг п/к с последующим п/к введением в дозе 1мг/кг 1 раз в сутки (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)
Пожилые пациенты в возрасте ≥75 лет (только при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST)	
0,75 мг/кг п/к 2 раза в сутки без первоначального болюсного введения (максимально 75 мг для каждой из первых двух п/к инъекций)	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки без первоначального болюсного введения (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)

При применении препарата с профилактической целью рекомендуется следующая коррекция режима дозирования(см. табл. 3).

Таблица 3

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
40 мг п/к 1 раз в сутки	20 мг п/к 1 раз в сутки
20 мг п/к 1 раз в сутки	20 мг п/к 1 раз в сутки

Рекомендованная коррекция режима дозирования не применима при проведении гемодиализа.

При легком (Cl креатинина 50–80 мл/мин) и умеренном (Cl креатинина 30–50 мл/мин) нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако следует более тщательно проводить лабораторный контроль терапии.

Пациенты с печеночной недостаточностью. В связи с отсутствием клинических исследований, следует соблюдать осторожность при назначе-

нии эноксапарина натрия пациентам с нарушением функции печени.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Кровотечение*

Как и при применении других антикоагулянтов, возможно возникновение кровотечения, особенно при наличии сопутствующих факторов риска, таких как органические поражения, способствующие развитию кровотечения, инвазивные процедуры или использование препаратов, нарушающих гемостаз (см. «Особые указания» и «Взаимодействие»). При развитии кровотечения необходимо отменить введение препарата, установить причину кровотечения и начать соответствующую терапию.

Сообщалось о развитии тяжелых кровотечений, включая забрюшинные и внутричерепные кровоизлияния с частотой 0,1–1% у пациентов при лечении тромбозов глубоких вен и тромбоэмболией или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, и 0,01–0,1% у хирургических больных и при лечении стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

Некоторые из этих случаев были летальными.

При применении Клексана® на фоне спинальной/эпидуральной анестезии и послеоперационного использования проникающих катетеров описаны случаи образования нейроаксиальных гематом (в 0,01–0,1% случаев), приводивших к неврологическим нарушениям различной степени выраженности, включая длительно сохраняющийся или необратимый паралич (см. «Особые указания»).

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у хирургических больных и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST встречались с частотой 1–10% и с частотой 0,1–1% при профилактике венозных тромбозов у больных, находящихся на постельном режиме и при лечении стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

В течение первых дней после начала терапии может развиваться незначительно выраженная, преходящая, бессимптомная тромбоцитопения. В редких случаях (0,01–0,1%) сообщалось о развитии аутоиммунной тромбоцитопении в сочетании с тромбозом. В редких случаях тромбоз осложнялся инфарктом органа или ишемией конечности (см. раздел «Особые указания»).

Местные реакции

После п/к введения Клексана® может наблюдаться боль в месте инъекции, 1–10% случаев — гематома в месте инъекции. В некоторых случаях в месте введения препарата возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов, содержащих препарат, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата. В 0,001% случаев в месте инъекции может развиться некроз кожи, которому предшествует появление пурпуры или эритематозных болезненных папул. В этих случаях терапию Клексаном® следует прекратить.

Прочие

Редко наблюдались кожные (буллезные высыпания) и системные аллергические реакции, включая анафилактические и анафилактоидные реакции (с частотой 0,01–0,1%).

Некоторым больным может потребоваться прекращение лечения.

Описано бессимптомное и обратимое повышение активности печеночных ферментов.

Сообщалось о случаях гиперкалиемии при применении гепарина и низкомолекулярных гепаринов.

Как и при применении низкомолекулярного гепарина, нельзя исключить риск развития остеопороза в случае продолжительного лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами.*

Не следует чередовать применение эноксапарин натрия и других низкомолекулярных гепаринов, т.к. они отличаются друг от друга способом производства, молекулярным весом, специфической анти-Ха активностью, единицами измерения и дозировкой. И, как следствие этого, препараты характеризуются различной фармакокинетикой и биологической активностью (анти-IIа активность, взаимодействие с тромбоцитами).

С салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, НПВС (включая кеторолак), декстраном с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидином и клопидогрелом, системными ГКС, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромбоцитарными препаратами (включая антагонисты гликопротеина IIb/IIIa) — возрастание риска развития кровотечения (см. «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случайная передозировка Клексана® (при в/в, п/к или экстракорпоральном применении) может привести к геморрагическим осложнениям. При приеме внутрь даже больших доз всасывание препарата маловероятно.

Антикоагулянтные эффекты можно в основном нейтрализовать путем медленного в/в введения протамина сульфата, доза которого зависит от дозы введенного Клексана®. 1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтную активность 1 мг Клексана®, если эноксапарин натрия вводился не более чем за 8 ч до введения протамина. 0,5 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана®, если он вводился более 8 ч назад или при необходимости введения второй дозы протамина. Если же после введения эноксапарина натрия прошло 12 ч и более, введения протамина не требуется. Однако даже при введении больших доз протамина сульфата, анти-Ха активность Клексана® полностью не нейтрализуется (максимально — на 60%).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При назначении препарата в профилактических целях не было выявлено тенденции к увеличению кровоточивости. При назначении препарата в лечебных целях существует риск развития кровотечений у пациентов старшего возраста (особенно старше 80 лет). Рекомендуется проведение тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Рекомендуется, чтобы применение препаратов, способных нарушать гемостаз (салицилатов, ацетилсалициловой кислоты, НПВС, включая кеторолак; декстрана с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидина, клопидогрела; ГКС, тромболитиков, антикоагулянтов, антиагрегантов, включая антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), было прекращено до начала лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда их применение является строго показанным. Если показаны комбинации эноксапарина натрия с этими препаратами, то следует проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

У пациентов с нарушением функции почек существует риск развития кровотечения в результате увеличения активности анти-Ха. Так как это увеличение значительно возрастает у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина менее 30 мл/мин), рекомендуется проводить коррекцию дозы как при профилактическом, так и терапевтическом назначении препарата. Хотя не требуется проводить коррекцию дозы у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина — 30–50 или 50–80 мл/мин), рекомендуется проведение тщательного

контроля состояния таких пациентов (см. «Способ применения и дозы»).
Увеличение анти-Ха активности эноксапарина натрия при его профилактическом назначении у женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг может приводить к повышенному риску развития кровотечений.
Риск аутоиммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, существует и при использовании низкомолекулярных гепаринов. Если развивается тромбоцитопения, то ее обычно выявляют между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапарином натрия. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов до начала лечения препаратом и во время его применения.
При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить эноксапарин натрия и перевести больного на другую терапию.
Спинальная/эпидуральная анестезия
Как и при применении других антикоагулянтов, описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при использовании Клексана® на фоне спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении препарата в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при увеличении дозы препарата, а также при использовании катетеров после операции или при сопутствующем использовании дополнительных препаратов, оказывающих такое же влияние на гемостаз, как НПВС (см. «Взаимодействие»). Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинно-мозговой пункции.
Для снижения риска кровотечения из спинно-мозгового канала при эпидуральной или спинальной анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см.«Фармакокинетика»). Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия.
Установка или удаление катетера должны проводиться спустя 10–12 ч после применения профилактических доз Клексана® для профилактики тромбоза глубоких вен. В тех случаях, когда пациенты получают более высокие дозы эноксапарина натрия (1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг один раз в сутки), данные процедуры следует отложить на более длительный промежуток времени (24 ч). Последующее введение препарата должно осуществляться не ранее чем через 2 ч после удаления катетера.
Если врач назначает антикоагулянтную терапию во время проведения эпидуральной/спинальной анестезии, необходимо особо тщательное постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как боли в спине, нарушение сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушение функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При обнаружении симптомов, характерных для гематомы спинного мозга, необходима срочная диагностика и лечение, включающее при необходимости декомпрессию спинного мозга.
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
С особой осторожностью Клексан® следует назначать больным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином, в сочетании с тромбозом или без него.
Риск тромбоцитопении, вызванной гепарином, может сохраняться в течение нескольких лет. Если анамнести-

чески предполагается наличие тромбоцитопении, вызванной гепарином, то тесты на агрегацию тромбоцитов *in vitro* имеют ограниченное значение при прогнозировании риска ее развития. Решение о назначении Клексана® в таком случае можно принимать только после консультации с соответствующим специалистом.

Чрезкожная коронарная ангиопластика

С целью уменьшения риска кровотечения, связанного с инвазивной сосудистой манипуляцией при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, интродьюсер бедренной артерии не следует удалять в течение 6–8 ч после п/к введения Клексана®. Следующую расчетную дозу следует вводить не ранее чем через 6–8 ч после удаления интродьюсера бедренной артерии. Необходимо следить за местом инвазии, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

Искусственные клапаны сердца

Не были проведены исследования, позволяющие достоверно оценить эффективность и безопасность Клексана® в предотвращении тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца. Применение препарата с этой целью рекомендовано быть не может (см. раздел «Противопоказания»).

Лабораторные тесты

В дозах, используемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, Клексан® существенно не влияет на время кровотечения и общие коагуляционные показатели, а также на агрегацию тромбоцитов или на связывание их с фибриногеном.

При повышении дозы может удлиняться АЧТВ и время свертывания. Увеличение АЧТВ и времени свертывания не находятся в прямой линейной зависимости от увеличения антитромботической активности препарата, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний профилактическое назначение эноксапарина натрия оправдано, только если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из нижеперечисленных факторов риска венозного тромбообразования:

- возраст более 75 лет;
- наличие злокачественных новообразований;
- тромбозы и эмболии в анамнезе;
- ожирение;
- гормональная терапия;
- сердечная недостаточность;
- хроническая дыхательная недостаточность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Клексан® не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций, 2000 анти-Ха МЕ/ 0,2 мл; 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл; 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл; 10000 анти-Ха МЕ/1 мл.*

1 вид упаковки: 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл. По 0,2 мл или 0,4 мл или 0,6 мл или 0,8 мл или 1 мл раствора препарата в стеклянном шприце (тип I) соответственно.По 2 шприца в блистере. По 1 или 5 блистеров в картонную пачку.

2 вид упаковки: По 0,2 мл или 0,4 мл или 0,6 мл или 0,8 мл или 1 мл раствора препарата в стеклянном шприце (тип I) с защитной системой иглы соответственно. По 2 шприца в блистере. По 1 или 5 блистеров в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЛОПИДЕКС® (KLOPIDEX)

Клопидогрел* 219

BELUPO d.d. (Республика Хорватия)

табл. п.п.о. 75 мг,
бл. 15, пач. картон. 2
Клопидекс®

СОСТАВ

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

активное вещество:
клопидогрел (в форме клопидогрела гидросульфата форма-1) . . . . . 75 мг

вспомогательные вещества: гипролоза — 6,125 мг, маннитол — 120,175 мг, МКЦ — 17,15 мг, макрогол 6000 — 2,45 мг, касторовое масло гидрогенизированное — 1,225 мг

оболочка пленочная: Opadry розовый (лактозы моногидрат — 2,8 мг; гипромеллоза (15 CPS) — 1,921 мг; титана диоксид (Е171) — 1,656 мг; триацетин — 0,56 мг; железа оксид красный (Е172) — 0,063 мг) — 7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиагрегантное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с его рецептором на тромбоцитах и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов.

Благодаря необратимому связыванию, 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.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобожденным АДФ.

Так как образование активного метаболита происходит при помощи ферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление тромбоцитов. Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов. В частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема 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 агрегация тромбоцитов подавляется в

среднем на 40–60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, обычно — в течение 5 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*
После приема внутрь в дозе 75 мг/сут быстро всасывается, характеризуется высокой абсорбцией и биодоступностью. Однако концентрация исходного вещества в плазме низкая и через 2 ч после приема не достигает предела измерения (0,025 мкг/л).
По данным почечной секреции метаболитов клопидогрела, всасывание составляет около 50%.
Распределение
In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы на 98 и 94% соответственно.
Метаболизм
Клопидогрел активно метаболизируется в печени, а основной метаболит — неактивное производное карбоксиловой кислоты, составляет около 85% циркулирующего в плазме крови вещества. T_{max} этого метаболита (C_{max} — около 3 мг/л после многократного приема внутрь в дозе 75 мг) достигается через 1 ч после приема внутрь.
Активный метаболит — тиольное производное клопидогрела — образуется путем окисления клопидогрела до 2-оксо-клопидогрела и последующего гидролиза. *In vitro* этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов Р450 CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, выделенный *in vitro*, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя агрегацию тромбоцитов.
Выведение
Около 50% препарата выводится почками и около 46% — кишечником в течение 120 ч после приема внутрь. После однократного приема внутрь дозы 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. $T_{1/2}$ основного циркулирующего неактивного метаболита после разового и повторного приема составляет 8 ч.
Концентрация основного циркулирующего метаболита в плазме после приема 75 мг/сут у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (Cl креатинина — от 5 до 15 мл/мин) ниже по сравнению с пациентами с хронической почечной недостаточностью средней тяжести (Cl креатинина — от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Хотя ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с почечной недостаточностью тоже было ниже, чем у здоровых добровольцев, удлинение времени кровотечения было таким же, как и у здоровых добровольцев, принимавших 75 мг/сут клопидогрела. Кроме того, клиническая переносимость была хорошей у всех пациентов.
У пациентов с циррозом печени прием клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней был безопасен и хорошо переносился. C_{max} клопидогрела при однократном и повторном применении у пациентов с циррозом печени была значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Однако плазменные концентрации основного циркулирующего метаболита и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, а также время кровотечения были сопоставимы в обеих группах.
Фармакогенетика
Несколько полиморфных ферментов системы Р450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита — 2-оксоклопидогрела.
Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов *ex vivo*, отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 отвечает за нормально функционирующий метабо-

лизм, тогда как аллель гена изофермента CYP2C19*2 и изофермента CYP2C19*3 ответственны за сниженный метаболизм. Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% представителей европеоидной расы и у 99% представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные со сниженным метаболизмом, представлены изоферментами CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

Пожилой возраст. Различий в показателях агрегации тромбоцитов и времени кровотечения между лицами пожилого возраста (старше 75 лет) и молодыми добровольцами не наблюдалось. Не требуется коррекция дозы для лиц пожилого возраста.

Нарушение 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 ниже на 25%, чем у здоровых добровольцев; удлинение времени кровотечения одинаково в сравнении со здоровыми добровольцами, принимавшими 75 мг/сут клопидогрела.

Нарушение функции печени. Среднее время кровотечения и ингибирование АДФ-индуцированной агрегации при применении клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней у пациентов с тяжелым поражением печени сопоставимо со здоровыми добровольцами.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика атеротромботических событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;
- предотвращение атеротромботических событий (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой — АСК) у пациентов 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 тромболитической терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение (в т.ч. пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние);
- беременность и период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: умеренная печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (ХПН), патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, операции), склонность к кровотечениям, одновременный прием АСК, варфарина, НПВС (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2), гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, наследственное снижение функции CYP2C19.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Поскольку клинические данные о применении препарата во время беременности отсутствуют, не рекомендуется применение клопидогрела у беременных женщин. Препарат может быть применен во время беременности только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Испытания на животных не указывают на прямые или косвенные неблагоприятные воздействия на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие.

При необходимости терапии клопидогрелом, следует прекратить грудное вскармливание, поскольку испытания на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Данные о проникновении клопидогрела в грудное молоко человека неизвестны.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.
Внутрь, независимо от приема пищи.

Для профилактики атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или диагностированной окклюзией периферических артерий — по 75 мг 1 раз в сутки.

У больных с инфарктом миокарда лечение следует начинать с первых дней по 35-й день инфаркта миокарда, а у больных с ишемическим инсультом — в сроки от 7 дней до 6 мес после ишемического инсульта.

Для предотвращения атеротромботических событий при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q) — начинают с однократного приема нагрузочной дозы — 300 мг, а затем принимают по 75 мг/сут (в сочетании с АСК в дозах 75–325 мг/сут, рекомендуемая доза — 100 мг/сут). Максимальный благоприятный эффект наступает через 3 мес. Курс лечения — до 1 года.

Для предотвращения атеротромботических событий при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) — по 75 мг/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение по крайней мере, 4 нед. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 возможно уменьшение эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования у таких пациентов не установлен.

Опыт применения у пациентов с ХПН или умеренной степенью печеночной недостаточности ограничен.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов определена согласно следующим определениям: очень часто — более 1/10; часто — более 1/100 и менее 1/10; нечасто — более 1/1000 и менее 1/100; редко — более 1/10000 и менее 1/1000; очень редко — менее 1/10000, включая единичные случаи.

Наиболее часто появляющаяся реакция, которая встречается на протяжении первого месяца приема препарата — кровотечение. Случаи сильного кровотечения зарегистрированы у пациентов, принимающих клопидогрел одновременно с АСК или клопидогрел с АСК и гепарином.

Со стороны органов кроветворения: нечасто — тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко — нейтропения, в т.ч. выраженная; очень редко — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), анемия, в т.ч. апластическая, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны ЦНС: нечасто — головная боль, головокружение, парестезии, внутричерепное кровоизлияние, в т.ч. с летальным исходом; очень редко — спутанность сознания, галлюцинации, нарушение вкуса.

Со стороны органов чувств: нечасто — кровоизлияние в конъюнктиву и сетчатку глаза; редко — вертиго.

Со стороны ССС: часто — гематома; очень редко — тяжелые кровотечения, кровотечение из операционной раны, васкулит, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: очень часто — носовое кровотечение; очень редко — бронхоспазм, интер-

стициальный пневмонит, легочное кровотечение, кровохарканье.

Со стороны пищеварительной системы: часто — диарея, боль в животе, диспепсия, кровотечение из ЖКТ; нечасто — язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко — забрюшинное кровотечение; очень редко — панкреатит, колит, в т.ч. язвенный или лимфоцитарный, стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит, нарушение функциональных проб печени, кровотечение из ЖКТ с летальным исходом.

Со стороны кожных покровов: часто — подкожные кровоизлияния; нечасто — кожная сыпь, зуд, пурпура; очень редко — ангионевротический отек, крапивница, эритематозная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, экзема, красный плоский лишай.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — гемартроз, артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — гематурия; очень редко — гломерулонефрит, гиперкреатининемия.

Аллергические реакции: очень редко — анафилактические реакции, сывороточная болезнь.

Лабораторные показатели: нечасто — удлинение времени кровотечения.

Прочие: очень редко — лихорадка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не рекомендуется одновременное применение клопидогрела и варфарина в связи с повышенным риском кровотечений.

Назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с клопидогрелом повышает риск развития кровотечений, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при их одновременном применении.

АСК не изменяет ингибирующий эффект клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел усиливает действие АСК на коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов. Совместное применение этих препаратов требует осторожности. Однако у больных, страдающих острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, рекомендуется длительное совместное применение клопидогрела и АСК (до 1 года).

При одновременном применении с НПВС может повышаться риск кровотечений, поэтому следует соблюдать осторожность при их одновременном применении.

Одновременный прием с ингибиторами CYP2C19 (например омепразол) не рекомендуется.

Активный метаболит клопидоргела ингибирует активность изофермента CYP2C9, в результате чего могут повышаться концентрации фенитоина, толбутамида и НПВС в плазме крови.

Многочисленные клинические исследования не выявили значимого клинического взаимодействия при одновременном назначении клопидогрела и таких препаратов, как атенолол, ингибиторы АПФ, средства, снижающие содержание холестерина в крови, нифедипин, дигоксин, фенобарбитал, циметидин, эстрогены, теофиллин.

Антациды не влияют на всасывание клопидогрела.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно удлинение времени кровотечения и последующие осложнения в виде развития кровотечений.

Лечение: остановка кровотечения, переливание тромбоцитарной массы.

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 выраженного кровотечения, связанного с травмами, хирургическими вмешательствами, у пациентов, име-

ющих повреждения, способствующие возникновению кровотечений (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 может усилить интенсивность кровотечения, поэтому, за исключением особых редких клинических ситуаций (таких как наличие флотирующего тромба в левом желудочке, стентирование у пациентов с мерцательной аритмией), совместное применение с варфарином не рекомендуется. В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.

Больные должны быть предупреждены о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения им следует информировать об этом врача. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства (включая стоматологические). Очень редко на фоне приема клопидогрела развивалась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), иногда после краткосрочного применения. Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, поражением почек и лихорадкой. ТТП — потенциально жизнеугрожающее состояние, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

Из-за отсутствия данных не рекомендуется назначать клопидогрел пациентам с острым ишемическим инсультом давностью менее 7 дней.

При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза, поэтому этим пациентам следует с осторожностью назначать клопидогрел из-за ограниченного опыта применения препарата у этих пациентов.

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью. Лекарственные формы, содержащие гидрогенизированное касторовое масло, могут вызывать диспепсию и диарею.

Препарат Клопидекс® содержит лактозу, поэтому не следует применять препарат больным с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Клопидогрел не влияет на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.* По 15 табл. в ПВХ/ПВДХ/алюминиевом блистере. 2 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Клопидогрел (Clopidogrel*)*

Синонимы

Клопидекс®: табл. п.п.о. *(BELUPO d.d.)* 214

Листаб® 75: табл. п.п.о. *(Сотекс ФармФирма)* 265

КСАРЕЛТО® (XARELTO®)

Ривароксабан* *338*

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

табл. п.п.о. 10 мг,
бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 10,
пач. картон. 10
Ксарелто®

СОСТАВ

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

активное вещество:
ривароксабан микронизированный . . . . . 10 мг

вспомогательные вещества:
МКЦ — 40 мг; кроскармеллоза натрия — 3 мг; гипромеллоза 5сР — 3 мг; лактозы моногидрат — 27,9 мг; магния стеарат — 0,6 мг; натрия лаурил сульфат — 0,5 мг

оболочка пленочная: краситель железа оксид красный — 0,015 мг; гипромеллоза 15сР — 1,5 мг; макрогол 3350 — 0,5 мг; титана диоксид — 0,485 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, *покрытые пленочной оболочкой; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне — треугольник с обозначением дозировки (10), на другой — фирменный байеровский крест.*

Вид таблетки в изломе: однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой розового 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 которого хорошо коррелируют с концентрациями 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, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-процентили для ПВ *(Neoplastin®)* через 2–4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 с. Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат *HepTest®*; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Ривароксабан также влияет на активность анти-Ха фактора, однако стандарты для калибровки отсутствуют. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и биодоступность.* Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80–100%). Ривароксабан быстро всасывается; C_{max} достигается через 2–4 ч после приема таблетки. При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено изменение 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%, за исключением дня проведения хирургического вмешательства и следующего дня, когда изменчивость в экспозиции высокая (70%). Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. Снижение величин AUC и C_{max} на 29 и 56 % соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, 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, экспозицию 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 введенной 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 ривароксабан подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном 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 резистентности рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, значимые 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 концентрации ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у мо-

лодых 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 кг 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. В связи с тем, что 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. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обусловливающей клинически значимый риск кровотечений. У больных 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 циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значимо сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание печени.

Подавление активности фактора Xa 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.

Почечная недостаточность. У больных с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови, обратно пропорциональное снижению почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина. У пациентов с почечной недостаточностью легкой (Cl креатинина 80–50 мл/мин), средней степени (Cl креатинина <50–30 мл/мин) или тяжелой (Cl креатинина <30–15 мл/мин) наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное уве-

личение концентраций ривароксабана в плазме (AUC) соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами.

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности фактора Xa увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ вследствие действия фактора Xa — также в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно. Данные о применении ривароксабана у пациентов с Cl креатинина 30–15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата для данной категории пациентов. Данные о применении ривароксабана у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат для данной категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ. Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например внутричерепные, желудочно-кишечные);
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обусловливает клинически значимый риск кровотечения;
- пациенты, которым показано оперативное вмешательство по поводу перелома бедренной кости (применение ривароксабана не изучалось в клинических исследованиях у данной категории пациентов);
- пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <15 мл/мин) — отсутствуют клинические данные;
- наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например вызванная недостаточностью лактазы или мальабсорбции глюкозы-галактозы), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза;
- беременность;
- период лактации (период грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для 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 гипертонией, 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, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- лечение пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (Cl креатинина <50–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови;
- лечение пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30–15 мл/мин), Следует соблюдать осторожность, поскольку вследствие основного заболевания такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;

- пациенты, получающие системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например кетоконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Флуконазол (противогрибковый препарат азоловой группы), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4, оказывает меньшее влияние на выведение ривароксабана и может применяться совместно с ривароксабаном (см. «Взаимодействие»);
- пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ. После начала лечения такие пациенты должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. Такой контроль может включать регулярное физикальное обследование пациентов, тщательное наблюдение за отделяемым по дренажу хирургической раны и периодические измерения уровня гемоглобина. Любое понижение гемоглобина или АД, для которого нет объяснения, является основанием для поиска места кровотечения;
- пациенты, получающие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например НПВС, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- пациенты с риском обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения).

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 форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено. 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.

Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у женщин в период лактации не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан может применяться только после отмены грудного вскармливания.

Фертильность. В дозах до 200 мг/кг ривароксабан не оказывает влияния на мужскую или женскую фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи.

В целях профилактики ВТЭ при больших ортопедических операциях рекомендуется назначать по 1 табл. 10 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения:

- 5 нед после большой операции на тазобедренном суставе;

- 2 нед после большой операции на коленном суставе.

Начальную дозу следует принять через 6–10 ч после операции при условии достигнутого гемостаза.

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 внутрь.

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.

В случае пропуска дозы пациенту следует принять ривароксабан немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 табл. в сутки, как и ранее.

Отдельные группы пациентов

Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической группы не требуется.

Печеночная недостаточность. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обусловливает клинически значимый риск кровотечения. Больным с другими заболеваниями печени изменения дозы не требуются. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью), указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют.

Почечная недостаточность. При назначении ривароксабана больным с легкой (Cl креатинина 80–50 мл/мин) или среднетяжелой (Cl креатинина <50–30 мл/мин) почечной недостаточностью снижение дозы не требуется. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30–15 мл/мин), показывают значимое повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов ривароксабан следует применять с осторожностью. Использование ривароксабана не рекомендуется у пациентов с Cl креатинина <15 мл/мин.

Перевод пациентов с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®. При переводе пациента с АВК на Ксарелто® значение показателя МНО будет ложно повышаться после приема Ксарелто®. В связи с этим показатель МНО нельзя использовать для контроля антикоагулянтного эффекта Ксарелто®.

Перевод пациентов с Ксарелто® на антагонисты витамина К (АВК). Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переводе пациентов с Ксарелто® на АВК. В переходный период, связанный с переводом на другой противосвертывающий препарат, необходимо обеспечить непрерывный и достаточный антикоагулянтный эффект. Следует иметь в виду, что Ксарелто® может способствовать повышению показателя МНО. При переводе пациента с Ксарелто® на АВК, оба препарата следует давать одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет значения >2. В первые 2 дня переходного периода следует использовать стандартную дозу АВК, а впоследствии руководствоваться значением МНО. В период совместного приема Ксарелто® и АВК МНО следует определять не ранее, чем через 24 ч (после предыдущей, но до приема следующей дозы Ксарелто®). После отмены Ксарелто® определение МНО с достаточной степенью надежности возможно через 24 ч после приема последней дозы препарата (см. «Взаимодействие»).

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®. При переводе пациента с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто® прием Ксарелто® следует начать не более чем за 2 ч до предполагаемого введения следующей дозы парентерального препарата (например низкомолекулярные гепарины — НМГ) или во время отмены длительно применяемого парентерального препарата (например в/в нефракционированного гепарина).

Перевод пациентов с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты. Прекратить прием Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта во время предполагаемого приема следующей дозы Ксарелто®.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Безопасность Ксарелто® 10 мг оценивали в 4 исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших крупную 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 3 исследованиях III фазы лечения ВТЭ, включавших 4566 пациентов, принимавших либо 15 мг Ксарелто® 2 раза в день ежедневно в течение 3 нед, за чем следовал прием 20 мг препарата 1 раз в день, либо 20 мг 1 раз в день с продолжительностью лечения до 21 мес. Кроме того, в ходе 2 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 (ОКС), 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 клопидогрелем 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. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, необъяснимыми другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. При приеме Ксарелто® сообщалось об известных осложнениях, вторичных к тяжелому кровотечению, таких как синдром межфасциального пространства и почечная недостаточность. Поэтому при оценке состояния пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния. Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных для Ксарелто®, приведены ниже.

В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести. В зависимости от частоты возникновения были выделены очень частые (≥1/10); частые (≥1/100 и <1/10); нечастые (≥1/1000 и <1/100) и редкие нежелательные реакции (≥1/10000 и <1/1000).

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), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор[1], диарея, рвота[1]; нечасто — сухость во рту.

Со стороны печени: нечасто — нарушение функции печени; редко — желтуха.

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 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 менорраргию[2]), почечная 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]Наблюдались 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).

В рамках проведения пострегистрационных наблюдательных программ сообщалось о случаях ангионевротического и аллергического отека, развитие которых имело временную связь с приемом Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости такого нежелательного эффекта в рамках наблюдательной программы не представляется возможным. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (от≥1/1000 до <1/100).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакокинетические взаимодействия.* Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP2J2), а также путем почечной экскреции неизмененного лекарствен-

ного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (см. «Фармакокинетика»).

Ривароксабан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома. Одновременное применение ривароксабана и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-gp может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значимо увеличить системное воздействие. Совместное применение ривароксабана и азолового противогрибкового средства кетоконазола (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 фармакодинамических эффектов препарата. Совместное назначение ривароксабана и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (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 фармакодинамических эффектов препарата.

В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана — с участием CYP3A4 или P-gp — будут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме до менее значимых показателей. Кларитромицин (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 (500 мг 3 раза в сутки), умеренно подавляющий изофермент 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. Флуконазол (400 мг 1 раз в сутки), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4, вызывал увеличение значений AUC в 1,4 раза и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Совместное назначение ривароксабана 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 концентраций ривароксабана в плазме. Уменьшение концентраций ривароксабана в плазме признано клинически незначимым.

Фармакодинамические взаимодействия. После комбинированного назначения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Xa, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (ПВ, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана. После совместного назначения ривароксабана в дозе 15 мг и напроксена в дозе 500 мг клинически значимое удлинение времени кровотечения не наблюдалось. Тем не

менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ. Не обнаружено фармакокинетическое взаимодействие между ривароксабаном в дозе 15 мг и клопидогрелом (ударная доза — 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз 75 мг), но у части пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора. Перевод пациентов с варфарина (МНО — от 2 до 3) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО — от 2 до 3) сопровождался более чем аддитивным увеличением ПВ/МНО *(Neoplastin®)* (в отдельных случаях — до 12), тогда как эффекты изменения АЧТВ, подавления активности фактора Xa и эндогенного потенциала тромбина (ЭПТ) были аддитивными. Для оценки фармакодинамических эффектов Ксарелто® в переходный период можно провести анализ анти-Xa факторной активности, *PiCT* и *HepTest®*, если на определяемые в их ходе показатели не повлиял варфарин.

Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все анализы (включая ПВ, АЧТВ, подавление активности фактора Xa и ЭПТ) отражали исключительно эффект Ксарелто® (см. «Способ применения и дозы»). Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения C_{min} ривароксабана (через 24 ч после приема дозы ривароксабана), т.к. в этот момент времени влияние ривароксабана на результаты анализа минимально.

Фармакокинетическое взаимодействие между варфарином и Ксарелто® не обнаружено.

Сопутствующее применение других препаратов. Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстратом P-gP) или аторвастатином (субстратом CYP3A4 и P-gP).

Клинически значимое взаимодействие с пищей не отмечалось.

Несовместимость. Неизвестна.

Влияние на лабораторные параметры. Влияние на результаты проб на параметры свертывания (ПВ, АЧТВ, *HepTest®*) соответствует ожидаемому с учетом механизма действия Ксарелто®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Сообщалось о редких случаях передозировки до 600 мг без осложнений в виде кровотечения или других нежелательных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипертерапевтических дозах в 50 мг или выше. Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

При возникновении осложнения в виде кровотечения следующий прием должен быть отложен или лечение должно быть отменено, в зависимости от ситуации.

$T_{1/2}$ ривароксабана оставляет приблизительно 5–13 ч (см. «Фармакокинетика»). Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения. При необходимости может применяться соответствующее симптоматичное лечение, например механическая компрессия (например в случае сильного носового кровотечения), хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, препараты крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости

от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоциты.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический прокоагулянт, например концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa). Однако до настоящего времени опыт применения этих препаратов при лечении пациентов, получающих ривароксабан, очень ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на противосвертывающую активность ривароксабана.

Опыт применения антифибринолитических средств (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) у лиц, получающих Ксарелто®, отсутствует. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системного гемостатического десмопрессина или апротинина у лиц, получающих Ксарелто®, отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Антитромботические препараты, включая ривароксабан, следует с осторожностью использовать в лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена, что может привести к повышенному риску кровотечений. Вследствие основного заболевания для этих пациентов повышен риск как кровотечения, так и тромбоза (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Применение ривароксабана не изучалось в клинических исследованиях при оперативных вмешательствах, предпринимаемых при переломах бедра (см. «Противопоказания»).

При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения. На фоне лечения ривароксабаном удлинения интервала QT не наблюдалось.

При выполнении спинномозговой пункции и эпидуральной/спинальной анестезии для 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 использовании постоянных катетеров или сопутствующем применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Травма при выполнении эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут способствовать повышению риска. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или 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 риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или готовящимся к получению антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза. Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 ч после назначения последней дозы ривароксабана. Ривароксабан не следует назначать ранее, чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера. В случае травматичной пункции назначение ривароксабана 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 безо-

пасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с движущимися механизмами. При применении Ксарелто® отмечались случаи обмороков и головокружения (см. «Побочные действия»). Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять автотранспортом и работать с движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.* По 5 или по 10 табл. в блистерах из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ.

1 блистер с 5 табл., 1, 3 или 10 блистеров с 10 табл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КСАРЕЛТО® (XARELTO®)

Ривароксабан* *338*

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

табл. п.п.о. 15 мг, бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 14, пач. картон. 2
Ксарелто®

СОСТАВ

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

табл. п.п.о. 20 мг, бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 14, пач. картон. 2
Ксарелто®

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.

табл. п.п.о. 15 мг,
бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 10,
пач. картон. 10
Ксарелто®

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 которого 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

табл. п.п.о. 20 мг,
бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 10,
пач. картон. 10
Ксарелто®

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 анти-фактора Ха теста.

В период лечения Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение 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 всасывается; C_{max} достигается через 2–4 ч после приема таблетки.

При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено 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%, за исключением дня проведения хирургического вмешательства и следующего дня, когда изменчивость в экспозиции высокая (70%).

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. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и соответственно, экспозицию 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 введенной 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 неизмененном 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, метабо-

литы 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, афро-американской, 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 Xa 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 почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина.

У пациентов с почечной недостаточностью при Cl креатинина 80–50 мл/мин Cl креатинина 49–30 мл/мин 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 мл/мин, Cl креатинина 49–30 мл/мин 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 (фондапарин), 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 безопасность 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. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено.

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.

Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан может применяться только после отмены грудного вскармливания (см. «Противопоказания»).

Фертильность. В дозах до 200 мг/кг ривароксабан не оказывает влияния на мужскую или женскую фертильность.

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 фак-

торов риска или в случае развития идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

Действия при пропуске приема дозы. Важно придерживаться установленного 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 изменения 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, полученные для пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 29–15 мл/мин), демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у этих больных. 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 ан-

тикоагулянтный 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 превысит 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 не более чем за 2 ч до времени следующего планового парентерального введения препарата (например низкомолекулярного гепарина) 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®.

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 (ОКС), 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 клопидогрелем 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, кратковременный обморок; нечасто — внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, кратковременный обморок.

Со стороны почек и мочевыделительных путей: часто — кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[2]), почечная 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).

В рамках проведения пострегистрационных наблюдательных программ сообщалось о случаях ангионевротического и аллергического отека, развитие которого имело временную связь с приемом Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости такого нежелательного эффекта в рамках наблюдательной программы не представляется возможным. В рамках рандомизированных клинических исследований III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (от ≥1/1000 до <1/100).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакокинетическое взаимодействие*

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также путем почечной экскреции неизмененного 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 у пациентов, получающих 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.

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 соблюдать осторожность при одновременном применении 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 комбинированного назначения 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 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 Ксарелто® (в дозе 15 мг) и клопидогрелем (нагрузочная доза – 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз – 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), увеличивало 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 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 было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

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, клопидогрелем 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. Опыта применения антифибринолитических препаратов (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) у пациентов, получающих Ксарелто®, также нет.

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов десмопрессина и апротинина у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Антитромботические препараты, включая Ксарелто®, следует с осторожностью использовать в лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При тяжелом кровотечении прием Ксарелто® должен быть прекращен (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

У пациентов с почечной недостаточностью (Cl креатинина 29–15 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена, и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения (см. «Противопоказания», подраздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ). 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 50–30 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.

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

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 (см. «Фармакокинетика» *Метаболизм и выведение*).

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований. За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечение), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. При применении Ксарелто® отмечались случаи обмороков и головокружения (см. «Побочные действия»). Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять автотранспортом или 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 блистера по 14 табл. или 10 блистеров 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 блистера по 14 табл. или 10 блистеров по 10 табл. помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КСЕФОКАМ® (ХЕФОСАМ®)

Лорноксикам* 278

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. 8 мг, фл. темн. стекл., пач. картон. 5
Ксефокам®

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения . . . . . 1 фл.
активное вещество:
лорноксикам . . . . . 8 мг
вспомогательные вещества: маннитол (Е421) — 100 мг; трометамол — 12 мг; динатрия эдетат — 0,2 мг
растворитель: вода для инъекций — 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Лиофилизат:* плотная масса желтого цвета.
Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противовоспалительное, обезболивающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оказывает выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие. Лорноксикам обладает сложным механизмом действия, в основе которого лежит подавление синтеза ПГ, обусловленное угнетением активности изоферментов ЦОГ. Ингибирование ЦОГ ведет к десенсибилизации периферических болевых рецепторов и, соответственно, к ингибированию воспаления. Кроме того, лорноксикам угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов.
Анальгезирующий эффект лорноксикама не связан с опиатоподобным влиянием на ЦНС, и, в отличие от наркотических анальгетиков, лорноксикам не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости.
Лорноксикам не влияет на жизненные показатели: температуру тела, частоту дыхания, ЧСС, АД, показатели ЭКГ, спирометрию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/м введении C_{max} лорноксикама в плазме достигается примерно через 0,4 ч. Абсолютная биодоступность (рассчитанная на основании величины показателя AUC) после в/м введения составляет 97%. $T_{1/2}$ в среднем равняется 3–4 ч. Лорноксикам присутствует в плазме в неизмененном виде, а также в форме гидроксилированного метаболита, который не обладает фармакологической активностью. Степень связывания с белками плазмы составляет 99% и не зависит от концентрации. Лорноксикам полностью метаболизируется, примерно 1/3 метаболитов экскретируется с мочой и 2/3 — через печень. У пожилых и у больных с нарушениями функции печени и почек не обнаружено значимых изменений фармакокинетики лорноксикама.

ПОКАЗАНИЯ. Кратковременная терапия острых болей от легких до умеренно сильных.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная повышенная чувствительность/аллергия к лорноксикаму или одному из компонентов препарата;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или около-

носовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- тромбоцитопения;
- геморрагический диатез или нарушения свертываемости крови, а также постоперационный период, сопряженный с риском кровотечения или неполного гемостаза;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение;
- рецидивирующая язва желудка или повторные кровотечения в ЖКТ;
- данные о предшествующих кровотечениях в ЖКТ, связанных с приемом НПВС;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 300 мкмоль/л), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, гиповолемия или обезвоживание;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (отсутствие клинических данных по применению препарата у этой возрастной группы).

С осторожностью: эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ (в анамнезе), умеренно выраженная почечная недостаточность, состояния после хирургических вмешательств, возраст старше 65 лет, гипертония, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, Cl креатинина <60 мл/мин, язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, длительное использование НПВС, алкоголизм, тяжелые соматические заболевания, одновременный прием пероральных ГКС (в т.ч. преднизолон), антикоагулянтов (в т.ч. варфарин), антиагрегантов (в т.ч. клопидогрел), СИОЗС (в т.ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), мочегонных средств, препаратов с известным или предположительным нефротоксичным действием.

Одновременное лечение НПВС и такролимусом может увеличивать риск возникновения нефротоксичности.

Одновременное применение НПВС и гепарина в сочетании со спинальной или эпидуральной анестезией увеличивает риск возникновения спинальных/эпидуральных гематом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Парентерально.*

Раствор для инъекций готовят непосредственно перед использованием путем растворения содержимого одного флакона (8 мг порошка препарата Ксефокам®) водой для инъекций (2 мл).

После приготовления раствора иглу заменяют. В/м инъекции делают длинной иглой.

Приготовленный т.о. раствор вводят в/в или в/м при послеоперационных болях и в/м при остром приступе люмбаго/ишиалгии.

Длительность в/в введения раствора должна составлять не менее 15 с, в/м — не менее 5 с.

Начальная доза может составлять 8 или 16 мг. При недостаточном анальгезирующем эффекте дозы в 8 мг можно дополнительно ввести такую же дозу.

Поддерживающая терапия: по 8 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза не должна быть более 16 мг.

Следует использовать минимально эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции на НПВС бывают со стороны ЖКТ. Возможно появление отеков, гипертонии и сердечной недостаточности при лечении НПВС. Применение данной группы препаратов, возможно, связано с небольшим повышением риска появления артериальных тромботических явлений.

При применении препарата Ксефокам® могут возникать следующие нежелательные эффекты.

Инфекции и паразитарные заболевания: редко — фарингит.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко — анемия, тромбоцитопения, лейкопения, увеличение времени кровотечения; очень редко — геморрагическая сыпь.

Со стороны иммунной системы: редко — гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ и питания: иногда — анорексия, изменение массы тела.

Психические расстройства: иногда — бессонница, депрессия; редко — спутанное сознание, нервозность, возбуждение.

Со стороны нервной системы: часто — легкие и преходящие головные боли, головокружение; редко — сонливость, парестезия, нарушение вкуса, искажение вкусового восприятия, тремор, мигрень.

Со стороны органа зрения: иногда — конъюнктивит; редко — расстройство зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринта: иногда — головокружение, шум в ушах.

Со стороны сердца: иногда — учащенное сердцебиение, тахикардия, отеки, сердечная недостаточность.

Со стороны сосудов: иногда — приливы, отеки; редко — гипертония, кровотечения, гематомы.

Со стороны дыхательных путей, грудной полости, средостения: иногда — ринит; редко — одышка, кашель, бронхоспазм.

Со стороны ЖКТ: часто (≥1%, <10%) — боль в животе, диарея, тошнота, рвота, диспепсия; иногда (≥1/1000, <1/100) — запор, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, гастрит, язва желудка, боли в эпигастральной области, язва двенадцатиперстной кишки, изъязвление в полости рта; редко (<1%) — дисфагия, эзофагит, стоматит, дегтеобразный стул, кровавая рвота, рефлюкс, афтозный стоматит, глоссит, пептическая язва с прободением.

Со стороны печени и желчного пузыря: иногда — увеличение показателей функции печени; редко — нарушение функций печени; очень редко — гепатоцеллюлярные нарушения.

Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки: иногда — кожная сыпь, кожный зуд, гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, алопеция; редко — дерматит, геморрагическая сыпь; очень редко (<1/10000) — отеки и буллезные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны скелетной мускулатуры, соединительной ткани и костей: иногда — артралгия; редко — боли в костях, мышечные спазмы, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко — никтурия, нарушение мочеиспускания, увеличение показателей азота мочевины крови и креатина.

Местные реакции: гиперемия, болезненность в месте введения.

Общее состояние и жалобы, связанные с введением лекарства: иногда — недомогание, отек лица; редко — астения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействие с ранитидином и антацидными препаратами не выявлено.

Одновременное применение препарата Ксефокам® и:

- циметидина — повышает концентрацию лорноксикама в плазме;
- антикоагулянтов или ингибиторов агрегации тромбоцитов — возможно увеличение времени кровотечения

К

(повышенный риск кровотечения, необходим контроль МНО);
- фенпрокумона — уменьшение эффекта от лечения этим ЛС;
- гепарина в сочетании со спинальной/эпидуральной анестезией — увеличивается риск возникновения спинальных или эпидуральных гематом;
- β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ — может уменьшать их гипотензивный эффект;
- диуретиков — снижает мочегонный эффект и гипотензивное действие;
- дигоксина — снижает почечный клиренс дигоксина;
- хинолоновых антибиотиков — повышается риск развития судорожного синдрома;
- других НПВС или ГК — увеличивается риск кровотечений в ЖКТ;
- метотрексата — повышается концентрация метотрексата в сыворотке;
- СИОЗС (например циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин) — повышается риск кровотечений в ЖКТ;
- солей лития — может вызывать увеличение пиковых концентраций лития в плазме и тем самым усилить его известные побочные эффекты;
- циклоспорина — увеличивается нефротоксичность циклоспорина;
- производных сульфонилмочевины — может усиливаться гипогликемический эффект последних;
- алкоголя, кортикотропина, препаратов калия — увеличивается риск побочных эффектов со стороны ЖКТ;
- цефамандола, цефоперазона, цефотетана, вальпроевой кислоты — увеличивается риск кровотечения;
- такролимуса — повышается риск нефротоксичности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время нет данных о передозировке препарата Ксефокам®, которые позволяли бы установить ее последствия или предположить специфические меры их устранения.

Тем не менее, можно предположить, что в случае передозировки препарата Ксефокам® побочные эффекты со стороны ЖКТ, ЦНС и признаки почечной недостаточности будут более частыми и тяжелыми.

Симптомы: серьезными симптомами являются атаксия, судороги, нарушение функции печени и почек, возможно нарушение коагуляции.

Лечение: при подозрении на передозировку введение препарата Ксефокам® необходимо прекратить. Благодаря тому, что $T_{1/2}$ лорноксикама — около 4 ч, он быстро экскретируется из организма. Это вещество невозможно удалить из организма с помощью диализа. В настоящее время специфического антидота не существует. Следует применять обычные неотложные меры и проводить симптоматическое лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Риск ульцерогенного действия препарата позволяет снизить одновременное назначение ингибиторов протонной помпы и синтетических аналогов ПГ. В случае возникновения кровотечения в ЖКТ прием препарата необходимо сразу же прекратить и принять соответствующие неотложные меры. Особенно внимательно необходимо наблюдать за состоянием тех больных с желудочно-кишечной патологией, которые впервые получают курс лечения препаратом Ксефокам®.

Как и другие оксикамы, препарат Ксефокам® угнетает агрегацию тромбоцитов, и поэтому может увеличивать время кровотечения. При применении этого препарата необходимо внимательно наблюдать за состоянием больных, нуждающихся в абсолютно нормальном функционировании системы свертывания крови (например больные, которым предстоит хирургическое вмешательство), имеющих нарушения системы свертывания крови или же получающих ЛС, угнетающие свертывание (включая гепарин в низких дозах), для того,

чтобы своевременно обнаружить признаки кровотечения.
При появлении признаков поражения печени (кожный зуд, пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи, повышение уровня печеночных трансаминаз) следует прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.
Не следует применять препарат одновременно с другими НПВС.
Препарат может изменять свойства тромбоцитов, однако не заменяет профилактического действия ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях.
Больным с нарушениями функции почек, вызванными большой кровопотерей или тяжелым обезвоживанием, Ксефокам®, как ингибитор синтеза ПГ, можно назначать только после устранения гиповолемии и связанной с ней опасности уменьшения перфузии почек. Как и другие НПВС, Ксефокам® может вызывать повышение концентрации в крови мочевины и креатинина, а также задержку воды и натрия, периферические отеки, артериальную гипертензию и другие ранние признаки нефропатии. Длительное лечение таких больных препаратом Ксефокам® может привести к следующим последствиям: гломерулонефрит, папиллярный некроз и нефротический синдром с переходом в острую почечную недостаточность. Больным с выраженным снижением функции почек препарат Ксефокам® назначать нельзя (см. «Противопоказания»). У пожилых больных, а также у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и/или ожирением, необходимо контролировать уровень АД. Особенно важно проводить мониторинг функции почек у пожилых больных, а также у пациентов, одновременно получающих диуретики и/или ЛС, которые могут вызывать повреждение почек.
При длительном применении препарата Ксефокам® необходимо периодически контролировать гематологические параметры, а также функцию почек и печени.
Применение препарата может отрицательно влиять на женскую фертильность и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.
Пациентам, применяющим препарат, необходимо воздерживаться от видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрых психических и двигательный реакций, а также употребления алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения:* во флаконах темного стекла (тип I, Европейская Фармакопея), укупоренных резиновыми пробками и закрытыми пластмассовыми крышками, обеспечивающими контроль первого вскрытия, по 8 мг активного вещества; в ампулах из бесцветного стекла с точкой разлома и двумя кольцами светло-серого и голубого цвета в верхней части ампулы, по 2 мл растворителя.
Упаковка с растворителем: в пластиковых поддонах 1 фл. с лиофилизатом и 1 амп. с растворителем; в пачке картонной 1 поддон.
Упаковка без растворителя: в пачке картонной 5 или 10 фл. с лиофилизатом.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КСЕФОКАМ® (XEFOCAM®)

Лорноксикам* **278**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . . 1 табл.
активное вещество:
лорноксикам ..... 4 мг
8 мг
вспомогательные вещества: магния стеарат; повидон (К25); натрия кроскармеллоза; целлюлоза; лактозы моногидрат

табл. п.о. 8 мг, бл. 10, пач. картон. 1, 3
Ксефокам®

оболочка пленочная: макрогол (6000); титана диоксид; Е171; тальк; гипромеллоза

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. От белого до белого с желтоватым оттенком цвета продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью вдавлением «L04» (таблетки 4 мг) и «L08» (таблетки 8 мг).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Обезболивающее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие. Лорноксикам обладает сложным механизмом действия, в основе которого лежит подавление синтеза ПГ, обусловленное угнетением активности изоферментов ЦОГ. Кроме того, лорноксикам угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов.

Анальгетический эффект лорноксикама не связан с наркотическим действием.

Препарат Ксефокам® не оказывает опиатоподобного действия на ЦНС и, в отличие от наркотических анальгетиков, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Лорноксикам быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ после приема внутрь. При этом C_{max} в плазме достигается примерно через 1–2 ч. Прием пищи уменьшает C_{max} на 30% и увеличивает T_{max} до 2,3 ч. Абсолютная биодоступность лорноксикама составляет 90–100%. Лорноксикам присутствует в плазме в основном в неизмененном виде и, в меньшей степени, в форме гидроксилированного метаболита, который не обладает фармакологической активностью. Связывание лорноксикама с белками плазмы (преимущественно с альбуминовой фракцией) составляет 99% и не зависит от его концентрации.

$T_{1/2}$, в среднем, составляет 4 ч и не зависит от концентрации препарата. Лорноксикам полностью метаболизируется в печени. В метаболизме участвует изофермент CYP2C9. Примерно 1/3 метаболитов выводится из организма почками и 2/3 — желчью. У лиц пожилого возраста, а также у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не обнаруже-

табл. п.о. 4 мг, бл. 10, пач. картон. 1, 3
Ксефокам®

но значимых изменений фармакокинетики лорноксикама.

ПОКАЗАНИЯ

- кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения;
- симптоматическая терапия ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, суставной синдром при обострении подагры, ревматическое поражение мягких тканей).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная повышенная чувствительность/аллергия к лорноксикаму или к одному из компонентов препарата;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- геморрагический диатез или нарушения свертываемости крови, а также пациенты, перенесшие операции, сопряженные с риском кровотечения или неполного гемостаза;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение;
- цереброваскулярное или иное кровотечение;
- рецидивирующая язва желудка или повторные желудочно-кишечные кровотечения;
- желудочно-кишечные кровотечения, связанные с приемом НПВС, в анамнезе;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 300 мкмоль/л), прогрессирующие заболевания почек;
- подтвержденная гиперкалиемия, гиповолемия или обезвоживание;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия клинических данных по его применению у этой возрастной группы).

С осторожностью: эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ (в анамнезе); умеренно выраженная почечная недостаточность; состояния после хирургических вмешательств; возраст старше 65 лет; ИБС, хроническая сердечная недостаточность; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; курение; Cl креатинина менее 60 мл/мин; язвенные поражения ЖКТ в анамнезе; наличие инфекции *Helicobacter pylori*; длительное использование НПВС; алкоголизм; тяжелые соматические заболевания; одновременный прием пероральных ГКС (в т.ч. преднизолона), антикоагулянтов (в т.ч. варфарина), антиагрегантов (в т.ч. клопидогреля), СИОЗС (в т.ч. циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Принимать перед едой, запивая стаканом воды.

При выраженном болевом синдроме: рекомендуемая доза — 8–16 мг/сут, поделенная на 2–3 приема; максимальная суточная доза — 16 мг.

При воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваниях: рекомендуемая начальная доза — 12 мг; стандартная доза — 8–16 мг/сут, в зависимости от состояния пациента.

Длительность терапии зависит от характера и течения заболевания.

При заболеваниях ЖКТ, больным с нарушениями функции почек или печени, лицам пожилого возраста (старше 65 лет), после обширных операций рекомендуется максимальная суточная доза 12 мг, поделенная в течение суток на 3 приема.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЖКТ и печени:* диспепсия, боль в животе, сухость во рту, стоматит, тошнота, рвота, изжога, диарея, эзофагит, гастрит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и кишечника, в т.ч. с перфорацией и кровотечением, запор, метеоризм, мелена, нарушение функции печени, повышение уровня печеночных трансаминаз.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения сна, депрессия, возбуждение, тремор, асептический менингит, парестезии.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: отечный синдром, экхимозы, кожная сыпь, зуд, крапивница, алопеция, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, ангионевротический отек.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, папиллярный некроз, нефротический синдром, периферические отеки, острая почечная недостаточность.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, нарушение зрения.

Со стороны ССС: развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия, повышение АД.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: агранулоцитоз, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения.

Со стороны органов дыхания: фарингит, ринит, диспноэ, кашель, бронхоспазм.

Прочие: анорексия, усиление потоотделения, изменение массы тела, артралгия, миалгия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении препарата Ксефокам® и циметидина — повышение концентрации лорноксикама в плазме; ранитидина и антацидных препаратов — взаимодействия не выявлено; антикоагулянтов или ингибиторов агрегации тромбоцитов — возможно увеличение времени кровотечения (повышенный риск кровотечения, необходим контроль МНО); β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ — возможно снижение их гипотензивного эффекта; диуретиков — снижение мочегонного эффекта и гипотензивного действия; дигоксина — снижение почечного клиренса дигоксина; хинолоновых антибиотиков — повышение риска развития судорожного синдрома; других НПВС или ГКС — увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений; метотрексата — повышение концентрации метотрексата в сыворотке; СИОЗС (например циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин) — повышение риска кровотечений из ЖКТ; солей лития — возможно увеличение пиковых концентраций лития в плазме и, тем самым, усиление известных побочных эффектов лития; циклоспорина — увеличение нефротоксичности циклоспорина; производных сульфонилмочевины — усиление гипогликемического эффекта последних; алкоголя, кортикотропина, препаратов калия — увеличение риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ; цефамандола, цефоперазона, цефотетана, вальпроевой кислоты — увеличение риска возникновения кровотечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно усиление описанных выше побочных эффектов препарата Ксефокам®.

Лечение: симптоматическое. Прием активированного угля сразу после приема препарата Ксефокам® может способствовать снижению всасывания этого препарата. Для профилактики повреждения слизистой оболочки ЖКТ возможно назначение противоязвенных препаратов. Диализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Риск ульцерогенного действия препарата позволяет снизить одновременное назначение ингибиторов протонной помпы и синтетических аналогов ПГ. В случае возникновения кровотечения в ЖКТ прием препарата необходимо сразу же прекратить и принять соответствующие неотложные меры. Особенно внимательно необходимо наблюдать за состоянием тех больных с желудочно-кишечной патологией, которые впервые получают курс лечения препаратом Ксефокам®.

Как и другие оксикамы, угнетает агрегацию тромбоцитов и поэтому может увеличивать время кровотечения. При применении этого препарата необходимо внимательно наблюдать за состоянием больных, нуждающихся в абсолютно нормальном функционировании системы свертывания крови (например больных, которым предстоит хирургическое вмешательство), имеющих нарушения системы свертывания крови или же получающих ЛС, угнетающие свертывание (включая гепарин в низких дозах), для того, чтобы своевременно обнаружить признаки кровотечения.

При появлении признаков поражения печени (кожный зуд, пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи, повышение уровня печеночных трансаминаз) следует прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВС.

Препарат может изменять свойства тромбоцитов, однако не заменяет профилактического действия ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Больным с нарушениями функции почек, вызванными большой кровопотерей или тяжелым обезвоживанием, препарат Ксефокам®, как ингибитор синтеза ПГ, можно назначать только после устранения гиповолемии и связанной с ней опасности уменьшения перфузии почек. Как и другие НПВС, может вызывать повышение концентрации в крови мочевины и креатинина, а также задержку воды и натрия, периферические отеки, артериальную гипертензию и другие ранние признаки нефропатии. Длительное лечение таких больных препаратом Ксефокам® может привести к следующим последствиям: гломерулонефрит, папиллярный некроз и нефротический синдром с переходом в острую почечную недостаточность. Больным с выраженным снижением функции почек препарат назначать нельзя (см. «Противопоказания»). У пожилых больных, а также у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и/или ожирением, необходимо контролировать уровень АД. Особенно важно проводить мониторинг функции почек у пожилых больных, а также у пациентов, одновременно получающих диуретики и ЛС, которые могут вызывать повреждения почек.

При длительном применении препарата Ксефокам® необходимо периодически контролировать гематологические параметры, а также функцию почек и печени. Применение препарата может отрицательно влиять на женскую фертильность и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

Пациентам, применяющим препарат, необходимо воздерживаться от видов действия, требующих повышенного

внимания, быстрых психических и двигательный реакций, употребления алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг и 8 мг:* в блистерах из фольги алюминиевой и пленки ПВХ по 10 шт.; в пачке картонной 1, 2, 3, 5 или 10 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КСЕФОКАМ® РАПИД (XEFOCAM® RAPID)

Лорноксикам* 278

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

табл. п.о. 8 мг, бл. 6, пач. картон. 2
Ксефокам® рапид

СОСТАВ

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

активное вещество:
лорноксикам . . . . . 8 мг

вспомогательные вещества:
ядро: кальция стеарат — 1,6 мг; гидроксипропилцеллюлоза — 16 мг; натрия гидрокарбонат — 40 мг; однозамещенная гидроксипропилцеллюлоза — 48 мг; МКЦ — 96 мг; кальция гидрофосфат — 110,4 мг

оболочка пленочная: пропиленгликоль — около 1,1 мг; тальк — около 3,6 мг; титана диоксид — около 3,6 мг; гипромеллоза — около 5,7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до светло-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Лорноксикам обладает сложным механизмом действия, в основе которого лежит подавление синтеза ПГ, обусловленное угнетением активности изоферментов ЦОГ-1 и -2 как в очаге воспаления, так и в здоровых тканях. Кроме того, лорноксикам угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов.

Анальгетический эффект лорноксикама не связан с наркотическим действием.

Препарат Ксефокам® не оказывает опиатоподобного действия на ЦНС и, в отличие от наркотических анальгетиков, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Лорноксикам быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ.

C_{max} в плазме достигаются через 1–2 ч после приема внутрь. C_{max} препарата Ксефокам® рапид выше, чем C_{max} препарата Ксефокам® таблетки и эквивалентна C_{max} для лекарственных форм лорноксикама, предназначенных для парентерального введения. Абсолютная биодоступность (рассчитанная по AUC) таблеток Ксефокам® рапид равна 90–100% и эквивалентна биодоступности препарата Ксефокам® таблетки. Эффекта «первого прохождения» препарата через печень не наблюдается. $T_{1/2}$ — 3–4 ч.

В плазме лорноксикам обнаруживается в неизмененном виде и в форме своего гидроксилированного метаболита. Гидроксилированный метаболит

фармакологической активности не проявляет. Связывание лорноксикама с белками плазмы — 99% и не зависит от его концентрации. Лорноксикам полностью метаболизируется с образованием фармакологически неактивного метаболита; около 2/3 выводится через печень и 1/3 — через почки.

Лорноксикам (подобно диклофенаку и другим оксикамам) подвергается метаболизму с участием цитохрома Р450 2С9. В результате генетического полиморфизма существуют лица с замедленным и с интенсивным метаболизмом, что может выражаться в заметном увеличении уровней лорноксикама в плазме у лиц с замедленным метаболизмом. Лорноксикам не вызывает индукции печеночных ферментов. Не кумулирует после многократного приема рекомендованных доз.

При одновременном приеме лорноксикама с пищей можно ожидать снижение C_{max} увеличение T_{max}, а также уменьшение всасывания лорноксикама. У лиц старческого возраста Cl снижен на 30–40%. У пациентов с нарушениями функции печени или почек не наблюдается значимых изменений кинетики лорноксикама, за исключением кумуляции у пациентов с хроническими заболеваниями печени после 7 дней лечения в суточной дозе 12 или 16 мг.

ПОКАЗАНИЯ

- кратковременное лечение болевого синдрома от слабой до умеренной степени интенсивности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Препарат Ксефокам® рапид не следует назначать следующим группам пациентов:

- лица с аллергией к лорноксикаму или к одному из его компонентов;
- лица, страдающие повышенной чувствительностью к другим НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту;
- пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями, кровоизлияниями в головной мозг (в т.ч. с подозрением);
- пациенты с активной пептической язвой или с рецидивами пептической язвы в анамнезе;
- пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью;
- пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (креатинин сыворотки >700 мкмоль/л);
- пациенты с выраженной тромбоцитопенией;
- больные с тяжелой сердечной недостаточностью и гиповолемией;
- период беременности или грудного вскармливания;
- пациенты в возрасте до 18 лет (из-за недостаточного клинического опыта).

С осторожностью

Препарат Ксефокам® рапид следует назначать только после тщательной оценки ожидаемой пользы терапии и возможного риска при следующих нарушениях:

Желудочно-кишечные язвы и кровотечения в анамнезе. Рекомендуется проведение клинического наблюдения через регулярные периоды времени. Если у пациента в период приема препарата Ксефокам® рапид развилась пептическая язва и/или желудочно-кишечное кровотечение, то необходимо отменить прием препарата и провести соответствующие терапевтические мероприятия.

Почечная недостаточность. Пациенты с неявно выраженной почечной недостаточностью (креатинин сыворотки 150–300 мкмоль/л) должны проходить обследование ежеквартально, пациенты с умеренной почечной недостаточностью (креатинин сыворотки 300–700 мкмоль/л) должны обследоваться с интервалом 1–2 мес. В случае ухудшения функции почек лечение препаратом Ксефокам® рапид следует прекратить.

Пациенты с нарушениями свертываемости крови. Рекомендуется проведение тщательного клинического наблюдения и оценка лабораторных по-

казателей (например протромбинового индекса).

Заболевания печени (например цирроз печени). Рекомендуется проведение клинического наблюдения и оценка лабораторных показателей (например активности печеночных ферментов) через регулярные периоды времени.

Длительное лечение (свыше месяца). Рекомендуется регулярно проводить оценку состояния крови (гемоглобин), функции почек (креатинин) и печеночных ферментов.

Пациенты преклонного возраста (65 лет и старше, т.к. возможно снижение клиренса препарата), а также пациенты с массой тела менее 50 кг и после хирургического вмешательства. Рекомендуется наблюдение за функциями почек и печени.

Важно контролировать функцию почек у следующих пациентов:

- перенесших обширное хирургическое вмешательство;
- с нарушениями почечной функции, например в результате значительной потери крови или сильно выраженного обезвоживания организма;
- с сердечной недостаточностью;
- получающих одновременное лечение диуретиками, а также получающих одновременное лечение ЛС, в отношении которых имеются подозрения или известно, что они могут вызывать повреждение почек.

Следует иметь в виду, что препарат увеличивает риск спинно-мозговой/эпидуральной гематомы при проведении спинно-мозговой или эпидуральной анестезии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность препарата Ксефокам® рапид в период беременности и грудного вскармливания не установлена, поэтому не следует назначать его при этих состояниях. В настоящее время клинических данных о выведении лорноксикама с грудным молоком не имеется. Однако данные доклинического изучения свидетельствуют о том, что лорноксикам обнаруживался в молоке у животных (у крыс уровень лорноксикама составлял около 30% от уровня в крови материнского организма).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

В первый день лечения может быть назначено 16 мг в начальной дозе и 8 мг через 12 ч после ее приема. В последующие дни максимальная суточная доза не должна превышать 6мг.

Для престарелых пациентов не требуется специального подбора дозы, суточную дозу следует уменьшить при недостаточности функции почек или печени.

Для всех пациентов соответствующий режим дозирования должен основываться на индивидуальном ответе на лечение.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При приеме препарата Ксефокам® рапид могут возникать следующие нежелательные эффекты.

Со стороны ЖКТ: часто (≥1% и <10%) — боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; редко (<1%) — запор, дисфагия, сухость во рту, метеоризм, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, пептические язвы и/или желудочно-кишечные кровотечения, стоматит, геморроидальное кровотечение, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны кожных покровов: редко — высыпания на коже, буллезные высыпания, экзема, полиморфная эритема, эритродермия (эксфолиативный дерматит), алопеция, фотосенсибилизация, пурпура.

Со стороны системы кроветворения: изменения формулы крови, патологические изменения крови, лейкопения; редко — тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения, анемия, снижение количества эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов;

Со стороны ССС: редко — отек, повышение или снижение АД, сердцебиение, тахикардия.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, головная боль; иногда — бессонница, недомогание, слабость, приливы; редко — сонливость, парестезия, тремор, нарушения вкуса, возбуждение, депрессия.

Со стороны дыхательной системы: редко — одышка, бронхоспазм, кашель, риниты.

Со стороны мочевыводящей системы: редко — увеличение уровней азота мочевины и креатинина в крови, нарушение мочеиспускания, интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, тубулярный некроз почек или нефротический синдром.

Со стороны костно-мышечной системы: редко — миалгия, судороги мышц голеней.

Со стороны органов чувств: редко — конъюнктивиты, нарушения зрения, звон в ушах.

Аллергические реакции: редко — бронхоспазм, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), аллергическая пурпура, системные анафилактические реакции (включая шок).

Прочие: редко — ухудшение аппетита, изменение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме препарата Ксефокам® рапид и антикоагулянтов и ингибиторов агрегации тромбоцитов может увеличиваться время кровотечения (повышенный риск кровотечения); с производными сульфонилмочевины — может усиливаться гипогликемический эффект; других НПВС — увеличивается риск нежелательных реакций; диуретиков — снижается эффективность петлевых диуретиков; ингибиторов АПФ — может уменьшаться действие ингибитора АПФ; препаратов лития — может вызывать увеличение максимальной концентрации лития, и, следовательно, возможно усиление нежелательных эффектов, вызываемых литием; метотрексата и циклоспорина — увеличение концентрации метотрексата и циклоспорина в сыворотке; циметидина — повышение концентрации лорноксикама в плазме (взаимодействия между препаратом Ксефокам® рапид и ранитидином или препаратом Ксефокам® рапид и антацидами не обнаружено); дигоксина — снижается почечный клиренс дигоксина.

Индукторы микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) уменьшают концентрацию активного препарата в плазме, ингибиторы — могут усиливать выраженность побочных эффектов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, церебральные симптомы (головокружение, атаксия, переходящая в судороги и кому). Возможны изменения функции печени и почек и нарушения свертываемости крови.

Лечение: при реальной или предполагаемой передозировке следует прекратить прием лекарства. Благодаря короткому периоду полувыведения, лорноксикам быстро выводится из организма. Лорноксикам диализу не подвергается. До настоящего времени специфического антидота не известно. Необходимо предусмотреть проведение обычных неотложных мероприятий, включая промывание желудка. Исходя из общих принципов, применение активированного угля, только при условии его приема сразу же после приема препарата Ксефокам® рапид, может привести к уменьшению всасываемости препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам, применяющим препарат, необходимо воздерживаться от видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрых психических и двигательный реакций, употребления алкоголя. Одновременное назначение

H_2-блокаторов, омепразола, синтетических аналогов ПГ позволяет снизить риск ульцерогенного действия лорноксикама. При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 8 мг:* в блистерах по 6 или 10 шт.; в пачке картонной 1 или 2 блистера по 6 шт. или 1, 2, 3, 5, 10 или 25 блистеров по 10 шт.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЛАВАКОЛ® (LAVACOLE)

Макрогол* 278

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика» (Россия)

пор. д/р-ра для приема внутрь 12 г, пак. комб. 14 г, пач. картон. 15
Лавакол

СОСТАВ

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь . . . . . 1 пак.

активные и вспомогательные вещества:

полиэтиленгликоль ММ 4000 . . . . . 12 г
натрия сульфат безводный . . . . . 1 г
натрия гидрокарбонат . . . . . 0,6 г
натрия хлорид . . . . . 0,2 г
калия хлорид . . . . . 0,2 г
общая масса пакета — 14 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Порошок белого или белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета. Один пакет препарата растворяют в 200 мл воды. Полученный раствор представляет собой бесцветную или слегка окрашенную жидкость, допускается слабая опалесценция.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Слабительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Действие препарата основано на сочетании высокомолекулярного полимера с изотоническим раствором электролитов. Полиэтиленгликоль ММ 4000 препятствует всасыванию воды из желудка и кишечника и способствует ускоренной эвакуации кишечного содержимого путем частых дефекаций. Электролиты, содержащиеся в препарате, препятствуют нарушению водно-электролитного баланса организма.

ПОКАЗАНИЯ. Подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки, а также к оперативным вмешательствам, требующим отсутствия содержимого в кишечнике.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженные нарушения общего состояния пациента (в т.ч. дегидратация, сердечная недостаточность);
- кишечная непроходимость;
- токсическое расширение толстой кишки;
- стеноз желудка;
- перфорация желудка или кишечника;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;
- нарушение функции почек.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, натощак. Содержимое пакета (14 г) растворяют в 200 мл воды. Принимают за 18–20 ч до исследования или хирургической операции

3 л раствора (примерно по 200 мл с интервалом в 20 мин).
В процессе приема и после него употребляется только жидкая пища. Рекомендуемые часы приема препарата — 14–19 ч.
После 22 ч прием пищи не показан.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В редких случаях возможны тошнота и рвота, чувство тяжести и дискомфорт при приеме первых доз препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Порошок в пакетах из комбинированного пленочного материала, 14 г.* По 15 пакетов помещают в пачку из картона. Допускается пакеты помещать в групповую упаковку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Лактитол (Lactitol*)*

Синонимы

Экспортал®: пор. д/р-ра для приема внутрь *(Сотекс ФармФирма)* 446

Лактулоза (Lactulose*)*

Синонимы

Порталак®: сироп *(BELUPO d.d.)* 334

ЛЕВОЛЕТ® Р (LEVOLET R)

Левофлоксацин* **265**

Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Индия)

СОСТАВ

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

активное вещество:
левофлоксацина гемигидрат . . . . . 256,233 мг / 512,466 мг
(соответствует 250 и 500 мг левофлоксацина)

вспомогательные вещества: МКЦ (Avicel PH 101); крахмал кукурузный; кремния диоксид коллоидный; кросповидон; гипромеллоза (15 cps); МКЦ (Avicel PH 102); магния стеарат

р-р д/инф. 5 мг/мл, фл. ПЭ 100 мл, пач. картон. 1
табл. п.п.о. 250, 500 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Леволет® Р

оболочка пленочная: краситель *Opadry* белый OY 58900 (гипромеллоза 5 cP, титана диоксид, макрогол 400)

Раствор для инфузий . . . . . 100 мл

активное вещество:
левофлоксацина гемигидрат . . . . . 512 мг
(соответствует 500 мг левофлоксацина)

вспомогательные вещества: декстроза — 5000 мг; хлористоводородная кислота — 0,117 мл; натрия гидроксид — 2,857 мг; вода для инъекций — до 100 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, 250 мг:* белые или почти белые, капсуловидные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «RDY» на одной стороне, на другой — «279».
Таблетки, 500 мг: белые или почти белые, капсуловидные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «RDY» на одной стороне, на другой — «280».
Раствор для инфузий: прозрачный или слабо опалесцирующий бледно-желтый.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Фторхинолон, противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противомикробное широкого спектра, бактерицидное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах.

Левофлоксацин активен в отношении следующих штаммов микроорганизмов, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Чувствительные микроорганизмы (минимальная подавляющая концентрация — МПК — ≤2 мг/мл)

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis, Enterococcus spp., Listeria monocytogenes, Staphylococcus coagulase-negative methi-S(I)* (метициллинчувствительные/умеренночувствительные штаммы), *Staphylococcus aureus methi-S* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis methi-S* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus spp.* (*CNS* — лейкотоксинсодержащие), *Streptococci* группы *C* и *G* (в т.ч. *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae peni-S/I/R* (пенициллинчувствительные/умеренночувствительные/устойчивые штаммы), *Streptococcus pyogenes, Viridans streptococci peni-S/R* (пенициллинчувствительные/устойчивые штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter spp., Actinobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter spp.* (в т.ч. *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae ampi-S/R* (ампициллинчувствительные/устойчивые штаммы), *Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella spp.* (в т.ч. *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* β+/β- (продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазу штаммы), *Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae non-PPNG/PPNG* (продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу штаммы), *Neisseria meningitidis, Pasteurella spp.* (в т.ч. *Pasteurella canis, Pasteurella dagmatis, Pasteurella multocida*), *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp.* (в т.ч. *Providencia rettgeri, Providencia stuartii*), *Pseudomonas spp.* (в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*), *Serratia spp.* (в т.ч. *Serratia marcescens*), *Salmonella spp.*

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Veillonella spp.*

Другие микроорганизмы: *Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp., Mycobacterium spp.* (в т.ч. *Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis*), *Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia spp., Ureaplasma urealyticum.*

Умеренно чувствительные микроорганизмы (МПК ≥4 мг/л)

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealyticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis methi-R* (метициллинустойчивые штаммы), *Staphylococcus haemolyticus methi-R* (метициллинустойчивые штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli.*

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vul-*

gatus, Bacteroides ovatus, Prevotella spp., Porphyromonas spp.

Устойчивые микроорганизмы (МПК ≥8 мг/л)

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium jeikeium, Staphylococcus aureus methi-R* (метициллинустойчивые штаммы), *Staphylococcus coagulase-negative methi-R* (коагулазонегативные метициллинустойчивые штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans.* Другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium.*

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетика левофлоксацина при однократном и многократном введении препарата имеет линейный характер. Плазменный профиль концентраций левофлоксацина после в/в введения аналогичен таковому при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми.

После однократного и многократного в/в введения в дозе 500 мг V_d левофлоксацина составляет от 89 до 112 л. После в/в часовой инфузии левофлоксацина в дозе 500 мг здоровым добровольцам средняя величина C_{max} в плазме составила (6,2±1) мкг/мл, T_{max} — (1±0,1) ч.

При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность — 99%. T_{max} — 1–2 ч; при приеме 250 и 500 мг средняя величина C_{max} составляет 2,8 и 5,2 мкг/мл соответственно. Связывание с белками плазмы — 30–40%. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетилируется.

Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После разового в/в введения в дозе 500 мг $T_{1/2}$ составляет (6,4±0,7) ч, при приеме таблеток $T_{1/2}$ — 6–8 ч. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса. Менее 5% левофлоксацина экскретируется в виде метаболитов. В моче за период 24 ч обнаруживается в неизмененном виде 70% введенной дозы, а за 48 ч — 87%. В кале за период 72 ч выявляется 4% введенной дозы. При почечной недостаточности уменьшение клиренса препарата и его выведения почками зависит от степени снижения Cl креатинина.

ПОКАЗАНИЯ. Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату возбудителями:

- внебольничная пневмония;
- лекарственноустойчивые формы туберкулеза (в составе комплексной терапии);
- осложненные инфекции почек и мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- простатит, в т.ч. бактериальный;
- септицемия/бактериемия, связанная с указанными выше показаниями;
- интраабдоминальная инфекция.

Дополнительно для таблеток, покрытых пленочной оболочкой

- инфекции лор-органов (острый синусит);
- инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита);
- инфекции кожи и мягких тканей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам;
- повышенная чувствительность к вспомогательным компонентам препарата;
- эпилепсия;

- поражения сухожилий, связанные с приемом хинолонов, в анамнезе;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания).

С осторожностью: пожилой возраст (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек); дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь, в/в.*

Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

Для обеих лекарственных форм

Внебольничная пневмония: по 500 мг 1–2 раза в сутки. Курс лечения — 7–14 дней.

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: по 250 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 3 дня.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит): по 250 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 7–10 дней.

Простатит, в т.ч. бактериальный: по 500 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 28 дней.

Септицемия/бактериемия: по 500 мг 1–2 раза в сутки. Курс лечения — 10–14 дней.

Интраабдоминальная инфекция: по 500 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 7–14 дней, в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную флору.

В составе комплексной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза: по 500 мг 1–2 раза в сутки (500–1000 мг левофлоксацина в сутки), в зависимости от тяжести течения заболевания и применяемой схемы терапии. Курс лечения — до 3 мес.

Пациентам с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (Cl креатинина >50 мл/мин) коррекция режима дозирования не требуется.

Дополнительно для таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Синусит: по 500 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 10–14 дней.

Обострение хронического бронхита: по 250–500 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 10–14 дней.

Инфекции кожи и мягких тканей: по 250 мг 1–2 раза в сутки или по 500 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 7–14 дней.

Применение при нарушениях функции почек

Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция режима дозирования, в зависимости от величины Cl креатинина.

Таблица

Режим дозирования, в зависимости от величины Cl креатинина

Cl креатинина, мл/мин	Дозы для приема внутрь* и в/в введения		
	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
	первая доза 250 мг	первая доза 500 мг	первая доза 500 мг
50–20	затем 125 мг/24 ч	затем 250 мг/24 ч	затем 250 мг/12 ч
19–10	затем 125 мг/48 ч	затем 125 мг/24 ч	затем 125 мг/12 ч
<10 (включая гемодиализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ)	затем 125 мг/48 ч	затем 125 мг/24 ч	затем 125 мг/24 ч

*Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

После гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа не требуется введение дополнительных доз.

Применение при нарушениях функции печени. При нарушении функции печени не требуется специальный подбор доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени незначительно.

Препарат Леволет®Р в форме раствора для инфузий вводят в/в капельно, медленно. Продолжительность введения препарата в дозе 500 мг (100 мл инфузионного раствора/500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 мин. Раствор препарата Леволет®Р совместим со следующими инфузионными растворами: 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, 2,5% раствор Рингера с декстрозой, комбинированные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты). Раствор препарата нельзя смешивать с гепарином или растворами с щелочной реакцией (например с раствором натрия гидрокарбоната).

При положительной динамике клинического состояния больного через несколько дней лечения можно перейти от в/в капельного введения на пероральный прием препарата в той же дозе.

Продолжительность лечения, в зависимости от течения заболевания, составляет не более 14 дней (за исключением бактериального простатита). Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом Леволет®Р рекомендуется продолжать в течение минимум 48–72 ч после нормализации температуры тела или после достоверной эрадикации возбудителя.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота развития побочных эффектов классифицируется в зависимости от частоты встречаемости: часто (1–10%); иногда (менее 0,1–1%); редко (0,01–0,1%); очень редко (менее 0,01%), включая отдельные сообщения.

Со стороны системы крови и органов кроветворения: иногда — эозинофилия, лейкопения; редко — нейтропения, тромбоцитопения; очень редко — выраженный агранулоцитоз; в отдельных случаях — гемолитическая анемия, панцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, диарея, повышение активности АЛТ, АСТ, дисбактериоз; иногда — потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения, гипербилирубинемия; редко — диарея с примесью крови (в очень редких случаях это может являться признаком воспаления кишечника или псевдомембранозного колита); очень редко — гепатит.

Со стороны ССС: редко — тахикардия, снижение АД; очень редко — сосудистый коллапс; в отдельных случаях — удлинение интервала QT.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: иногда — головная боль, головокружение, скованность движений, сонливость, нарушение сна; редко — парестезии в кистях, дрожь, беспокойство, состояния страха, приступы судорог, спутанность сознания; очень редко — психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, нарушения движений.

Со стороны органов чувств: очень редко — нарушения зрения и слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности.

Со стороны обмена веществ: очень редко — гипогликемия (проявляющаяся резким повышением аппетита, нервозностью, испариной, дрожью); в отдельных случаях — обострение имеющейся порфирии.

Со стороны мочевыделительной системы: редко — гиперкреатининемия; очень редко — ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности (например вследствие аллергических реакций — интерстициальный нефрит).

Со стороны костно-мышечной системы: редко — поражения сухожилий

(включая тендинит), суставные и мышечные боли; очень редко — разрывы сухожилий (в т.ч. ахиллова, которые могут носить двусторонний характер и проявляться в течение 48 ч после начала лечения), мышечная слабость (имеет особое значение для больных миастенией); в отдельных случаях — рабдомиолиз.

Аллергические реакции: иногда — зуд и покраснение кожи; редко — анафилактические и анафилактоидные реакции (проявляющиеся такими симптомами, как крапивница, бронхоспазм и возможное тяжелое удушье, а также в редких случаях — отек лица, гортани); очень редко — резкое снижение АД, анафилактический шок; в отдельных случаях — синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная мультиформная эритема, аллергический пневмонит, васкулит.

Дерматологические реакции: очень редко — фотосенсибилизация.

Прочие: иногда — астения; очень редко — стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

Дополнительно для раствора для инфузий

Местные реакции: часто — боль, покраснение, флебит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Увеличивает $T_{1/2}$ циклоспорина.

НПВС, теофиллин повышают судорожную готовность, ГКС повышают риск разрыва сухожилий.

Циметидин и ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение.

Дополнительно для таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Полноту всасывания снижают ЛС, угнетающие моторику кишечника, сукральфат, антацидные ЛС, содержащие соли алюминия и магния, а также препараты, содержащие соли железа (необходим перерыв между приемом не менее 2 ч).

Дополнительно для раствора для инфузий

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами (включая варфарин) необходимо контролировать свертываемость крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, эрозивные поражения слизистых оболочек ЖКТ, удлинение интервала QT, спутанность сознания, головокружение, судороги.

Лечение: симптоматическое, диализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение левофлоксацином рекомендуется продолжать в течение минимум 48–72 ч после нормализации температуры тела или после достоверной эрадикации возбудителя. Во время лечения необходимо избегать солнечного и искусственного УФ-облучения во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация). При появлении признаков тендинита, псевдомембранозного колита левофлоксацин немедленно отменяют.

Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая ЧМТ) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — риск развития гемолиза.

При тяжелой пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, левофлоксацин может быть неэффективен.

В/в введение должно осуществляться в течение не менее 60 мин, во время введения может отмечаться сердцебиение и транзиторное снижение АД, редко может развиваться коллапс. При выраженном снижении АД введение левофлоксацина прекращают.

При подозрении на развитие псевдомембранозного колита, обусловленного *Clostridium difficile*, лечение левофлоксацином отменяют и назначают соответствующую терапию.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. 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, 250 мг, 500 мг.* В блистере из ПВХ/алюминия по 10 шт. 1 блистер в пачке картонной. *Раствор для инфузий, 5 мг/мл.* В полупрозрачном флаконе из ПЭНП, снабженном пылезащитным колпачком, с петлей на донной части, градуировочной шкалой и внутренним кодом упаковки на боковой поверхности флакона по 100 мл. 1 фл. в пачке картонной. На клапане пачки картонной допускается наличие стикера с логотипом фирмы для контроля первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Левомепромазин (Levomepromazine*)*

Синонимы

Тизерцин®: р-р д/инф. и в/м введ. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 370

Левофлоксацин (Levofloxacin*)*

Синонимы

Леволет® Р: р-р д/инф., табл. п.п.о. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)*. 259

Хайлефлокс: табл. п.п.о. *(HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)* 417

Лидокаин + Хлоргексидин* (Lidocaine* + Chlorhexidine*)*

Синонимы

Катеджель с лидокаином: гель д/наружн. прим. *(Montavit Pharmazeutische Fabrik GmbH)* 182

ЛИСТАБ® 75 (LISTAB 75)

Клопидогрел*. 219

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия)

табл. п.п.о. 75 мг, бл. 14, пач. картон. 1, 2
Листаб® 75

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.
активное вещество:
клопидогрела гидросульфат . . . . . 98 мг (эквивалентно 75 мг клопидогрела)
вспомогательные вещества: маннитол — 48 мг; МКЦ — 52,48 мг; гипролоза — 16,8 мг; кроскармеллоза натрия — 7,2 мг; кремния диоксид — 0,72 мг; тальк — 4,8 мг; стеариновая кислота — 12 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза — 3,88 мг; макрогол 6000 — 0,76 мг; титана диоксид (Е171) — 1,01 мг; тальк — 4,26 мг; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,06 мг; диметикон — 0,03 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* круглые, двоя-

Л

ковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой бледно-розового цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиагрегантное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антиагрегантное средство, специфический и активный ингибитор агрегации тромбоцитов. Клопидогрел избирательно подавляет связывание АДФ с тромбоцитарным гликопротеином IIb/IIa, выполняющим роль рецептора, способного (в активированном состоянии) образовывать комплементарные связи с белками и факторами, участвующими в агрегации тромбоцитов. Клопидогрел необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцита, лишая их восприимчивости к стимуляции АДФ на протяжении всего жизненного цикла (7–10 дней). Клопидогрел также подавляет агрегацию, вызванную другими индукторами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, при этом он не влияет на активность ФДЭ. Снижение интенсивности агрегации тромбоцитов наблюдается уже через 2 ч после однократного приема клопидогрела в дозе 400 мг. Антиагрегантный эффект постепенно усиливается, достигая максимума на 3–7-е сут постоянного приема препарата, при этом уровень подавления агрегации составляет 40–60% (при суточной дозе 75 мг). После отмены препарата показатели агрегации и времени кровотечения восстанавливаются со скоростью, соответствующей скорости поступления в кровоток новых тромбоцитов (примерно в течение 5 дней).

Клопидогрел обладает высокой антитромботической активностью, препятствует развитию атеротромбоза сосудов, имеющих атеросклеротические поражения, независимо от локализации сосудистого процесса (цереброваскулярные, кардиоваскулярные или периферические поражения).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Клопидогрел быстро всасывается после повторного перорального приема препарата в дозе 75 мг. Концентрация в плазме крови низкая и через 2 ч после приема не достигает предела измерения (0,025 мкг/л). Клопидогрел является пролекарством, он приобретает антиагрегантные свойства благодаря трансформации в печени в активное тиольное производное, которое быстро и необратимо связывается с тромбоцитарными рецепторами, подавляя т.о. агрегацию тромбоцитов. Этот метаболит в плазме не обнаруживается. Основной метаболит, циркулирующий в крови, — карбоксильное производное клопидогрела — не влияет на агрегацию тромбоцитов. Его пиковые концентрации в плазме достигаются примерно через 1 ч после приема внутрь, C_{max} в плазме крови — около 3 мг/л, а $T_{1/2}$ составляет около 8 ч. Кинетика основного метаболита имеет линейный характер в пределах доз препарата от 50 до 150 мг. Клопидогрел и его основной метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (98 и 94% соответственно).

Пища существенно не влияет на биодоступность препарата. Около 50% препарата выводится почками, 46% — с калом (в течение 5 сут после приема). Как в плазме, так и в моче обнаруживается глюкуронидное производное основного неактивного метаболита клопидогрела.

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 ишемических нарушений (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз периферических артерий, внезапная сосудистая смерть) у больных атеросклерозом, в т.ч.:

- перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт;

- заболевания периферических артерий;
- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования патологического зубца Q), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение (например при пептической язве или внутричерепном кровоизлиянии);
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (безопасность применения не установлена).

С осторожностью: заболевания печени и почек (умеренная печеночная и/или почечная недостаточность); патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения, в т.ч. при травмах и операциях; одновременный прием НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), в т.ч. ацетилсалициловой кислоты, гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В опытах на животных показано, что клопидогрел и его метаболиты проникают в грудное молоко, не влияют на фертильность и не оказывают токсическое действие на плод. Однако ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности не рекомендуется применять препарат у беременных и кормящих женщин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* независимо от приема пищи.

Дозировка препарата зависит от медицинских критериев и состояния больного. Обычно рекомендуемая доза составляет 75 мг/сут (1 табл.).

После инфаркта миокарда (Q-образующий): лечение следует начинать в сроки от нескольких до 35 дней.

После ишемического инсульта: от 7 дней до 6 мес.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение клопидогрелом должно быть начато однократной дозой 300 мг, а затем продолжено дозой 75 мг/сут в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При приеме терапевтических доз препарат, как правило, хорошо переносится.

Часто — кровотечения (желудочно-кишечные, носовые, в месте инъекций), гематома; диарея, абдоминальные боли, диспепсия.

Нечасто — тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; кровоизлияния в глаз (конъюнктивальные, окулярные, ретинальные); кровоизлияния в кожу (пурпура); головная боль, парестезия, головокружение; язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; сыпь, зуд; удлинение времени кровотечения.

Редко — нейтропения, в т.ч. тяжелая; вертиго; ретроперитонеальное кровотечение.

Очень редко — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тяжелая тромбоцитопения, агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия (панцитопения), анемия; анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; спутанность сознания, галлюцинации; изменение вкусовых ощущений; кровотечения: внутричерепные, желудочно-кишечные и ретроперитонеальные; скелетно-мышечные кровотечения (гемартроз, гематома), кровотечения из респираторного тракта (кровохаркание, легочное кровотечение), гематурии и кровотечения из операционной раны; у больных, принимавших клопидогрел

одновременно с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и гепарином, отмечались случаи тяжелых кровотечений; васкулит, гипотензия, бронхоспазм, интерстициальный пневмонит; панкреатит, колит (в т.ч. язвенный и лимфоцитарный), стоматит; острая печеночная недостаточность, гепатит; буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), экзема и плоский лишай; ангионевротический отек, крапивница, эритематозная сыпь; артралгия, артрит, миалгия; гломерулонефрит; лихорадка; патологические показатели функциональных тестов печени, повышение уровня креатинина в крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Ацетилсалициловая кислота существенно не меняет действие клопидогрела на тромбоциты. Клопидогрел потенцирует влияние ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Вопрос совместного применения этих препаратов должен быть всесторонне оценен.

Совместное применение клопидогрела с варфарином не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить интенсивность кровотечения.

Назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIa совместно с клопидогрелом требует осторожности.

При одновременном применении с гепарином клопидогрел не изменяет ни общую потребность в гепарине, ни действие гепарина на свертывание крови. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующее действие клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Однако безопасность такой комбинации до настоящего времени не установлена и одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или фибриннеспецифических тромболитических препаратов и гепарина была исследована у больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

Назначение НПВС совместно с клопидогрелом требует осторожности.

Карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность одного из ферментов цитохрома CYP2C19, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых ЛС (фенитоин, толбутамид), метаболизирующихся посредством данного фермента.

Не отмечено клинически значимое фармакодинамическое взаимодействие при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином, фенобарбиталом, ранитидином, фамотидином, эстрогенами, дигоксином, теофиллином.

Антацидные средства не уменьшали степень абсорбции клопидогрела.

Омепразол, эзомепразол, флуконазол, кетоконазол, вориконазол, этравирин, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол: совместное применение с клопидогрелом приводит к снижению терапевтических концентраций активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности в связи с подавлением фермента CYP2C19, с помощью которого клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита. Следует отказаться от одновременного применения Листаб® 75 с данными препаратами.

Возможно взаимодействие между клопидогрелом и ингибиторами протонной помпы, несмотря на факт различия в подавлении CYP2C19 внутри класса ингибиторов протонной

помпы. Следовательно, следует избегать одновременного применения Листаб® 75 с ингибиторами протонной помпы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при однократном приеме внутрь дозы 1050 мг клопидогрела (14 табл. по 75 мг) не было отмечено никаких нежелательных явлений и необходимости в применении специальных терапевтических мер. При однократном приеме внутрь дозы 600 мг клопидогрела (8 табл. по 75 мг) здоровыми добровольцами побочные явления не отмечены. Увеличение времени кровотечения соответствовало величине, зарегистрированной после приема терапевтической дозы (75 мг/сут).

Лечение: при необходимости быстрой коррекции увеличенного времени кровотечения рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. Специфический антидот к препарату неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат удлиняет время, необходимое для остановки кровотечения. Это следует учитывать для больных, которым предстоит операция (в т.ч. в стоматологии).

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 препарата 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 или врач назначает новое для больного ЛС.

С осторожностью: тяжелые нарушения функций печени (из-за риска развития геморрагического диатеза); у больных, получающих препараты, которые могут индуцировать кровотечения (гепарин, непрямые антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота и другие НПВС).

Из-за недостаточного объема данных по применению клопидогрела у больных с острым Q-образующим инфарктом миокарда, лечение клопидогрелом не следует начинать в течение нескольких первых дней после инфаркта.

Из-за недостаточного объема данных не следует назначать клопидогрел в остром периоде ишемического инсульта (первые 7 дней).

В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов), регулярно исследовать функциональную активность печени.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Признаков влияния клопидогрела на интеллектуальные и психомоторные функции, способности к управлению автотранспортом и механизмами не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг.* В контурной ячейковой упаковке 10 шт. 1, 2, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона. В контурной ячейковой упаковке 14 шт. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЛОНГИДАЗА® (LONGIDAZA)

Конъюгат гиалуронидазы + производное N-оксида 1,4-этиленпиперазина. *132*

ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия)

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций . . . . . 1 амп. или 1 фл.

лиоф. д/р-ра для в/м и п/к введ. 3000 МЕ, фл. стекл., уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Лонгидаза®

активное вещество:
Лонгидаза®, субстанция (конъюгат гиалуронидазы с сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида) . . . . 1500 МЕ
3000 МЕ

вспомогательные вещества: маннитол — до 15 мг (для дозировки 1500 МЕ) или 20 мг (для дозировки 3000 МЕ)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Пористая масса белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета, гигроскопична.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ферментное, протеолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Лонгидаза® представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидаза с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида 1,4-этиленпиперазина. Лонгидаза® обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих ЛС с гиалуронидазной активностью. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат) — цементирующее вещество соединительной ткани.

В результате гидролиза (деполимеризации) уменьшается вязкость гликозаминогликанов, способность связывать воду и ионы металлов. Как следствие, увеличивается проницаемость тканей, улучшается их трофика, уменьшаются отеки, рассасываются гематомы, повышается эластичность рубцовоизмененных участков, устраняются контрактуры и спайки, увеличивается подвижность суставов. Эффект наиболее выражен в начальных стадиях патологического процесса.

Клинический эффект препарата Лонгидаза® значительно выше, чем эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию действия. Ферментативная активность препарата Лонгидаза® сохраняется при нагревании до 37 °С в тече-

лиоф. д/р-ра для в/м и п/к введ. 3000 МЕ, фл., уп. контурн. пластик. (поддоны) 5, пач. картон. 1
Лонгидаза®

ние 20 сут, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение суток. В препарате Лонгидаза® сохраняются и фармакологические свойства носителя, обладающего хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Лонгидаза® способна связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа — активаторы свободно-радикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена и тем самым подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани.

Политропные свойства препарата Лонгидаза® реализуются в выраженном противофиброзном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза.

Препарат Лонгидаза® регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и фактор некроза опухоли альфа), способен ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. Указанные свойства позволяют применять препарат Лонгидаза® во время или после хирургического лечения с целью профилактики грубого рубцевания и спаечного процесса.

Применение препарата Лонгидаза® в терапевтических дозах во время или после оперативного лечения не вызывает ухудшение течения послеоперационного периода или прогрессирования инфекционного процесса; не замедляет восстановление костной ткани.

Лонгидаза® при совместном п/к или в/м введении увеличивает всасывание препаратов, ускоряет обезболивание при введении местных анестетиков. Лонгидаза® относится к практически нетоксическим соединениям, не нарушает нормальное функционирование иммунной системы, не оказывает влияние на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, на пре- и постнатальное развитие потомства, не обладает мутагенным и канцерогенным действием. Экспериментально доказано, что в препарате Лонгидаза® снижены раздражающие и аллергизирующие свойства фермента гиалуронидаза. В терапевтических дозах Лонгидаза® хорошо переносится пациентами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При парентеральном введении активное вещество быстро всасывается в системный кровоток и достигает C_{max} в крови через 20–25 мин, характеризуется высокой скоростью распределения в организме. $T_{1/2}$ — около 0,5 ч, $T_{1/2}$ при в/м введении — 36 ч, при п/к — около 45 ч. Кажущийся V_d — 0,43 л/кг. Конъюгация не снижает высокой биодоступности фермента (биодоступность не менее 90%).

Действующее вещество проникает во все органы и ткани, в т.ч. через ГЭБ и гематоофтальмический барьер.

В организме гиалуронидаза подвергается гидролизу, а носитель распадается до низкомолекулярных соединений (олигомеров), которые выводятся преимущественно через почки в две фазы. В течение первых суток через почки выводится 45–50% , через кишечник — не более 3%. Далее скорость выведения замедляется, к 4–5-м сут препарат выводится полностью.

ПОКАЗАНИЯ. Взрослым в составе комплексной терапии для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани.

- *в гинекологии:* лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболева-

ниях внутренних половых органов, в т.ч. трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите;
- *в урологии:* лечение хронического простатита, интерстициального цистита;
- *в хирургии:* лечение и профилактика спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах брюшной полости; гипертрофические рубцы после травм, ожогов, операций, пиодермии; длительно незаживающие раны;
- *в дерматовенерологии и косметологии:* лечение ограниченной склеродермии, келоидных, гипертрофических, формирующихся рубцов после пиодермии, травм, ожогов, операций;
- *в пульмонологии и фтизиатрии:* лечение пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита, туберкулеза (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема);
- *в ортопедии:* лечение контрактуры суставов, артрозов, анкилозирующего спондилоартрита, гематом;
- *для увеличения биодоступности:* при совместном введении антибактериальных препаратов в урологии, гинекологии, хирургии, дерматовенерологии, пульмонологии, для усиления действия местных анестетиков.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к препаратам на основе гиалуронидазы;
- острые инфекционные заболевания;
- легочное кровотечение и кровохарканье;
- свежее кровоизлияние в стекловидное тело;
- злокачественные новообразования;
- почечная недостаточность;
- возраст до 18 лет (результаты клинических исследований отсутствуют).

С осторожностью: не следует вводить препарат в зону острого инфекционного воспаления (из-за опасности распространения локализованной инфекции); хроническая почечная недостаточность (применяют не чаще 1 раза в неделю); развитие аллергической реакции (следует прервать применение препарата).

Перед началом лечения необходимо сообщить врачу о всех принимаемых пациентом ЛС.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не следует применять препарат Лонгидаза® беременным и женщинам в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *П/к* (вблизи места поражения или под рубцовоизмененные ткани) или *в/м* в дозе 3000 МЕ курсом от 5 до 25 инъекций (в зависимости от тяжести заболевания) с интервалом между введениями от 3 до 10 дней.

Способы применения выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести заболевания, клинического течения, возраста больного.

При необходимости рекомендуется повторный курс через 2–3 мес.

В случае лечения заболеваний, сопровождающихся тяжелым хроническим продуктивным процессом в соединительной ткани, после стандартного курса рекомендуется длительная поддерживающая терапия Лонгидазой® 3000 МЕ с перерывами между инъекциями 10–14 дней.

Для увеличения биодоступности лекарственных препаратов рекомендуется доза 1500 МЕ при предварительном (за 10–15 мин) в/м или п/к введении в то же место, что и основной препарат.

Разведение

1. Содержимое ампулы или флакона препарата Лонгидаза® 3000 МЕ растворяют в 1–2 мл раствора прокаина (0,25 или 0,5%). В случае непереносимости прокаина препарат Лонгидаза® растворяют в том же объеме раствора хлорида натрия 0,9% для инъекций или воды для инъекций.

2. При применении с целью повышения биодоступности содержимое ампулы или флакона препарата Лонгидаза® 3000 МЕ растворяют в 2 мл, а с дозировкой 1500 МЕ в 1 мл раствора хлорида натрия 0,9% для инъекций.

Растворитель во флакон или ампулу необходимо вводить медленно, выдержать 2–3 мин, осторожно перемешать, не встряхивая, чтобы не вспенить белок.

Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит. Не вводить внутривенно!

Рекомендуемые схемы профилактики и лечения

Для профилактики спаечной болезни и грубого рубцевания после оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза — в/м в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3 дня, курсом в 5 инъекций. При необходимости применение препарата Лонгидаза® может быть продолжено общим курсом до 10 инъекций при введении 1 раз в 5 дней.

Для лечения

в гинекологии:

- спаечный процесс в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов — в/м по 3000 МЕ 1 раз в 3–5 дней, курсом — 10–15 инъекций;
- трубно-перитонеальное бесплодие — в/м по 3000 МЕ общим курсом до 15 инъекций: первые 5 инъекций — 1 раз в 3 дня, далее — 1 раз в 5 дней;

в урологии:

- хронический простатит — в/м по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом — 10–15 инъекций;
- интерстициальный цистит — в/м по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом — до 10 инъекций;

в хирургии:

- спаечная болезнь после оперативных вмешательств на органах брюшной полости — в/м в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3–5 дней, курсом — от 10 до 15 инъекций;
- длительно незаживающие раны — в/м в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом — 5–10 инъекций;

в дерматовенерологии, косметологии:

- ограниченная склеродермия — в/м по 3000–4500 МЕ 1 раз в 3–5 дней, курсом — до 20 инъекций. Дозировку и курс подбирают индивидуально, в зависимости от клинического течения, стадии, локализации заболевания и индивидуальных особенностей пациента;
- келоидные, гипертрофические и формирующиеся рубцы после пиодермии, ожогов, операций, травм — внутрирубцовое или п/к (вблизи места поражения) введение в дозировке 3000–4500 МЕ, 1 раз в 3 дня, курсом — до 15 инъекций. Объем разведения препарата Лонгидаза® выбирается врачом в зависимости от количества точек введения. При необходимости курс может быть продолжен по схеме 1 раз в 5 дней до 25 инъекций. В зависимости от площади поражения кожи, давности образования рубца, возможно чередование п/к и в/м введения 1 раз в 5 дней в дозировке 3000 МЕ, курсом — до 20 инъекций.

в пульмонологии и фтизиатрии:

- пневмосклероз — в/м по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом — 10 инъекций;
- фиброзирующий альвеолит — в/м в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом — 15 инъекций, далее — поддерживающая терапия — 1 раз в 10 дней общим курсом до 25 введений;
- туберкулез — в/м в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом — до 25 инъекций; в зависимости от клинической картины и тяжести течения заболевания возможна длительная терапия (от 6 мес до 1 года в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 10 дней);

в ортопедии:

- контрактура суставов — п/к вблизи места поражения в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3 дня, курсом — от 5 до 15 инъекций;
- артрозы, анкилозирующий спондилоартрит — п/к вблизи места пораже-

ния в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3 дня, курсом — до 15 инъекций, при необходимости лечение может быть продолжено инъекциями 1 раз в 5 дней. Длительность поддерживающей терапии выбирается врачом в зависимости от тяжести заболевания;

- гематомы — п/к вблизи места поражения в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом до 5 инъекций;

для увеличения биодоступности: при совместном подкожном или внутримышечном введении с диагностическими или лекарственными препаратами (в т.ч. антибиотики, химиопрепараты, анестетики). Лонгидаза® вводится предварительно за 10–15 мин в дозировке 1500 МЕ тем же способом и в то же место, что и основной препарат.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Часто (>1/100, <1/10) — болезненность в месте введения; иногда (>1/1000, <1/100) — возможны реакции в месте инъекции в виде покраснения кожи, зуда и отека. Все местные реакции угасают через 48–72 ч. Очень редко (<1/10000) — аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат Лонгидаза® можно комбинировать с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми препаратами, бронхолитиками.

При применении в комбинации с другими ЛС (антибиотики, местные анестетики, диуретики) Лонгидаза® увеличивает биодоступность и усиливает их действие. При совместном применении с большими дозами салицилатов, кортизона, АКТГ, эстрогенов или антигистаминных препаратов может быть снижена ферментативная активность препарата Лонгидаза®.

Не следует применять препарат Лонгидаза® одновременно с препаратами, содержащими фуросемид, бензодиазепины, фенитоин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможны озноб, повышение температуры, головокружение, гипотензия.

Лечение: введение препарата прекращают и назначают симптоматическую терапию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При необходимости прекращения лечения препаратом Лонгидаза® отмену можно осуществить сразу, без постепенного уменьшения дозы.

В случае пропуска введения очередной дозы препарата следует ввести его, как только пациент вспомнит об этом, после этого препарат следует применять как обычно.

Пациент не должен вводить удвоенную дозу с целью компенсации пропущенных доз.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не оказывает влияния.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций по 15 мг (для дозировки 1500 МЕ) или по 20 мг (для дозировки 3000 МЕ).* В ампулах или флаконах вместимостью 3 мл темного стекла 1-го гидролитического класса. По 5 ампул или флаконов с препаратом в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. Одну контурную ячейковую упаковку помещают в пачку из картона. Или по 5 ампул или флаконов помещают в пачку из картона со вставкой из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЛОНГИДАЗА® (LONGIDAZA)

Конъюгат гиалуронидазы + производное N-оксида 1,4-этиленпиперазина *132*

ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия)

СОСТАВ

Суппозитории для вагинального или ректального применения . . . . 1 супп.

активное вещество:
лонгидаза с гиалуронидазной активностью . . . . 3000 МЕ
вспомогательные вещества: масло какао — до получения суппозитория массой 1,3 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Суппозитории торпедообразной формы, светло-желтого цвета, со слабым специфическим запахом масла какао, допускается мраморность окрашивания.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Лонгидаза® представляет собой конъюгат гиалуронидазы с активированным производным N-оксида 1,4-этиленпиперазина.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ферментное, протеолитическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Лонгидаза® обладает гиалуронидазной (ферментативной протеолитической) активностью пролонгированного действия, хелатирующими, антиоксидантными, иммуномодулирующими и умеренно выраженными противовоспалительными свойствами.

супп. ваг./ректк. 3000 МЕ, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Лонгидаза®

супп. ваг./ректк. 3000 МЕ, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Лонгидаза®

Л

Пролонгирование действия фермента достигается ковалентным связыванием его с физиологически активным высокомолекулярным носителем (активированным производным N-оксида 1,4-этиленпиперазина, обладающим собственной фармакологической активностью. Лонгидаза® проявляет противофиброзные свойства, ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и фактор некроза опухоли-альфа), повышает гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции.

Выраженные противофиброзные свойства Лонгидазы® обеспечиваются конъюгацией гиалуронидазы с носителем, что значительно увеличивает устойчивость фермента к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов: ферментативная активность Лонгидазы® сохраняется при нагревании до 37 °С в течение 20 сут, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение суток. В препарате Лонгидаза® обеспечивает-

ся одновременное локальное присутствие протеолитического фермента гиалуронидазы и носителя, способного связывать освобождающиеся при гидролизе компоненты матрикса, — ингибиторы фермента и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и др.). Благодаря указанным свойствам Лонгидаза® обладает не только способностью деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, но и подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани.

Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат), составляющие основу матрикса соединительной ткани. В результате деполимеризации (разрыва связи между C_1 ацетилглюкозамина и C_4 глюкуроновой или индуроновой кислот) гликозаминогликаны изменяют свои основные свойства: снижается вязкость, уменьшается способность связывать воду, ионы металлов, временно увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивается эластичность соединительной ткани, что проявляется в уменьшении отечности ткани, уплощении рубцов, увеличении объема движения суставов, уменьшении контрактур и предупреждении их формирования, уменьшении спаечного процесса.

Биохимическими, иммунологическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что Лонгидаза® не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза.

Лонгидаза® не обладает мутагенным, эмбриотоксическим, тератогенным и канцерогенным действием.

Препарат хорошо переносится пациентами, не отмечено местных и общих аллергических реакций.

Применение Лонгидазы® в терапевтических дозах во время или после оперативного лечения не вызывает ухудшение течения послеоперационного периода или прогрессирования инфекционного процесса; не замедляет восстановление костной ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Экспериментальное изучение фармакокинетики суппозиториев с носителем фермента, меченым тритием, позволило установить, что при ректальном введении препарат характеризуется высокой скоростью распределения в организме, хорошо всасывается в системный кровоток и достигает C_{max} в крови через 1 ч. Период полураспределения — около 0,5 ч, период полуэлиминации от 42 до 84 ч. Выводится преимущественно почками.

Препарат проникает во все органы и ткани, в т.ч. проходит через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Установлено отсутствие тканевой кумуляции.

Биодоступность ректальных суппозиториев Лонгидазы® — не менее 70%.

ПОКАЗАНИЯ. Взрослым и детям старше 12 лет в виде монотерапии и в составе комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани, в т.ч. и на фоне воспалительного процесса:

- *в урологии:* хронический простатит, интерстициальный цистит, стриктуры уретры и мочеточников, болезнь Пейрони, начальная стадия доброкачественной гиперплазии предстательной железы, профилактика образования рубцов и стриктур после оперативных вмешательств на уретре, мочевом пузыре, мочеточниках;

- *в гинекологии*: спаечный процесс (профилактика и лечение) в малом тазу при хронических воспалительных заболеваниях внутренних половых органов после гинекологических манипуляций, в т.ч. искусственных абортов, перенесенных ранее оперативных вмешательств на органах малого таза: внутриматочные синехии, трубно-перитонеальное бесплодие, хронический эндомиометрит;
- *в дерматовенерологии*: ограниченная склеродермия, профилактика фиброзных осложнений инфекций, передающихся половым путем;
- *в хирургии*: профилактика и лечение спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах брюшной полости, длительно незаживающие раны;
- *в пульмонологии и фтизиатрии:* пневмофиброз, сидероз, туберкулез (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема), интерстициальная пневмония, фиброзирующий альвеолит, плеврит;
- *для увеличения биодоступности* антибактериальной терапии в урологии, гинекологии, дерматовенерологии, хирургии, пульмонологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препаратам с гиалуронидазной активностью, Лонгидазе®;
- злокачественные новообразования;
- беременность (клинический опыт применения отсутствует);
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не изучались).

С осторожностью (суппозитории применять не чаще 1 раза в неделю):

- острая почечная недостаточность;
- легочные кровотечения (в анамнезе).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Ректально,* после очищения кишечника, или *вагинально,* в положении лежа — по 1 супп. 1 раз в сутки на ночь, курсом от 10 до 20 введений.

Схема введения корректируется в зависимости от тяжести, стадии и длительности заболевания: Лонгидаза® назначается через день или с перерывами в 2–3 дня.

Рекомендуемые схемы и дозы:

- в урологии: по 1 супп. через день — 10 введений, далее через 2–3 дня — 10 введений, общим курсом 20 супп.;

- в гинекологии: ректально или вагинально по 1 супп. через 2 дня — 10 введений, далее при необходимости назначается поддерживающая терапия;

- в дерматовенерологии: по 1 супп. через 1–2 дня — 10–15 введений;

- в хирургии: по 1 супп. через 2–3 дня — 10 введений;

- в пульмонологии и фтизиатрии: по 1 супп. через 2–4 дня — 10–20 введений.

При необходимости рекомендуется повторный курс Лонгидазы® не ранее чем через 3 мес или длительная поддерживающая терапия — по 1 супп. 1 раз в 5–7 дней в течение 3–4 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко — аллергические реакции при повышенной индивидуальной чувствительности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При использовании Лонгидазы® у пациентов, получающих большие дозы салицилатов, кортизона, АКТГ, эстрогенов или антигистаминных препаратов, может быть снижена эффективность действия фермента гиалуронидазы.

При назначении в комбинации с другими ЛС следует учитывать возможность увеличения их абсорбции (биодоступности) и усиления системного действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Прервать использование Лонгидазы® при развитии аллергической реакции.

При применении на фоне обострения очагов инфекции для предупреждения распространения инфекции назначать под прикрытием антимикробных средств.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Суппозитории для вагинального или ректального введения 3000 МЕ.* В контурной ячейковой упаковке 5 штук. 1 или 2 контурные ячековые упаковки помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Лорноксикам (Lornoxicam*)*

Синонимы

Ксефокам®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.п.о. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 245

Ксефокам® рапид: табл. п.о., табл. п.п.о. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 254

Макрогол (Macrogol*)*

Синонимы

Лавакол®: пор. д/р-ра для приема внутрь *(Московская фармацевтическая фабрика)* 258

Мельдоний (Meldonium*)*

Синонимы

Вазомаг: капс., р-р д/ин. *(Олайнфарм)* 94

МИДОКАЛМ® (MYDOCALM®)

Толперизон* **391**

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

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

активное вещество:

толперизона гидрохлорид . . 50 мг
150 мг

табл. п.п.о. 50 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Мидокалм®

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 (Е171 — 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 почти 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.

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 случа-

ях 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.

МИДОКАЛМ®-РИХТЕР (MYDOCALM®-RICHTER)

Толперизон* + Лидокаин *391*

Gedeon Richter (Венгрия)

р-р д/ин. 100 мг + 2,5 мг/мл, амп. темн. стекл. 1 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Мидокалм®-Рихтер

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . 1 амп.

активные вещества:
толперизона гидрохлорид. 100 мг
лидокаина гидрохлорид . . . . 2,5 мг

вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат — 0,6 мг; диэтиленгликоля моноэтиловый эфир — 0,3 мл; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор для в/в и в/м введения:* бесцветный или слегка зеленоватый, со специфическим запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Миорелаксирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Толперизона гидрохлорид*

Является центральным миорелаксантом. Точный механизм действия неиз-

вестен. В результате мембраностабилизирующего действия препятствует проведению возбуждения в первичных афферентных волокнах, блокируя моно- и полисинаптические рефлексы спинного мозга. Вероятно, вторичный механизм действия заключается в блокировании высвобождения трансмиттера путем блокады поступления ионов кальция в синапсы.

Снижает рефлекторную готовность в ретикулоспинальных путях ствола мозга. Усиливает периферическое кровообращение. Это не связано с воздействием препарата на ЦНС и может быть обусловлено слабым спазмолитическим и антиадренергическим действием толперизона.

Лидокаина гидрохлорид

Обладает местноанестезирующим эффектом и при дозировании препарата Мидокалм®-Рихтер согласно инструкции системного действия не оказывает.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Толперизона гидрохлорид*

Подвергается интенсивному метаболизму в печени и почках. Выводится почками, почти исключительно (>99%) в виде метаболитов, фармакологическая активность которых неизвестна. При в/в введении $T_{1/2}$ — 1,5 ч.

Лидокаина гидрохлорид

Абсорбция — полная (скорость абсорбции зависит от места введения и дозы). T_{max} при в/м введении — 30–45 мин. Связь с белками плазмы — 50–80%.

Быстро распределяется в тканях и органах. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, секретируется с материнским молоком (40% от концентрации в плазме матери). Метаболизируется в печени (на 90–95%) с участием микросомальных ферментов путем дезалкилирования аминогруппы и разрыва амидной связи с образованием активных метаболитов. Выводится с желчью (часть дозы подвергается реабсорбции в ЖКТ) и почками (до 10% в неизмененном виде).

ПОКАЗАНИЯ

- гипертонус и спазм поперечнополосатой мускулатуры, возникающие вследствие органических заболеваний ЦНС (в т.ч. поражение пирамидных путей, рассеянный склероз, инсульт, миелопатия, энцефаломиелит), опорно-двигательного аппарата (в т.ч. спондилез, спондилоартроз, цервикальный и люмбальный синдромы, артрозы крупных суставов);
- восстановительное лечение после ортопедических и травматологических операций.

В составе комплексной терапии:

- облитерирующие заболевания сосудов (облитерирующий атеросклероз, диабетическая ангиопатия, облитерирующий тромбангиит, болезнь Рейно, диффузная склеродермия);
- заболевания, возникающие на основе расстройства иннервации сосудов (акроцианоз, интермиттирующая ангионевротическая дисбазия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата (в т.ч. лидокаин);
- тяжелая миастения;
- беременность;
- период лактации (в связи с отсутствием данных);
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: пациенты с почечной и печеночной недостаточностью. Коррекция дозы не требуется.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат может применяться в случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (особенно в I триместре беременности).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/м, по 1 мл 2 раза в сутки ежедневно.
В/в, по 1 мл 1 раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Мышечная слабость, головная боль, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, чувство дискомфорта в животе.

Редко — аллергические реакции (кожная сыпь, в т.ч. эритематозная, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек, анафилактический шок, одышка).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Данных о взаимодействии с ЛС, ограничивающими применение препарата Мидокалм®-Рихтер, нет. Возможно применение препарата в комбинации с седативными, снотворными средствами и препаратами, содержащими этанол. Не усиливает влияние этанола на ЦНС. Усиливает эффект НПВС, поэтому при одновременном назначении может потребоваться снижение их дозы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* атаксия, тонические и клонические судороги, диспноэ и остановка дыхания.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее, специфического антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.* Необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 100 мг/мл + 2,5 мг/мл.* В ампуле из коричневого стекла с точкой для разлома по 1 мл. 5 амп. в пластиковом поддоне. 1 пластиковый поддон в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Мирамистин (Miramistin)

Синонимы

Мирамистин®: р-р д/местн. прим. *(Инфамед ООО)* 282

МИРАМИСТИН® (MIRAMISTIN®)

Мирамистин **282**

Инфамед ООО (Россия)

р-р д/местн. прим., фл. ПЭ 150 мл [с нас.-распыл.], пач. картон. 1

Мирамистин®

СОСТАВ

Раствор для местного применения

активное вещество:

бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат (в пересчете на безводное вещество). . . . . 0,1 г

р-р д/местн. прим., фл. ПЭ 50 мл [с аппликат. уролог.], пач. картон. 1
Мирамистин®

вспомогательное вещество: вода очищенная — до 1 л

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная прозрачная жидкость, пенящаяся при встряхивании.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антисептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мирамистин® обладает широким спектром антимикробного действия, включая госпитальные штаммы, резистентные к антибиотикам.

Препарат оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Streptococcus pneumoniae* и др.), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella spp.* и др.), аэробных и анаэробных бактерий, определяемых в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам.

Оказывает противогрибковое действие на аскомицеты рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевые (*Rhodotorula rubra, Torulopsis gabrata* и т.д.) и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans, Candida tropicalis, Candida krusei, Pityrosporum orbiculare (Malassezia furfur)* и т.д.), дерматофиты (*Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton verrucosum, Trichophyton schoenleini, Trichophyton violacent, Epidermophyton Kaufman-Wolf, Epidermophyton floccosum, Microsporum gypseum, Microsporum canis* и т.д.), а также на другие патогенные грибы, в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим препаратам.

Обладает противовирусным действием, активен в отношении сложноустроенных вирусов (вирусы герпеса, вирус иммунодефицита человека и др.).

Мирамистин® действует на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (*Chlamydia spp., Treponema spp., Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae* и др.).

Эффективно предотвращает инфицирование ран и ожогов. Активизирует процессы регенерации. Стимулирует защитные реакции в месте применения, за счет активации по-

р-р д/местн. прим. 0,01%, фл. ПЭ 500 мл
Мирамистин®

глотительной и переваривающей функции фагоцитов, потенцирует активность моноцитарно-макрофагальной системы. Обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего купирует раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, способствуя формированию сухого струпа. Не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетает краевую эпителизацию.

Не обладает местно-раздражающим действием и аллергизирующими свойствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При местном применении мирамистин не обладает способностью всасываться через кожу и слизистые оболочки.

ПОКАЗАНИЯ. *Хирургия, травматология:* профилактика нагноений и лечение гнойных ран. Лечение гнойно-воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата.

Акушерство, гинекология: профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций, воспалительных заболеваний (вульвовагинит, эндометрит).

Комбустиология: лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIA степени, подготовка ожоговых ран к дерматопластике.

Дерматология, венерология: лечение и профилактика пиодермий и дерматомикозов, кандидозов кожи и слизистых оболочек, микозов стоп.

Индивидуальная профилактика заболеваний, передаваемых половым путем (в т.ч. сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес, генитальный кандидоз).

Урология: комплексное лечение острых и хронических уретритов и уретропростатитов специфической (хламидиоз, трихомониаз, гонорея) и неспецифической природы.

Стоматология: лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта: стоматитов, гингивитов, пародонтитов, периодонтитов. Гигиеническая обработка съемных протезов.

Оториноларингология: комплексное лечение острых и хронических отитов, гайморитов, тонзиллитов, ларингитов, фарингитов.

У детей в возрасте от 3 до 14 лет применяется для комплексного лечения острого фарингита и/или обострения хронического тонзиллита.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Местно*. Препарат готов к применению.

Указания по использованию упаковки с насадкой-распылителем:

1. Удалить колпачок с флакона.
2. Извлечь прилагаемую насадку-распылитель из защитной упаковки.
3. Присоединить насадку-распылитель к флакону.
4. Активировать насадку-распылитель повторным нажатием.

Хирургия, травматология, комбустиология. С профилактической и лечебной целью орошают поверхность ран и ожогов, рыхло тампонируют раны и свищевые ходы, фиксируют марлевые тампоны, смоченные препаратом. Лечебная процедура повторяется 2–3 раза в сутки в течение 3–5 дней. Высокоэффективен метод активного дренирования ран и полостей с суточным расходом до 1 л препарата.

Акушерство, гинекология. С целью профилактики послеродовой инфекции применяется в виде влагалищных орошений до родов (5–7 дней), в родах после каждого влагалищного исследования и в послеродовом периоде по 50 мл препарата в виде тампона с экспозицией 2 ч в течение 5 дней. При родоразрешении женщин путем кесарева сечения, непосредственно перед операцией обрабатывают влагалище, во время операции — полость

матки и разрез на ней, а в послеоперационном периоде вводят тампоны, смоченные препаратом, во влагалище с экспозицией 2 ч в течение 7 дней. Лечение воспалительных заболеваний проводится курсом в течение 2-х недель путем внутривлагалищного введения тампонов с препаратом, а также методом лекарственного электрофореза.

Венерология. Для профилактики венерических заболеваний препарат эффективен, если он применяется не позже 2 ч после полового акта. Содержимое флакона с помощью аппликатора урологического ввести в мочеиспускательный канал на 2–3 мин: мужчинам — 2–3 мл, женщинам — 1–2 мл и во влагалище — 5–10 мл. Обработать кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов. После процедуры рекомендуется не мочиться в течение 2 ч.

Урология. В комплексном лечении уретритов и уретропростатитов проводят впрыскивание в уретру 2–3 мл препарата 1–2 раза в день, курс — 10 дней.

Оториноларингология. При гнойных гайморитах — во время пункции верхнечелюстную пазуху промывают достаточным количеством препарата.

Тонзиллиты, фарингиты и ларингиты лечат полосканием горла и/или орошением с помощью насадки-распылителя, 3–4-кратным нажатием 3–4 раза в сутки. Количество препарата на 1 полоскание — 10–15 мл.

У детей. При остром фарингите и/или обострении хронического тонзиллита проводят орошение глотки с помощью насадки-распылителя. Детям в возрасте 3–6 лет — 3–5 мл на одно орошение (однократное нажатие на головку насадки-распылителя) 3–4 раза в сутки; 7–14 лет — 5–7 мл на одно орошение (двукратное нажатие) 3–4 раза в сутки; старше 14 лет — 10–15 мл на одно орошение (3–4 кратное нажатие) 3–4 раза в сутки. Длительность терапии составляет от 4 до 10 дней в зависимости от сроков наступления ремиссии.

Стоматология. При стоматитах, гингивитах, пародонтитах рекомендуется полоскание ротовой полости 10–15 мл препарата 3–4 раза в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В отдельных случаях в месте введения может возникнуть чувство легкого жжения, которое проходит самостоятельно через 15–20 с и не требует отмены препарата.

Аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении с антибиотиками, отмечено усиление их противобактериальных и противогрибковых свойств.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для местного применения 0,01%*. Во флаконах ПЭ с аппликатором урологическим, с навинчиваемым колпачком, 50, 100 мл. Во флаконах ПЭ, снабженных распылительным насосом и защитным колпачком или в комплекте с насадкой-распылителем, 100, 150, 200 мл. 1 фл. в картонной пачке.

Во флаконе из ПЭ, 500 мл.

Для стационаров: во флаконе из ПЭ, 500 мл. 12 фл. без пачки в коробке из картона для потребительской тары.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Моксифлоксацин* (Moxifloxacin*)

Синонимы

Авелокс®: р-р д/инф., табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 35

Мупироцин* (Mupirocin*)

Синонимы

Бондерм®: мазь д/наружн. прим. *(BELUPO d.d.)* 92

НАЛГЕЗИН (NALGESIN®)

Напроксен* **294**

KRKA (Словения)

табл. п.п.о. 275 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Налгезин

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)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Механизм действия связан с неселективным ингибированием активности ЦОГ-1 и 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 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 (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 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;
- дети младше 9 лет и/или с массой тела менее 27 кг (содержание напроксена в 1 табл. — 275 мг).

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 дол-

жно 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.

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ (NALGESIN® FORTE)

Напроксен* **294**

KRKA (Словения)

табл. п.п.о. 550 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Налгезин форте

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 (Е171), макрогола, красителя индигокармин (Е132) и гипромеллозы)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Овальные двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Механизм действия связан с неселективным ингибированием активности ЦОГ-1 и 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. 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 (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 (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 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 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, 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, 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 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.

Напроксен (Naproxen*)*

Синонимы

Налгезин: табл. п.п.о. *(KRKA)* 286

Налгезин форте: табл. п.п.о. *(KRKA)* 290

Натрия пикосульфат (Sodium picosulfate*)*

Синонимы

Гуттасил: капли для приема внутрь *(Фармак ПАО)*. 137

Регулакс® Пикосульфат: капли для приема внутрь *(Krewel Meuselbach GmbH)* 336

НЕОВАСКУЛГЕН® (NEOVASCULGEN)

Камбиогенплазмид *165*

Институт Стволовых Клеток Человека (Россия)

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения . . . . . 1 фл.

активное вещество: дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная сверхскрученная pCMV-VEGF165 . . . . . 1,2 мг

вспомогательные вещества: декстрозы моногидрат — 60 мг; натрия гидрофосфата додекагидрат — 3,94 мг; натрия дигидрофосфата дигидрат — 0,16 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизованный порошок белого цвета.

лиоф. д/р-ра для в/м введ. 1,2 мг, фл. стекл. 5 мл, пач. картон. 1
Неоваскулген®

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Неоваскулген® представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular endothelial growth factor – VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Рекомбинантная плазмидная ДНК состоит из следующих компонентов: фрагмента регуляторного участка (22 нуклеотидных пары), который определяет транскрипцию гена, минигена VEGF, при экспрессии которого синтезируется изоформа VEGF, состоящая из 165 аминокислот, сигнала сплайсинга, сигнала полиаденилирования и терминатора транскрипции SV40, обеспечивающих синтез зрелой РНК-гена и вспомогательных областей, необходимых для эффективного биосинтеза плазмидной ДНК в клетках штамма-продуцента *E.coli*. При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток млекопитающих происходит выработка VEGF, стимулирующего клетки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов (как капилляров, так и вен или артерий).

Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза. Существует два разных, но структурно близких, рецептора VEGF, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. Эти рецепторы, известные как рецептор VEGF типа 1 (Flt-1) и рецептор VEGF типа 2 (KDR/Flk-1) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые после связывания с лигандом VEGF подвергаются фосфорилированию. Активация этих рецепторов ведет к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез.

Проникновение плазмиды внутрь клеток является спонтанным процессом, причем размножаться в клетках млекопитающих плазмидная ДНК не может. Молекулярная масса плазмиды – 2817091,85 г/моль. Размер – 4559 пар оснований. Особенностью сверхскрученной кольцевой ДНК является чувствительность к разрыву одной из 9116 фосфодиэфирных химических связей. Молекула ДНК с единственной разорванной связью теряет сверхскрученность, переходя в релаксированную кольцевую форму (родственное соединение).

В эксперименте Неоваскулген® стимулировал пролиферацию клеток эндотелия человека, сравнимо с рекомбинантным фактором роста эндотелия сосудов, а также Неоваскулген® значительно стимулировал рост кровеносных сосудов мыши. Препарат создан в качестве лечебного средства для снижения частоты ампутации и смертности в популяции больных с хронической ишемией конечности, в

особенности у пациентов, которым не может быть проведена стандартная реваскуляризация по поводу окклюзивного поражения перифирических артерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Данных нет.

ПОКАЗАНИЯ. В комплексной терапии для реваскуляризации при ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза (IIа–III степени по Покровскому-Фонтейну).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст до 18 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/м*. В дозе 1,2 мг, дважды, с интервалом в 14 дней, по возможности в место, максимально близкое к ишемизированному участку. Разведенный согласно инструкции препарат после стандартной обработки кожи, соблюдая правила асептики, вводят дробно через несколько вколов так, чтобы весь массив мышц пораженного сегмента был инфильтрирован раствором.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Данных нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данных нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед применением к содержимому флакона добавляют воду для инъекций в количестве 1,2 мл. Дождаться полного растворения препарата (в течение 5–10 мин).

Перед введением больному раствор должен быть комнатной температуры. Лечение препаратом должно проводиться под наблюдением врачей-хирургов в амбулаторных или стационарных условиях.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Следует соблюдать осторожность, т.к. данных по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами нет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения* по 1,2 мг во флаконах.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НЕОГЕПАТЕКТ (НЕОНЕРАТЕСТ®)

Иммуноглобулин человека против гепатита В. *160*

Biotest Pharma (Германия)

СОСТАВ

Раствор для инфузий . . . . . 1 мл

активные вещества:

белки плазмы человека . . . . 50 мг

из них:

иммуноглобулин G (IgG). . . . . не менее 96%

иммуноглобулин A (IgA) . . . . . не более 2 мг

содержание антител против вируса гепатита В . . . . . 50 МЕ

распределение подклассов иммуноглобулина G:

IgG_1 — 59%; IgG_2 — 35%; IgG_3 — 3%; IgG_4 — 3%

вспомогательные вещества: глицин — 300 мкмоль; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная или светло-желтая, прозрачная или слабо опалесцирующая жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Иммуномодулирующее, противовирусное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Неогепатект является препаратом Ig, который изготовлен из плазмы доноров, с высоким титром антител против гепатита В. Распределение подклассов IgG соответствует распределению в плазме здоровых доноров.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность Ig человека против гепатита В при инфузии составляет 100%. Распределение между плазмой и внесосудистой жидкостью происходит достаточно быстро, причем через 3–5 дней достигается равновесие между внутрисосудистым и внесосудистым пространством. $T_{1/2}$ Неогепатекта составляет в среднем 24 дня. IgG и комплексы IgG утилизируются клетками ретикулоэндотелиальной системы.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика гепатита В у новорожденных, родившихся от матерей — носительниц поверхностного антигена вируса гепатита В;
- использование у лиц с повышенным риском заражения вирусом гепатита В до или одновременно с вакцинацией против гепатита В (в т.ч. перед операциями, повторной гемотрансфузией, гемодиализом);
- профилактика инфицирования трансплантата печени у пациентов, имеющих поверхностный антиген вируса гепатита В;
- профилактика гепатита В:

- взрослые и дети старше двух лет, не вакцинированные против гепатита В или не имеющие документального подтверждения о проведенных прививках и подвергшихся опасности заражения гепатитом В из-за контакта с материалом, в отношении которого имелись подозрения на его инфицирование (например, в случае нарушения целостности кожного покрова при уколе инъекционной иглой или непосредственного контакта со слизистой оболочкой).

Введение Неогепатекта рекомендуется осуществлять одновременно с вакцинацией против гепатита В (одновременная активная и пассивная иммунизация). Начатую таким образом первичную вакцинацию следует продолжать в течение последующих месяцев в соответствии с инструкцией по применению вакцины.

Введение Неогепатекта не показано, если подвергшийся опасности заражения гепатитом пациент был вакцинирован по полной схеме и у него образовалось достаточное количество антител (минимум 10 МЕ/л сыворотки). Если количество антител к HBs-антигену не может быть определено в течение 24 ч после контакта с контаминированным материалом, то в любом случае необходима сочетанная профилактика (вакцина и Ig);

- у лиц, содержание антител в сыворотке которых по истечении 6 мес после вакцинации составляет менее 10 МЕ/л. Таким пациентам одновременно с введением Неогепатекта следует назначать дополнительные дозы вакцины против гепатита В.

Применение Неогепатекта показано лицам, которым требуется немедленная профилактика гепатита В и у которых одновременно имеется склонность к кровоточивости, поскольку в/м введение препаратов может вести к местным кровоизлияниям.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к Ig человека и другим препаратам крови, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови IgA и наличия антител против IgA;
- повышенная чувствительность к другим компонентам препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствие риска применения данного препарата во время беременности не исследовалось в контролируемых клинических исследованиях. Поэтому в период беременности и лактации его следует использовать с осторожностью, хотя длительный опыт медицинского применения Ig не позволяет ожидать никакого вредного влияния на течение беременности, а также на плод и новорожденного.

Введенные Ig выделяются с материнским молоком и могут способство-

вать передаче защитных антител новорожденным.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в,* путем инфузии. Начальная скорость инфузии должна составлять 0,1 мл/кг массы тела/час. При хорошей переносимости препарата через 10 мин после начала введения скорость можно постепенно увеличить до 1 мл/кг массы тела/час.

Пациентам, принадлежащим к группе риска, особенно людям пожилого возраста, пациентам с нарушением функции почек Неогепатект следует вводить с минимальной скоростью.

Клинический опыт применения Неогепатекта у новорожденных, родившихся от матерей — носителей HBs-антигена показал, что препарат в дозе 2 мл, введенный в течение 5–15 мин, хорошо переносится.

Не допускается смешивать Неогепатект с другими ЛС.

Перед введением Неогепатекта необходимо визуально проверить содержимое флакона. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцировать. Непрозрачный или содержащий осадок раствор применять запрещается.

Перед введением препарат следует подогреть до комнатной температуры или температуры тела.

Препарат не подлежит предварительному разведению.

Нельзя добавлять никакие другие препараты в раствор Неогепатекта.

Вскрытый флакон следует сразу же использовать. Из-за риска бактериального загрязнения неиспользованный остаток препарата хранению не подлежит.

Рекомендуемые дозировки препарата

Если не назначено ничего иного, то рекомендуется следующее.

Для профилактики гепатита В у новорожденных, матери которых инфицированы вирусом гепатита В, — непосредственно после рождения однократно вводят Неогепатект в дозе 20–50 МЕ/кг массы тела, но не менее 100 МЕ (2 мл). Рекомендована срочная вакцинация против гепатита В. Первое введение вакцины может быть осуществлено в тот же день, что и введение Неогепатекта, только в разные участки тела.

После контакта с материалом, подозрительным на содержание вируса гепатита В, — безотлагательно, не позднее чем через 72 ч однократно вводят Неогепатект в дозе 8–10 МЕ/кг массы тела (от 0,16 до 0,20 мл).

Для профилактики при высоком риске заражения гепатитом В (например в отделениях гемодиализа) — однократно вводят Неогепатект в дозе 7 МЕ/кг массы тела (0,14 мл), но не менее 10 мл, после определения HBsAg и антител к HBs.

Если через месяц (в т.ч. и для контроля проводимой одновременно активной иммунизации) титр антител к HBsAg будет более 10 МЕ/л, то немедленное введение Неогепатекта не требуется, и его проводят через 2 мес.

Введение Ig при существующей опасности заражения повторяют в случае необходимости с интервалом в 1 мес при ежемесячном контроле титра антител к HBsAg. После активного образования антител к HBsAg пассивное введение антител больше не является необходимым.

Для профилактики инфицирования трансплантата печени у HBsAg-положительного реципиента — в/в вводят во время операции после удаления печени и до трансплантации новой печени 10000 МЕ (200 мл) Неогепатекта. После операции препарат вводят не менее 7 дней ежедневно в дозе 2000 МЕ (40 мл). При длительной терапии в сыворотке крови должен поддерживаться уровень минимум 100 МЕ/л (ежемесячный контроль). Длительность терапии должна составлять минимально 6 мес.

Рекомендуемые дозировки основаны на результатах клинических исследований.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны такие побочные действия, как озноб, головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, аллергические реакции, ломота в суставах и легкая боль в спине.

В редких случаях возможно неожиданное понижение АД и в единичных случаях — анафилактический шок, даже если пациент при предыдущем введении не проявлял чрезмерной чувствительности.

При введении Ig человека наблюдались случаи появления признаков асептического менингита и в редких случаях — гемолитическая анемия/гемолиз, транзиторная кожная реакция (сыпь или гиперемия), которые полностью исчезали после прекращения терапии.

Помимо этого наблюдалось повышение содержания сывороточного креатинина и/или острая почечная недостаточность.

Отмечены единичные случаи тромбоэмболических реакций у пациентов пожилого возраста, с признаками церебральной или кардиологической ишемии, а также у пациентов с избыточной массой тела или тяжелой гиповолемией.

В случае появления реакций, свидетельствующих о непереносимости препарата, необходимо либо уменьшить скорость введения, либо приостановить инфузию до исчезновения симптомов. Выбор соответствующих мероприятий по предотвращению возникших побочных явлений зависит от вида и тяжести побочного действия.

В случае отрицательного воздействия на функцию почек терапию Ig необходимо прекратить.

В случае возникновения шока необходимо следовать современным рекомендациям по проведению противошоковой терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нельзя добавлять никаких других препаратов в раствор Неогепатекта, т.к. изменение концентрации электролита или значения уровня pH может привести к выпадению в осадок или денатурации белка.

Аттенуированные (ослабленные) живые вакцины: введение Ig может отрицательно влиять в период от 6 нед и до 3 мес на эффективность живых вакцин против таких вирусных заболеваний, как корь, краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа.

Вакцинацию с помощью ослабленной живой вакцины следует проводить не ранее чем по прошествии 3 мес после введения этого препарата. В случае прививки против кори влияние Ig может продолжаться до 1 года. Пациентов, которым нужно сделать прививку против кори, необходимо вначале обследовать на наличие специфических антител.

Лабораторные исследования. После введения Ig возможно временное повышение титра различных пассивно введенных антител, что может привести к ложноположительным данным анализа при серологическом исследовании.

Пассивно введенные антитела против антигенов эритроцитов (например A, B, D) могут влиять на такие серологические параметры, как аллоантитела к эритроцитам (например реакция Кумбса), количество ретикулоцитов и гаптоглобин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка препарата у пациентов, принадлежащих к группе риска, особенно у людей пожилого возраста, а также у пациентов с нарушением функции почек, может привести к гиперволемии (увеличение ОЦК) и повышению вязкости крови.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Определенные тяжелые побочные явления могут зависеть от скорости введения препарата. Так как с возрастанием скорости введения препарата связана тенденция роста нежелатель-

ных явлений, то необходимо соблюдать скорость введения, рекомендованную в разделе «Способ применения и дозы».

Пациент в течение всей инфузии и после ее окончания в течение минимум 20 мин должен находиться под врачебным контролем с целью наблюдения за возможным появлением симптомов побочного действия.

Определенные побочные явления могут встречаться чаще всего:

- при высокой скорости введения;
- у пациентов с полным и частичным иммунодефицитом как при наличии, так и при отсутствии IgA-дефицита;
- у пациентов, получающих Ig человека впервые, или (в редких случаях) при переходе на другой препарат Ig, или если лечение Ig проводилось давно.

Реакции гиперчувствительности в чистом виде встречаются в крайне редких случаях, при которых в крови отсутствует IgA и образуются антитела к IgA.

В большинстве случаев можно избежать возможных осложнений:

- если удостовериться, что пациент не проявляет аллергических реакций в отношении Ig человека, вводя сначала Неогепатект очень медленно (0,1 мл/кг/ч);
- если внимательно наблюдать во время введения препарата за пациентом и следить за появлением признаков нежелательного действия. С особой тщательностью следует контролировать возможное появление симптомов побочного действия у пациентов, никогда ранее не получавших Ig человека, или получавших до настоящего времени другие Ig, или если Ig вводились очень давно. За состоянием таких пациентов необходимо наблюдать в течение всей инфузии и по крайней мере 1 ч после ее окончания. Все остальные пациенты должны находиться под наблюдением по крайней мере в течение 20 мин после введения.

У пациентов при введении Ig очень редко могут наблюдаться случаи острой почечной недостаточности. В большинстве случаев это побочное явление возникало у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска: нарушение функции почек, сахарный диабет, пониженный ОЦК, избыточную массу тела, прием лекарств, оказывающих нефротоксическое действие, а также возраст старше 65 лет.

При лечении Ig для всех групп пациентов необходимо:

- потреблять достаточное количество жидкости перед инфузией Ig;
- контролировать диурез;
- контролировать содержание креатинина сыворотки (индикатор функции почек);
- исключить одновременный прием диуретиков.

В случае отрицательного влияния на функцию почек следует рассмотреть вопрос о прекращении введения Ig.

Наиболее часто нарушение функции почек и острую почечную недостаточность связывают с применением препаратов Ig, содержащих в качестве стабилизатора сахарозу. Поэтому пациентам с каким-либо фактором риска рекомендуется использовать Ig, которые не содержат сахарозу (например Неогепатект). Кроме этого, препарат следует вводить с наиболее низкой скоростью введения.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.

Нет никаких указаний на то, то иммуноглобулины могут влиять на способность управлять автомобилем или обслуживать механизмы.

Дополнительная информация

При применении лекарственных препаратов из крови или плазмы человека вследствие передачи возбудителей инфекционных заболеваний заражение последними нельзя полностью исключить. Это касается также возбудителей до сих пор неизвестной

природы. Чтобы снизить риск передачи возбудителей болезней, по строгим критериям проводится отбор доноров, тестируется и отбирается донорская плазма и контролируется пул плазмы.

В производственный процесс включены стадии элиминации и/или инактивации возбудителей.

Для изготовления Неогепатекта используется исключительно плазма здоровых доноров, в которой не были обнаружены антитела к ВИЧ типа 1 и 2, вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В.

Дополнительно к индивидуальному тестированию плазмы отдельных доноров контролю подвергаются сначала минипулы (тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВИЧ, вирусы гепатита А, В и С, парвовирус В19), а затем производственный пул плазмы, перерабатываемый на Неогепатект (повторное тестирование на антитела к ВИЧ типа 1 и 2, гепатиту В и С, а также методом ПЦР на ВИЧ, вирусы гепатита В и С). В производстве используется пул плазмы только при отрицательных результатах тестирования.

Неогепатект изготавливают фракционированием этанолом на холоду. Для инактивации и элиминации возможных вирусов проводят обработку три-н-бутил-фосфатом/твином 80 и осаждение октановой кислотой.

Предусмотренные методы вирусинактивации, валидированные с использованием модельных вирусов, являются эффективными в отношении возбудителей СПИДа и гепатита В и С.

ФОРМА ВЫПУСКА. По 2, 10, 40 мл во флаконах бесцветного стекла, укупоренных пробкой с алюминиевым колпачком.

По 1 фл. в картонной пачке с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НЕОЦИТОТЕКТ (NEOCYTOTECT)

Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный *160*

Biotest Pharma (Германия)

СОСТАВ

Раствор для инфузий . . . . . 1 мл

активное вещество:

белки плазмы человека .... 50 мг

из них:

IgG ..... не менее 96%

IgA ..... не более 2 мг

содержание антител против ЦМВ . не менее 100 Е*

вспомогательные вещества: глицин — 300 мкмоль; вода для инъекций — до 1 мл

распределение подклассов IgG:

IgG1 ..... около 65%

IgG2 ..... около 30%

IgG3 ..... около 3%

IgG4 ..... около 2%

*Единица эталонного препарата Института Пауля Эрлиха, Германия

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная или светло-желтая, прозрачная слабо опалесцирующая жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Иммуномодулирующее, противовирусное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. НеоЦитотект является препаратом Ig, который изготовлен из плазмы доноров с высоким титром антител против возбудителя цитомегалии. Распределение подклассов IgG соответствует распределению в плазме здоровых доноров.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность Ig человека против ЦМВ-инфекции при в/в введении составляет 100%. Распределение между плазмой и внесосудистой жидкостью происходит достаточно быстро, причем через 3–5 дней достигается равновесие между внутрисосудистым и внесосудистым пространством. $T_{1/2}$ НеоЦитотекта составляет в среднем 24 дня. IgG и его

комплексы утилизируются клетками ретикулоэндотелиальной системы.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов с подавленной медикаментами иммунной системой, в частности после трансплантации органов;
- предотвращение манифестации заболевания после инфицирования ЦМВ;
- терапия ЦМВ-инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, например недоношенных детей, новорожденных, а также у пациентов с подавленным медикаментами иммунитетом или иммунодефицитом, вызванным другими причинами (например СПИД).

Возрастные ограничения отсутствуют.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- повышенная чувствительность к Ig человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови IgA и наличия антител против IgA.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствие риска применения данного препарата во время беременности не исследовалось в контролируемых клинических исследованиях, поэтому в период беременности и лактации его следует использовать с осторожностью, хотя длительный опыт медицинского применения Ig не позволяет ожидать никакого вредного влияния на течение беременности, а также на плод и новорожденного. Введенные Ig выделяются с материнским молоком и могут способствовать передаче защитных антител новорожденным.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в (инфузионно).*

Профилактика цитомегаловирусной инфекции у пациентов с подавленным иммунитетом

Препарат вводят в разовой дозе 1 мл на кг массы тела. У ЦМВ-сероотрицательных пациентов при трансплантации органов введение следует начинать в день трансплантации, а при пересадке костного мозга — в день, предшествующий трансплантации. У ЦМВ-сероположительных пациентов профилактику надо начинать за 10 дней до трансплантации. Во всех перечисленных группах пациенты должны получить не менее 6 одноразовых доз с интервалом в 2–3 нед.

Терапия цитомегаловирусной инфекции

Разовая доза 1 мл на кг массы тела каждые 48 ч до исчезновения клинических симптомов.

Способ введения

Перед введением НеоЦитотект нужно визуально проверить. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцировать. Непрозрачный или содержащий осадок раствор применять запрещается.

Перед введением препарат надо довести до комнатной температуры.

НеоЦитотект предназначен для в/в инфузии.

Начальная скорость инфузии должна составлять 0,08 мл/кг массы тела/ч, через 10 мин при хорошей переносимости препарата скорость можно постепенно увеличить максимум до 0,8 мл/кг массы тела/ч и сохранять ее до конца введения.

Препарат не подлежит предварительному разведению.

НеоЦиотект нельзя смешивать с другими ЛС.

Открытый флакон следует сразу же использовать. Из-за риска бактериального загрязнения неиспользованный раствор надо выбросить.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Определенные побочные явления могут встречаться чаще всего:

- при высокой скорости введения;
- у пациентов с полным или частичным иммунодефицитом, как при наличии, так и при отсутствии IgA-дефицита;
- у пациентов, получающих Ig человека впервые или в редких случаях при переходе на другой препарат Ig, или если лечение Ig проводилось очень давно.

При введении препарата НеоЦитотект возможны такие побочные действия, как озноб, головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, снижение АД, аллергические реакции, артралгии и легкая боль в нижней части спины.

В редких случаях в результате введения Ig возможно резкое понижение АД и в единичных случаях — анафилактический шок, даже если у пациента при предыдущем введении отсутствовали проявления гиперчувствительности.

При введении нормального Ig человека наблюдались случаи появления признаков асептического менингита и в редких случаях — гемолитическая анемия, гемолиз, транзиторная кожная реакция (сыпь или гиперемия), которые полностью исчезали после прекращения терапии.

Помимо этого, наблюдалось повышение содержания сывороточного креатинина и/или острая почечная недостаточность.

Отмечены единичные случаи тромбоэмболических реакций, таких как инфаркт миокарда, инсульт, эмболия легких и тромбозы глубоких вен.

В случае появления реакций, свидетельствующих о непереносимости препарата, необходимо либо уменьшить скорость введения, либо приостановить инфузию до исчезновения симптомов. Выбор соответствующих мероприятий по предотвращению возникших побочных явлений зависит от вида и тяжести побочного явления.

В случае отрицательного воздействия на функцию почек следует взвесить решение о прекращении терапии Ig.

В случае возникновения шока необходимо следовать современным рекомендациям по проведению противошоковой терапии.

Частота побочных эффектов по градации ВОЗ обобщена в таблице: 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); неизвестно (невозможность оценки по имеющимся данным).

Классификация поражений систем организма по медицинскому словарю нормативно-правовой деятельности – *MedDRA*	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Обратимая гемолитическая анемия, гемолиз	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Нечасто
Нарушения со стороны ЖКТ	Тошнота, рвота	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочеполовых путей	Увеличение уровня креатинина в сыворотке крови и/или острая почечная недостаточность	Неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Преходящие кожные реакции	Редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия, легкая боль в нижней части спины	Нечасто
Инфекционные и паразитарные заболевания	Обратимый асептический менингит	Неизвестно
Сосудистые заболевания	Низкое АД, тромбоэмболические реакции, такие как инфаркт миокарда, инсульт, эмболия легких и тромбозы глубоких вен	Нечасто / очень редко
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Озноб, лихорадка	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	Нечасто
	Реакции гиперчувствительности с внезапным падением АД и в отдельных случаях – анафилактический шок, даже если у пациента при предыдущем введении отсутствовали проявления гиперчувствительности	Редко

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Живые аттенуированные вирусные вакцины:* введение Ig может отрицательно влиять, по крайней мере от 6 нед до 3 мес, на действие живых аттенуированных вакцин против таких вирусных заболеваний, как корь, краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа. Вакцинацию этими препаратами следует проводить не ранее чем по прошествии 3 мес после введения НеоЦитотекта. В случае прививки против кори этот интервал может быть увеличен до 1 года. В связи с чем пациентам, получавшим НеоЦитотект и которым нужно сделать прививку против кори, следует вначале обследоваться на наличие специфических антител против кори.

Лабораторные исследования: после введения Ig возможно временное повышение титра различных пассивно введенных антител, что может привести к ложноположительным результатам при серологическом исследовании.

Пассивно введенные антитела против антигенов эритроцитов (например A, B, D) могут влиять на отдельные серологические параметры, такие как аллоантитела к эритроцитам (например реакция Кумбса), количество ретикулоцитов и гаптоглобин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка препарата у пациентов, принадлежащих к группе риска, особенно у людей престарелого возраста, а также у пациентов с нарушением функции почек может привести к повышению вязкости крови.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Необходимо строго соблюдать рекомендуемую скорость введения, т.к. с ее увеличением наблюдается тенденция к росту побочных явлений. Пациенты должны быть полностью проверены и находиться под тщательным наблюдением для контроля появления любых симптомов в течение всего времени проведения инфузии.

В редких случаях, после введения Ig, возможно понижение АД и в единичных случаях — анафилактический шок, даже если у пациента при предыдущем введении отсутствовали проявления гиперчувствительности. Истинные реакции гиперчувствительности встречаются крайне редко, в случаях, при которых в крови отсутствует IgA и образуются антитела к IgA.

В большинстве случаев можно избежать возможных осложнений, если:

- удостовериться, что у пациента отсутствуют аллергические реакции на очень медленное введение Ig (0,08 мл/кг/ч);
- внимательно наблюдать во время всего введения препарата за пациентом и следить за появлением признаков нежелательного действия.

Особенно внимательно надо наблюдать в течение всей инфузии и, по крайней мере в течение 1 ч после ее окончания, за пациентами, никогда ранее не получавшими Ig человека или получавшими другие Ig или которым Ig вводились очень давно. Все остальные пациенты должны находиться под наблюдением, по крайней мере в течение 30 мин после окончания введения.

Существует возможная взаимосвязь между введением в/в Ig и явлениями тромбоэмболии, такими как инфаркт миокарда, инсульт, эмболия легких и тромбозы глубоких вен. Предполагают, что у пациентов группы риска введение большой дозы Ig приводит к относительному увеличению вязкости крови.

Рекомендуется с осторожностью назначать и вводить Ig следующим пациентам: старческого возраста, с высоким АД, сахарным диабетом, болезнями сосудов или явлениями тромбозов в анамнезе, наследственными или приобретенными тромбофильными нарушениями, долгое время находящимся в неподвижном состоянии, с тяжелой гиповолемией, а также с хро-

ническими заболеваниями, при которых повышается вязкость крови.
При применении Ig, предназначенных для в/в введения, описаны единичные случаи острой почечной недостаточности, которая возникала у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска: нарушения функции почек, сахарный диабет, пониженный ОЦК, избыточная масса тела, прием лекарств, оказывающих нефротоксическое действие, возраст старше 65 лет.
При лечении препаратом НеоЦитотект для всех групп пациентов необходимо:
- достаточное потребление жидкости до начала инфузии препаратом;
- контроль диуреза;
- контроль содержания креатинина сыворотки;
- исключение одновременного приема диуретиков.
Наиболее часто нарушение функции почек и острую почечную недостаточность связывают с применением препаратов, содержащих в качестве стабилизатора сахарозу. Поэтому пациентам с каким-либо из указанных выше дополнительных факторов риска рекомендуется использовать Ig, которые не содержат сахарозу, например НеоЦитотект. Пациентам, у которых имеется риск развития острой почечной недостаточности или тромбоэмболии, препарат Ig следует вводить с максимально низкой скоростью и в максимально низкой дозе.
Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Нет никаких указаний на то, что Ig могут влиять на способность управления транспортными средствами или обслуживание механизмов.
Дополнительные данные
При применении лекарственных препаратов из крови или плазмы человека нельзя полностью исключить риск передачи возбудителей инфекционных заболеваний. Это касается также возбудителей до сих пор неизвестной природы. Чтобы снизить риск передачи возбудителей болезней, по строгим критериям проводится отбор доноров, тестируется и отбирается донорская плазма и контролируется пул плазмы.
В производственный процесс включены стадии для удаления и/или инактивации возбудителей.
Для изготовления НеоЦитотекта используется исключительно плазма здоровых доноров, в которой не были обнаружены антитела к ВИЧ типов 1 и 2, вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В, а также активность ферментов печени (трансаминаз) не превышает нормальное граничное значение. Дополнительно к тестированию плазмы отдельных доноров контролю подвергаются сначала минипулы (тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВИЧ, вирусы гепатита А, В и С, парвовирус В19), а затем производственный пул плазмы, перерабатываемый на НеоЦитотект (повторное тестирование на антитела к ВИЧ типов 1 и 2, вирусам гепатита В и С, а также методом ПЦР на ВИЧ, вирусы гепатита В и С). В производстве используется пул плазмы только при отрицательных результатах тестирования.
НеоЦитотект изготавливают фракционированием этанолом на холоду. Для инактивации и удаления возможных вирусов проводят обработку три-н-бутилфосфатом, твином 80, октановой кислотой и фильтрацию. Дополнительно проводят процедуру нанофильтрации.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инфузий.* По 10 или 50 мл препарата во флаконах из бесцветного стекла, укупоренных пробкой из бромбутилового каучука с алюминиевым колпачком, по 1 флакону в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Октреотид (Octreotide*)*

Синонимы

Октреотид-депо: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. *(Фарм-Синтез ЗАО)* 308

ОКТРЕОТИД (OCTREOTIDE)

Октреотид* **306**

ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)

р-р для в/в и п/к введ. 50, 100 мкг/мл, амп. 1 мл, пач. картон. 5, 10

Октреотид

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . . . 1 амп.

активное вещество:

октреотид . . . . . 50 мкг / 100 мкг

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9,0 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Соматостатиноподобное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Октреотид — синтетический аналог соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию гормона роста (ГР), как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Препарат подавляет также секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызванную приемом пищи; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулированную аргинином. Октреотид подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберином.

У больных, которым планируется проведение операции на поджелудочной железе, применение октреотида до операции, во время и после нее снижает частоту типичных послеоперационных осложнений (например панкреатических свищей, абсцессов, сепсиса, острого послеоперационного панкреатита). При кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени применение октреотида в комбинации со специфическим лечением (например склерозирующей и гемостатической терапией) приводит к более эффективной остановке кровотечения и профилактике повторного кровотечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После п/к введения октреотид быстро и полностью всасывается. C_{max} октреотида в плазме достигается в пределах 30 мин. Связывание с белками плазмы составляет 65%. Связывание октреотида с форменными элементами крови крайне незначительно. V_d составляет 0,27 л/кг. $T_{1/2}$ после п/к введения октреотида составляет 100 мин. После в/в введения выведение октреотида осу-

ществляется в 2 фазы, с $T_{1/2}$ — 10 и 90 мин соответственно. Бóльшая часть октреотида выводится через кишечник, около 32% выводится в неизменном виде, почками.

Общий клиренс составляет 160 мл/мин. У пожилых пациентов снижается клиренс, а $T_{1/2}$ увеличивается. При тяжелой хронической почечной недостаточности клиренс уменьшается в 2 раза.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение острого панкреатита;
- остановка кровотечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- остановка кровотечения и профилактика повторного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени;
- профилактика и лечение осложнений после операций на органах брюшной полости.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: холелитиаз (желчно-каменная болезнь), сахарный диабет, беременность, период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение октреотида при беременности не изучалось. Октреотид следует применять при беременности только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, попадает ли препарат в грудное молоко, поэтому при применении препарата в период лактации следует отказаться от грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *П/к, в/в (капельно).*

При лечении острого панкреатита препарат вводится п/к по 100 мкг 3 раза в сутки в течение 5 сут. Возможно назначение до 1200 мкг/сут с использованием в/в пути введения.

Для остановки язвенных кровотечений вводят в/в 25–50 мкг/ч в виде в/в инфузий в течение 5 дней.

Для остановки кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода вводят в/в в дозе 25–50 мкг/ч в виде продолжительных в/в инфузий в течение 5 дней. У больных пожилого возраста нет необходимости в снижении дозы Октреотида.

Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе первую дозу 100–200 мкг вводят п/к за 1–2 ч до лапаротомии; затем после операции вводят п/к по 100–200 мкг 3 раза/сут на протяжении 5–7 последовательных дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЖКТ, поджелудочной железы, печени и желчного пузыря:* возможны — анорексия, тошнота, рвота, спастическая боль в животе, ощущение вздутия живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея и стеаторея. Хотя выделение жира с калом может возрастать, нет указаний на то, что длительное лечение Октреотидом может приводить к развитию нарушений всасывания (мальабсорбция). В редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость.

Известны отдельные случаи острого гепатита без холестаза, а также гипербилирубинемии в сочетании с увеличением активности ЩФ, ГГТ и в меньшей степени других трансаминаз. Длительное применение Октреотида может приводить к образованию камней в желчном пузыре.

Со стороны ССС: в отдельных случаях — аритмия, брадикардия.

Со стороны углеводного обмена: возможно нарушение толерантности к глюкозе после приема пищи (обусловлено подавлением секреции инсулина), гипогликемия; в редких случаях при длительном лечении воз-

можно развитие персистирующей гипергликемии.
Местные реакции: в месте инъекции возможны боль, ощущение зуда или жжение, краснота и припухлость (обычно проходят в течение 15 мин).
Прочие: аллергические реакции, алопеция.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Октреотид уменьшает всасывание циклоспорина, замедляет всасывание циметидина.
Необходима коррекция режима дозирования одновременно применяемых диуретиков, бета-адреноблокаторов, ББК, инсулина, пероральных гипогликемических препаратов.
При одновременном применении Октреотида и бромокриптина биодоступность последнего повышается.
Препараты, метаболизирующиеся ферментами системы цитохрома Р450 и имеющие узкий терапевтический диапазон доз, следует назначать с осторожностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* кратковременное урежение ЧСС, чувство прилива крови к лицу, спастическая боль в животе, диарея, тошнота, ощущение пустоты в желудке.
Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У больных сахарным диабетом, получающих инсулин, Октреотид может снижать потребность в инсулине.
Если камни в желчном пузыре выявлены перед началом лечения, вопрос о применении Октреотида решается индивидуально, в зависимости от соотношения потенциального лечебного эффекта препарата и возможных факторов риска, связанных с наличием камней в желчном пузыре.
Побочные эффекты со стороны ЖКТ могут быть уменьшены, если инъекции Октреотида делать в промежутках между приемами пищи или перед сном.
Для уменьшения явлений дискомфорта в месте инъекции рекомендуется доводить раствор препарата перед введением до комнатной температуры и вводить меньший объем препарата. Следует избегать нескольких инъекций в одно и то же место через короткие интервалы времени.
Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Некоторые побочные эффекты октреотида могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и подкожного введения 50, 100 мкг/мл.* По 1 мл в ампулах из бесцветного стекла с цветовой маркировкой в виде двух зеленых полосок или в ампулах темного стекла, имеющих кольцо натяжения для вскрытия, или ампулах с точкой разлома. По 5 амп. помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.1 или 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона коробочного.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ОКТРЕОТИД-ДЕПО (OCTREOTIDE-DEPO)

Октреотид* **306**

ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия . . . . . 1 фл.

активное вещество:

октреотид . . . . . 10 мг
20 мг
30 мг

вспомогательные вещества: сополимер DL-молочной и гликолевой кислот — 270,0/560,0/850,0 мг; D-маннит — 85,0/85,0/85,0 мг; карбоксиметилцеллюлозы натри-

лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 10, 20, 30 мг, фл. темн. стекл. [с р-лем, амп., шпр., игл., тампон.], уп. контурн. яч. 1, пач. картон. 1

Октреотид-депо

евая соль — 30,0/30,0/30,0 мг; полисорбат-80 — 2,0/2,0/2,0 мг

Растворитель в ампуле (маннит, раствор для инъекций 0,8%) . . . . . **1 амп.**

маннит . . . . . 0,016 г

вода для инъекций . . . . до 2,0 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированный порошок или пористая, уплотненная в таблетку масса белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

Восстановленная суспензия: гомогенная суспензия белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Соматостатиноподобное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Октреотид-депо представляет собой лекарственную форму октреотида длительного действия для внутримышечного введения, обеспечивающую поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в крови в течение 4 нед. Октреотид является средством патогенетической терапии при опухолях, активно экспрессирующих рецепторы к соматостатину. Октреотид — синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия.

Препарат подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста, а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе.

У здоровых лиц октреотид, подобно соматостатину, подавляет секрецию гормона роста, вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией; секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и других пептидов гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, вызываемую приемом пищи, а также секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином; секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберином. Подавляющее действие на секрецию гормона роста у октреотида, в отличие от соматостатина, выражено в значительно большей степени, чем на секрецию инсулина. Введение октреотида не сопровождается феноменом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи.

У больных акромегалией введение Октреотида-депо обеспечивает в подавляющем большинстве случаев стойкое снижение концентрации гормона роста и нормализацию концентрации инсулиноподобного фактора роста 1/соматомедина С (ИФР-1).

У большинства больных акромегалией Октреотид-депо существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, усталость, боли в костях и суставах, периферическая нейропатия. Сообщалось, что лечение октреотидом отдельных больных с аденомами гипофиза, секретирующими гормон роста,

О

приводило к уменьшению размеров опухоли.

При карциноидных опухолях применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь таких как приливы и диарея. Во многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы), применение октреотида приводит у большинства больных к уменьшению тяжелой секреторной диареи, которая характерна для данного состояния, что в свою очередь приводит к улучшению качества жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. По данным компьютерной томографии, у некоторых больных происходит замедление или остановка прогрессирования опухоли и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме.

При глюкагономах применение октреотида в большинстве случаев приводит к заметному уменьшению некротизирующей мигрирующей сыпи, которая характерна для данного состояния. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность сахарного диабета, часто наблюдающегося при глюкагономах, и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. У больных, страдающих диареей, октреотид вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида часто отмечается быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. В то же время симптоматическое улучшение остается стабильным длительное время.

При гастриномах/синдроме Золлингера-Эллисона октреотид, применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонного насоса, может снизить образование соляной кислоты в желудке и привести к клиническому улучшению, в т.ч. и в отношении диареи. Возможно также уменьшение выраженности и других симптомов, вероятно связанных с синтезом пептидов опухолью, в т.ч. приливов. В некоторых случаях отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.

У больных с инсулиномами октреотид уменьшает концентрацию иммунореактивного инсулина в крови. У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения концентрации инсулина в крови.

У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномы), октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это, по-видимому, связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого гормона роста. В дальнейшем возможно уменьшение размеров гипофиза, которые до начала лечения были увеличены.

У больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРРПЖ) увеличивается пул нейроэндокринных клеток, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы, афинные к октреотиду (SS2 и SS5 типов), что определяет чувствительность опухоли к октреотиду. Применение Октреотида-депо в комплексе с дексаметазоном на фоне андрогенной блокады (медикаментозная или хирургическая кастрация) у больных ГРРПЖ восстанавливает чувствительность к гормональной терапии и приводит к снижению простатического специфического антигена (ПСА) более чем у 50% пациентов.

У больных ГРРПЖ с метастазами в кости данная терапия сопровождается выраженным и длительным обезболивающим эффектом. При этом у всех больных, ответивших на комбинированную терапию с Октреотидом-депо, существенно улучшается качество жизни и увеличивается медиана безрецидивной выживаемости.

ПОКАЗАНИЯ. *В терапии акромегалии:*

- когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет п/к введения октреотида;
- при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения и лучевой терапии;
- для подготовки к хирургическому лечению;
- для лечения между курсами лучевой терапии до развития стойкого эффекта;
- у неоперабельных больных.

В терапии эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы:

- карциноидные опухоли с явлениями карциноидного синдрома;
- инсулиномы;
- ВИПомы;
- гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона);
- глюкагономы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии);
- соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста).

В терапии гормонорезистентного рака предстательной железы: в составе комбинированной терапии на фоне хирургической или медикаментозной кастрации.

В профилактике развития острого послеоперационного панкреатита: при обширных хирургических операциях на брюшной полости и торакоабдоминальных вмешательствах (в т.ч. по поводу рака желудка, пищевода, ободочной кишки, поджелудочной железы, первичного и вторичного опухолевого поражения печени).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата. *С осторожностью:* холелитиаз; сахарный диабет; беременность и лактация.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Опыт применения Октреотида-депо при беременности и в период грудного вскармливания отсутствует. Поэтому в период беременности препарат назначается только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Не рекомендуется кормление грудью при применении препарата в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/м,* глубоко в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать. Суспензию следует готовить непосредственно перед инъекцией. В день инъекции флакон с препаратом и ампулу с растворителем можно держать при комнатной температуре.

При лечении акромегалии у пациентов, для которых п/к введение Октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, реко-

О

мендуемая начальная доза Октреотида-депо составляет по 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. Начинать лечение Октреотидом-депо можно на следующий день после последнего п/к введения Октреотида. В дальнейшем дозу корригируют с учетом концентрации в сыворотке гормона роста и ИФР-1, а также клинических симптомов. Если после 3 мес лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (в частности, если концентрация гормона роста остается выше 2,5 мкг/л), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 нед.

В тех случаях, когда после 3 мес лечения Октреотидом-депо в дозе 20 мг отмечается стойкое уменьшение сывороточной концентрации гормона роста ниже 1 мкг/л, нормализация концентрации ИФР-1 и исчезновение обратимых симптомов акромегалии, можно уменьшить дозу Октреотида-депо до 10 мг. Однако у этих больных, получающих относительно небольшую дозу Октреотида-депо, следует продолжать тщательно контролировать сывороточные концентрации гормона роста и ИФР-1, а также симптомы заболевания.

Пациентам, получающим стабильную дозу Октреотида-депо, определение концентраций гормона роста и ИФР-1 следует проводить каждые 6 мес.

Пациентам, у которых хирургическое лечение и лучевая терапия недостаточно эффективны или вообще неэффективны, а также пациентам, нуждающимся в краткосрочном лечении в промежутках между курсами лучевой терапии до момента развития ее полного эффекта, рекомендуется провести пробный курс лечения п/к инъекциями Октреотида с целью оценки его эффективности и общей переносимости и только после этого перейти на применение Октреотида-депо по вышеприведенной схеме.

При лечении эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы у пациентов, которым п/к введение Октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза Октреотида-депо составляет 20 мг каждые 4 нед. П/к введение Октреотида следует продолжать еще в течение 2 нед после первого введения Октреотида-депо.

У пациентов, не получавших ранее Октреотид п/к, рекомендуется начинать лечение именно с п/к введения Октреотида в дозе 0,1 мг 3 раза/сут в течение относительно короткого периода времени (примерно 2 нед) с целью оценки его эффективности и общей переносимости. Только после этого назначают Октреотид-депо по вышеприведенной схеме.

В случае, когда терапия Октреотидом-депо в течение 3 мес обеспечивает адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания, возможно снизить дозу Октреотида-депо до 10 мг, назначаемых каждые 4 нед.

В тех случаях, когда после 3 мес лечения Октреотидом-депо удалось достичь лишь частичного улучшения, дозу препарата можно увеличить до 30 мг каждые 4 нед. На фоне лечения Октреотидом-депо в отдельные дни возможно усиление клинических проявлений, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы. В этих случаях рекомендуется дополнительное п/к введение Октреотида в дозе, применявшейся до начала лечения Октреотидом-депо. Это может происходить, главным образом, в первые 2 мес лечения, пока не достигнуты терапевтические концентрации октреотида в плазме.

При лечении ГРРПЖ рекомендуемая начальная доза Октреотида-депо составляет 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. В дальнейшем дозу корригируют с учетом динамики концентрации ПСА в сыворотке, а также клинических симптомов. Если после 3 мес лечения не удалось достичь адекватно-

го клинического и биохимического эффекта (снижение ПСА), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 нед.

Лечение Октреотидом-депо сочетают с применением дексаметазона, который назначают внутрь по следующей схеме: 4 мг/сут в течение 1 мес, затем — 2 мг/сут в течение 2 нед, затем — 1 мг/сут (поддерживающая доза).

Лечение Октреотидом-депо и дексаметазоном больных, которым ранее проводили медикаментозную антиандрогенную терапию, сочетают с применением аналога ГнРГ. При этом инъекцию аналога ГнРГ (депо-формы) проводят 1 раз в 4 нед.

Пациентам, получающим Октреотид-депо, определение концентраций ПСА следует проводить каждый месяц.

У пациентов с нарушением функции почек, печени и пациентов пожилого возраста нет необходимости корригировать режим дозирования Октреотида-депо.

Для профилактики острого послеоперационного панкреатита препарат Октреотид-депо в дозе 10 или 20 мг вводится однократно не ранее чем за 5 дней и не позднее чем за 10 дней до предполагаемого оперативного вмешательства.

Правила приготовления суспензии и введения препарата

- препарат вводить только в/м;
- суспензию для в/м инъекции готовить с помощью прилагаемого растворителя непосредственно перед введением;
- готовить и вводить препарат должен только специально обученный медицинский персонал;
- перед инъекцией ампулу с растворителем и флакон с препаратом необходимо достать из холодильника и довести до комнатной температуры (требуется 30–50 мин);
- флакон с Октреотидом-депо держать строго вертикально. Легко постукивая по флакону, добиться, чтобы весь лиофилизат находился на дне флакона;
- вскрыть упаковку со шприцем, присоединить к шприцу иглу размером 1,2 ×50 мм для забора растворителя;
- вскрыть ампулу с растворителем и набрать в шприц все содержимое ампулы с растворителем, установить шприц на дозу 3,5 мл;
- снять пластиковую крышечку с флакона, содержащего лиофилизат. Продезинфицировать резиновую пробку флакона спиртовым тампоном. Ввести иглу во флакон с лиофилизатом через центр резиновой пробки и осторожно ввести растворитель по внутренней стенке флакона, не касаясь иглой содержимого флакона. Вынуть шприц из флакона;
- флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания растворителем лиофилизата и образования суспензии (примерно на 3–5 мин). После чего, не переворачивая флакон, следует проверить наличие сухого лиофилизата на стенках и дне флакона. При обнаружении сухих остатков лиофилизата оставить флакон до полного их пропитывания;
- после того, как медработник убедится в отсутствии остатков сухого лиофилизата, содержимое флакона следует осторожно перемешать круговыми движениями в течение 30–60 с до образования однородной суспензии. Не переворачивать и не встряхивать флакон, это может привести к выпадению хлопьев и непригодности суспензии;
- быстро вставить иглу через резиновую пробку во флакон. Затем срез иглы опустить вниз и, наклонив флакон под углом 45°, медленно набрать в шприц суспензию полностью. Не переворачивать флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается;
- сразу после набора суспензии заменить иглу с розовым павильоном на

О

иглу с зеленым павильоном (0,8×40 мм), аккуратно перевернуть шприц и удалить из шприца воздух;
- суспензию Октреотида-депо вводить немедленно после приготовления;
- суспензия Октреотида-депо не должна смешиваться ни с каким другим ЛС в одном шприце;
- при помощи спиртового тампона продезинфицировать место инъекции. Ввести иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка оттянуть поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений сосуда. Ввести суспензию в/м медленно, с постоянным нажимом на поршень шприца;
- при попадании в кровеносный сосуд следует поменять место инъекции и иглу;
- при закупоривании иглы, заменить ее другой иглой такого же диаметра;
- при повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.

Меры предосторожности при применении

При опухолях гипофиза, секретирующих гормон роста, необходимо тщательное наблюдение за больными, т.к. возможно увеличение размеров опухолей с развитием такого серьезного осложнения, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

У 15–30% больных, получающих Октреотид п/к в течение длительного времени, возможно появление камней в желчном пузыре. Распространенность в общей популяции (возраст 40–60 лет) составляет 5–20%. Опыт длительного лечения Октреотидом пролонгированного действия больных акромегалией и опухолями ЖКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что Октреотид пролонгированного действия, в сравнении с Октреотидом короткого действия, не приводит к повышению частоты образования камней желчного пузыря. Тем не менее, рекомендуется проведение УЗИ желчного пузыря перед началом лечения Октреотидом-депо и примерно каждые 6 мес в процессе лечения. Камни в желчном пузыре, если все-таки они обнаруживаются, как правило, бессимптомные. При наличии клинической симптоматики показано консервативное лечение (например применение препаратов желчных кислот) или оперативное вмешательство.

У больных сахарным диабетом типа 1 Октреотид-депо может влиять на обмен глюкозы и следовательно снижать потребность во вводимом инсулине. Для пациентов с сахарным диабетом типа 2 и пациентов без сопутствующего нарушения углеводного обмена п/к инъекции Октреотида могут приводить к постпрандиальной гликемии. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови и в случае необходимости корригировать гипогликемическую терапию.

У больных с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию гормона роста и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Показано систематическое наблюдение за этими больными.

До назначения октреотида больные должны пройти исходное УЗИ желчного пузыря.

Во время лечения Октреотидом-депо следует проводить повторное УЗИ желчного пузыря, предпочтительно с интервалами 6–12 мес.

Если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии Октреотидом-депо по сравнению с возможным риском, связанным с наличием желчных камней.

В настоящее время не имеется каких-либо свидетельств того, что Октреотид-депо неблагоприятно влияет на течение или прогноз уже имеющейся желчно-каменной болезни.

Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения Октреотидом-депо

Бессимптомные камни желчного пузыря. Применение Октреотида-депо можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае не требуется никаких других мер, кроме продолжения проведения осмотров, сделав их, при необходимости, более частыми.

Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой. Применение Октреотида-депо можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больного следует лечить так же, как и в других случаях желчно-каменной болезни с клиническими проявлениями. Медикаментозное лечение включает применение комбинаций препаратов желчных кислот (например хенодезоксихолевая кислота в дозе 7,5 мг/кг/сут в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой в той же дозе) под ультразвуковым контролем — до полного исчезновения камней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Местные реакции:* при в/м введении препарата Октреотид-депо возможны боль, реже — припухлость и высыпания в месте инъекции (как правило, слабо выражены, непродолжительны).

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея, стеаторея. Хотя выделение жира с калом может возрастать, на сегодняшний день нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита некоторых питательных компонентов вследствие нарушения всасывания (мальабсорбция). В редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки. Длительное использование Октреотида-депо может приводить к образованию камней в желчном пузыре.

Со стороны поджелудочной железы: сообщалось о редких случаях острого панкреатита, развившегося в первые часы или дни применения октреотида. При длительном применении отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом

Со стороны печени: имеются отдельные сообщения о развитии нарушений функции печени (острый гепатит без холестаза с нормализацией показателей трансаминаз после отмены октреотида); медленное развитие гипербилирубинемии, сопровождающееся повышением показателей ЩФ, ГГТ, и в меньшей степени других трансаминаз.

Со стороны обмена веществ: поскольку Октреотид-депо оказывает подавляющее влияние на образование гормона роста, глюкагона и инсулина, он может влиять на обмен глюкозы. Возможно снижение толерантности к глюкозе после приема пищи. При длительном применении Октреотида п/к в некоторых случаях может развиться стойкая гипергликемия. Наблюдались также состояния гипогликемии.

Прочие: в редких случаях сообщалось о временном выпадении волос после введения октреотида, возникновении брадикардии, тахикардии, отдышки, кожной сыпи, анафилаксии. Имеются отдельные сообщения о развитии реакций гиперчувствительности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Октреотид уменьшает всасывание из кишечника циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

О

При одновременном применении октреотида и бромокриптина биодоступность последнего повышается.

Имеются литературные данные о том, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболический клиренс веществ, метаболизирующихся ферментами цитохрома Р450, что может быть вызвано супрессией гормона роста. Поскольку невозможно исключить подобные эффекты октреотида, препараты, метаболизирующиеся ферментами системы цитохрома Р450 и с узким терапевтическим диапазоном (хинидин и терфенадин), следует назначать с о сторожностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки Октреотида-депо не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата.* Флакон с препаратом, шприц и иглы уничтожают отдельно.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. В настоящее время не имеется данных о влиянии Октреотида-депо на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами, требующую повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия.* По 0,01 г, 0,02 г или 0,03 г октреотида во флаконах темного стекла вместимостью 10 мл. По 2 мл растворителя (раствор маннита для инъекций 0,8%) в ампулах нейтрального стекла. 1 флакон с препаратом, 1 ампулу с растворителем (2 мл), 1 шприц однократного применения вместимостью 5 мл, 2 стерильные иглы, 2 спиртовых тампона упаковывают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ. Комплект рассчитан на одну инъекцию. 1 контурную ячейковую упаковку помещают в картонную пачку или в пачку из картона коробочного.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ОМЕЗ® (OMEZ)

Омепразол*..... 320

Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Индия)

СОСТАВ

Капсулы..... 1 капс.

активное вещество:

омепразол..... .... 20 мг

вспомогательные вещества: маннитол — 143,567 мг; лактоза — 10,14 мг; натрия лаурил сульфат — 0,545 мг; натрия гидрофосфат — 0,923 мг; сахароза — 8,951 мг; сахароза (25/30) — 25,524 мг; гипромеллоза 6 cps — 0,139 мг

оболочка: гипромеллоза 6 cps — 10,49 мг

оболочка кишечнорастворимая: метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1) (метакриловой кислоты сополимер (тип С) — 37,8 мг; натрия гидроксид — 0,504 мг; макрогол 6000 — 4,536 мг; тальк — 4,41 мг; титана диоксид — 3,15 мг

капсула желатиновая твердая №2: пропилпарагидроксибензоат; метилпарагидроксибензоат; натрия лаурилсульфат; вода; краситель азорубин (Е122) — крышечка капсулы; желатин

Капсулы кишечнорастворимые..... 1 капс.

активное вещество:

омепразол..... .... 10 мг
40 мг

вспомогательные вещества: маннитол — 59/236 мг; кросповидон — 4,5/18 мг; полоксамер (407) — 1,25/5 мг; гипромеллоза (1828) — 2/8 мг; меглумин — 0,75/3 мг

оболочка: повидон К30 — 6,7/26,8 мг

оболочка кишечнорастворимая: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) (метакриловой кислоты сополимер (тип С) — 18/72 мг; триэтилцитрат — 1,8/7,2 мг; магния стеарат — 1/4 мг

капсула желатиновая твердая №3: корпус — краситель железа оксид желтый (Е172), титана диоксид (Е171), натрия лаурилсульфат, вода, желатин; крышечка — краситель бриллиантовый голубой (Е133), краситель «Солнечный закат» желтый (Е110), краситель «Красный очаровательный» (Е129), краситель флоксин В (краситель красный *D&C RED#28*), титана диоксид (Е171), натрия лаурилсульфат, вода, желатин

капсула желатиновая твердая №0: корпус — краситель бриллиантовый голубой (Е133), краситель «Солнечный закат» желтый (Е110), краситель «Красный очаровательный» (Е129), краситель флоксин В (краситель красный *D&C RED#28*), титана диоксид (Е171), натрия лаурилсульфат, вода, желатин; крышечка — краситель железа оксид желтый (Е172), титана диоксид (Е171), натрия лаурилсульфат, вода, желатин

надпись черного цвета на капсулах: чернила S-1-8114 — шеллак (20% этерифицированный) в этаноле, краситель железа оксид черный (Е172), н-бутанол, пропиленгликоль (Е1520), краситель индигокармин (Е132), краситель «Красный очаровательный» (Е129), краситель хинолиновый желтый (Е104), краситель бриллиантовый голубой (Е133); чернила S-1-8115 — шеллак (20% этерифицированный) в этаноле, краситель железа оксид черный (Е172), этанол, метанол, краситель индигокармин (Е132), краситель «Красный очаровательный» (Е129), краситель хинолиновый желтый (Е104), краситель бриллиантовый голубой (Е133)

капс. раствор./кишечн. 20 мг, стрип 10, пач. картон. 3
капс. раствор./кишечн. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 3
капс. раствор./кишечн. 40 мг, бл. 7, пач. картон. 4
Омез®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы, 20 мг:* твердые, желатиновые, прозрачные, размером №2, с бесцветным корпусом, розовой крышечкой и маркировкой черного цвета «OMEZ» на обеих частях капсулы. Содержимое капсулы — гранулы белого или почти белого цвета.

Капсулы, 10 мг: твердые, желатиновые, непрозрачные, размером №3, с желтым корпусом, светло-фиолетовой крышечкой и маркировкой черного цвета «OMEZ 10» на крышечке и корпусе капсулы. Содержимое капсулы — гранулы от почти белого до светло-желтого цвета.

Капсулы, 40 мг: твердые, желатиновые, непрозрачные, размером №0, со светло-фиолетовым корпусом, желтой крышечкой и маркировкой черного цвета «OMEZ 40» на крышечке и корпусе капсулы. Содержимое кап-

О

сулы — гранулы от почти белого до светло-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ингибирующее H^+,K^+-АТФ-азу, противоязвенное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Специфический ингибитор протонного насоса: тормозит активность H^+/K^+-АТФазы в париетальных клетках желудка, блокируя заключительную стадию секреции соляной кислоты, тем самым снижая ее продукцию.

Омепразол является пролекарством и активируется в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток желудка.

Воздействие является дозозависимым и обеспечивает эффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции кислоты, независимо от природы стимулирующего фактора.

Антисекреторный эффект после приема 20 мг наступает в течение 1-го ч, максимум — через 2 ч. Ингибирование 50% максимальной секреции продолжается 24 ч. Однократный прием в сутки обеспечивает быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной желудочной секреции, достигающее своего максимума через 4 дня лечения и исчезающее к исходу 3–4-го дня после окончания приема.

У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки прием 20 мг омепразола поддерживает внутрижелудочный pH выше 3 в течение 17 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция — высокая, T_{max} — 0,5–3,5 ч, биодоступность — 30–40% (при печеночной недостаточности возрастает практически до 100%). Обладая высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка, связь с белками плазмы — 90–95% (альбумин и кислый альфа$_1$-гликопротеин).

$T_{1/2}$ составляет около 0,5–1 ч (при печеночной недостаточности — 3 ч); общий клиренс плазмы — от 0,3 до 0,6 л/мин. Изменение величины $T_{1/2}$ в ходе лечения не происходит.

Практически полностью метаболизируется в печени с участием ферментной системы цитохрома Р450, с образованием шести фармакологически неактивных метаболитов (в т.ч. гидроксиомепразол, сульфидные и сульфоновые производные). Значительная часть метаболизма омепразола зависит от полиморфно экспрессируемой специфической изоформы CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза), отвечающей за образование гидроксиомепразола, главного плазменного метаболита. Является ингибитором изофермента CYP2C19.

Выводится почками (70–80%) и с желчью (20–30%). При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению клиренса креатинина. У пожилых пациентов выведение уменьшается, биодоступность возрастает.

ПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. профилактика рецидивов);
- рефлюкс-эзофагит;
- гиперсекреторные состояния (синдром Золлингера-Эллисона, стрессовые язвы ЖКТ, полиэндокринный аденоматоз, системный мастоцитоз);
- НПВС-гастропатия;
- эрадикация *Helicobacter pylori* у инфицированных больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комбинированной терапии);
- профилактика аспирации кислого содержимого желудка в дыхательные пути во время общей анестезии (синдром Мендельсона).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст.

С осторожностью: почечная и/или печеночная недостаточность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, запивая небольшим количеством воды (содержимое капсулы нельзя разжевывать), за 30 мин до еды.

Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит и НПВС-гастропатия — 20 мг 2 раза в сутки. Курс лечения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки — 2–3 нед, при необходимости — 4–5 нед; при язвенной болезни желудка и рефлюкс-эзофагите — 4–8 нед.

Синдром Золлингера-Эллисона — доза подбирается индивидуально в зависимости от исходного уровня желудочной секреции, обычно начиная с 60 мг/сут; при необходимости дозу увеличивают до 80–120 мг/сут (в этом случае ее назначают в 2–3 приема).

Профилактика синдрома Мендельсона — 40 мг за 1 ч до операции.

Профилактика рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — 10–20 мг 1 раз в сутки.

Противорецидивное лечение рефлюкс-эзофагита — 20 мг/сут в течение длительного периода.

Эрадикация *Helicobacter pylori* — Омез® 20 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней (в зависимости от применяемой схемы лечения) в сочетании с антибактериальными средствами.

У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты классифицируются в зависимости от частоты встречаемости случая: часто — 1–10%; иногда — 0,1–1%; редко — 0,01–0,1%; очень редко — менее 0,01%, включая отдельные сообщения.

Со стороны органов кроветворения: очень редко — лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны системы пищеварения: иногда — диарея, запоры, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм; редко — повышение активности печеночных ферментов, нарушения вкуса; очень редко — сухость во рту, стоматит, у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени — гепатит (в т.ч. с желтухой), нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: у больных с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями — головокружение, головная боль, возбуждение, депрессия; у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени — энцефалопатия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — артралгия, миастения, миалгия.

Со стороны кожных покровов: редко — кожная сыпь и/или зуд; в отдельных случаях — фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, алопеция.

Аллергические реакции: часто — крапивница; очень редко — ангионевротический отек, лихорадка, бронхоспазм, интерстициальный нефрит и анафилактический шок.

Прочие: редко — гинекомастия, недомогание, нарушения зрения, периферические отеки, усиление потоотделения, образование желудочных гландулярных кист во время длительного лечения (следствие ингибирования секреции соляной кислоты, носит доброкачественный, обратимый характер).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Может снижать абсорбцию эфиров ампициллина, солей железа, итраконазола и кетоконазола (омепразол повышает pH желудка).

Являясь ингибитором цитохрома P450, может повышать концентрацию и снижать выведение диазепама, антикоагулянтов непрямого действия (варфарин), фенитоина (ЛС, которые метаболизируются в печени посредством изофермента CYP2C19), что в некоторых случаях

может потребовать уменьшения доз этих ЛС.

Длительное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки в комбинации с кофеином, теофиллином, пироксикамом, диклофенаком, напроксеном, метопрололом, пропранололом, этанолом, циклоспорином, лидокаином, хинидином и эстрадиолом не приводило к изменению их концентрации в плазме.

Концентрации омепразола и кларитромицина в плазме крови возрастают во время совместного перорального приема этих препаратов, в то время как доказательств взаимодействия омепразола с метронидазолом и амоксициллином не выявлено.

Не отмечено взаимодействие с одновременно принимаемыми антацидами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* спутанность сознания, нечеткость зрения, сонливость, сухость во рту, головная боль, тошнота, тахикардия, аритмия.

Лечение: симптоматическое. Гемодиализ недостаточно эффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом терапии необходимо исключить наличие злокачественного процесса (особенно при язве желудка), т.к. лечение, маскируя симптоматику, может отсрочить постановку правильного диагноза.

Прием одновременно с пищей не влияет на эффективность препарата.

В особых случаях, при возникновении трудностей с проглатыванием целой капсулы, содержимое капсулы, после ее осторожного вскрытия, может быть добавлено в яблочное пюре. Содержимое одной капсулы тщательно и осторожно смешивается с 1 ст.ложкой мягкого яблочного пюре. Приготовленная смесь не подлежит хранению и ее необходимо проглотить сразу после приготовления, запив стаканом воды. Содержимое капсулы нельзя жевать и разрушать любым другим способом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Воздействие омепразола на управление автомобилем и использование другого оборудования маловероятно.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 20 мг.* В алюминиевом стрипе по 10 шт. 3 стрипа в пачке картонной.

Капсулы кишечнорастворимые, 10 мг. В блистере из (ПВХ/алюминий/полиамид) фольги/алюминиевой фольги по 10 шт. 1 или 3 блистера в пачке картонной.

Капсулы кишечнорастворимые, 40 мг. В блистере из (ПВХ/алюминий/полиамид) фольги/алюминиевой фольги по 7 шт. 4 блистера в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Омепразол (Omeprazole*)*

Синонимы

Омез®: капс. раствор./кишечн. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)* 316

Парацетамол + Трамадол* (Paracetamol* + Tramadol*)*

Синонимы

Залдиар: табл. п.о. *(STADA CIS)* 149

ПЕНТАГЛОБИН (PENTAGLOBIN®)

Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM] *160*

Biotest Pharma (Германия)

СОСТАВ

Раствор для инфузий . . . . . 1 мл

активные вещества:

белки плазмы человека . . . . 50 мг

из них: иммуноглобулин (Ig) ....≥95%
(в т.ч. IgM — 6 мг, IgA — 6 мг и IgG — 38 мг)
Распределение подклассов IgG: IgG_1 — 63%; IgG_2 — 26%; IgG_3 — 4%; IgG_4 — 7%
вспомогательные вещества: декстрозы моногидрат — 27,5 мг; ионы натрия — 78 мкмоль; ионы хлора — 78 мкмоль; вода для инъекций (до 1 мл)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная или светло-желтая, прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Иммуномодулирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Пентаглобин содержит IgG и повышенные концентрации IgA и IgM с широким спектром антител против возбудителей различных инфекций и их токсинов. Пентаглобин производят из пула плазмы более 1000 доноров, в связи с чем он содержит спектр антител, свойственный нормальной популяции. Из-за повышенного содержания IgA, и в особенности IgM, Пентаглобин имеет более высокий титр агглютинирующих антител против бактериальных антигенов, чем нормальные IgG-препараты. Соответствующие дозы Пентаглобина позволяют довести патологически низкую концентрацию Ig до нормального уровня. Механизм действия при других показаниях, кроме заместительной терапии у пациентов с иммунодефицитом, заключается в иммуномодулирующем воздействии, хотя и не полностью ясен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность Ig при внутривенном введении составляет 100%.

Распределяется между плазмой и внесосудистой жидкостью достаточно быстро, причем через 3–5 дней достигается равновесное состояние во внутрисосудистом и внесосудистом пространствах.

$T_{1/2}$ содержащихся в Пентаглобине Ig сравним с таковым для Ig, имеющихся в организме. Величина его может различаться у разных пациентов, в особенности в случае первичных иммунодефицитов.

Ig и комплексы Ig утилизируются клетками ретикулоэндотелиальной системы.

ПОКАЗАНИЯ

- терапия бактериальных инфекций при одновременном использовании антибиотиков;
- заместительная терапия у пациентов с иммунодефицитом или тяжелым вторичным синдромом недостаточности антител (пациенты с иммунной недостаточностью или подавленной иммунной защитой).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- повышенная чувствительность к Ig человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови IgA и наличия антител против IgA.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствие риска применения данного препарата во время беременности не изучалось в контролируемых клинических исследованиях, поэтому в период беременности и лактации его следует использовать с осторожностью, хотя длительный опыт медицинского применения Ig не позволяет ожидать никакого вредного влияния на течение беременности, а также на плод и новорожденного. Введенные Ig выделяются с материнским молоком и могут способствовать передаче защитных антител новорожденным.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в* со следующей скоростью: новорожденным и грудным детям — 1,7 мл/кг массы тела/час (с помощью перфузора); детям и взрослым — 0,4 мл/кг массы тела/час; взрослым: пер-

П

вые 100 мл — 0,4 мл/кг массы тела/час, после этого непрерывно — 0,2 мл/кг массы тела/час до достижения 15 мл/кг массы тела в течение 72 часов.

Перед введением Пентаглобин нужно визуально проверить на отсутствие взвешенных частиц и соответствие физическим свойствам. Непрозрачный или содержащий осадок раствор применять запрещается. Легкая опалесценция является свойством Пентаглобина. Предварительно (до вскрытия) ампулы следует подогреть до комнатной температуры или температуры тела.

Дозировка зависит от иммунного статуса пациента и тяжести заболевания.

Для новорожденных и грудных детей

Терапия тяжелых бактериальных инфекций, заместительная терапия у детей с иммунодефицитом и вторичным синдромом недостаточности антител: ежедневно 5 мл/кг массы тела в течение трех дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

Для детей и взрослых

Терапия тяжелых бактериальных инфекций: ежедневно 5 мл/кг массы тела течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

Заместительная терапия у пациентов с иммунодефицитом и вторичным синдромом недостаточности антител: 3–5 мл/кг массы тела. В случае необходимости проводят повторный курс после недельного перерыва.

Содержимое вскрытых ампул или флаконов следует сразу же использовать. Из-за риска бактериального загрязнения неиспользованный раствор следует выбросить. Пентаглобин можно смешивать только с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Другие препараты добавлять в раствор Пентаглобина нельзя, т.к. изменение концентрации электролита или значения pH может вызвать денатурацию или осаждение белка.

Таблица

Примеры схем лечения Пентаглобином пациентов различных возрастных групп

Пациенты	Масса тела, кг	Общая доза в 1-й день, мл	Скорость введения, мл/ч	Длительность введения, ч
Новорожденный	3	15	5	3
Ребенок	20	100	8	12,5
Взрослый	70	350	28*	12,5*

* Альтернативно: сначала 28 мл/час 3,5 часа, затем 14 мл/час 68 часов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны озноб, головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, аллергические реакции, артралгии и легкая боль в спине. В редких случаях — внезапное понижение АД и в единичных случаях — анафилактический шок (даже если пациент при предыдущем введении препарата не проявлял повышенной чувствительности). В связи с введением иммуноглобулинов наблюдались случаи появления признаков асептического менингита и в редких случаях — гемолитическая анемия/гемолиз, а также транзиторная кожная реакция (сыпь или гиперемия), которые полностью исчезали после прекращения терапии. Также наблюдалось повышение содержания сывороточного креатинина и/или острая почечная недостаточность.

В единичных случаях отмечались признаки тромбоза у пациентов преклонного возраста, пациентов с признаками церебральной или кардиологической ишемии (нарушение кровоснабжения головного мозга или сердца), а также пациентов с избыточным весом или тяжелой гиповолемией.

В случае появления реакций непереносимости необходимо либо уменьшить скорость введения препарата, либо приостановить его вливание до исчезновения симптомов. Выбор соответствующих мероприятий зави-

сит от вида и тяжести побочного явления. В случае отрицательного действия на функцию почек терапию иммуноглобулином необходимо прекратить.

В случае развития шока необходимо следовать современным рекомендациям по проведению противошоковой терапии.

При применении ЛС из крови или плазмы человека, вследствие передачи возбудителей инфекционных заболеваний, заражение последними нельзя полностью исключить. Это касается возбудителей до сих пор неизвестной природы. Чтобы снизить риск передачи возбудителей болезней, по строгим критериям проводится отбор доноров, тестируется и отбирается донорская плазма и контролируется пул плазмы. В производственный процесс включены стадии для удаления и/или инактивации возбудителей (см. «Дополнительная информация»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение с кальция глюконатом у грудных детей может вызвать нежелательные явления.

Живые вирусные вакцины: введение Ig может отрицательно влиять от 6 нед до 3 мес на эффективность живых вакцин против таких вирусных заболеваний, как корь, краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа. Вакцинацию с помощью соответствующей живой вакцины следует проводить не ранее чем по прошествии 3 мес после введения Пентаглобина. В случае прививки против кори подобное влияние Ig может продолжаться до 1 года. До истечения этого срока прививку против кори следует осуществлять после определения наличия у пациента соответствующих антител.

Лабораторные исследования: после введения Ig возможно временное повышение титра различных пассивно введенных антител, что может привести к ложноположительным данным анализа при серологическом исследовании.

Пассивно введенные антитела против антигенов эритроцитов (например A, B, D) могут влиять на такие серологические параметры, как аллоантитела к эритроцитам (например реакция Кумбса), количество ретикулоцитов и гаптоглобин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка препарата у пациентов, принадлежащих к группе риска, особенно людей престарелого возраста, а также у пациентов с нарушением функции почек может привести к гиперволемии (увеличение ОЦК) и повышению вязкости крови.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Определенные тяжелые побочные явления могут зависеть от скорости введения, поэтому необходимо строго соблюдать скорость введения, рекомендуемую в разделе «Способ применения и дозы».

Определенные побочные явления могут встречаться чаще всего:

- при высокой скорости введения,
- у пациентов с гипоагаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией при наличии или отсутствии IgA-дефицита;
- у пациентов, получающих Ig человека впервые или в редких случаях при переходе на другой препарат Ig, или если лечение иммуноглобулинами проводилось очень давно.

Реакции гиперчувствительности в истинном виде встречаются в крайне редких случаях, при которых в крови отсутствует IgA и имеются антитела к IgA.

Иногда в результате введения Ig возможно понижение АД и в единичных случаях — анафилактический шок (даже если пациент при предыдущем введении препарата не проявлял гиперчувствительности).

В большинстве случаев можно избежать возможных осложнений, если:

- удостовериться, что пациент не проявляет аллергических реакций в отношении Ig человека, вводя сначала Ig человека очень медленно (0,4 мл/кг/ч);
- внимательно наблюдать во время введения препарата за пациентом и следить за появлением признаков нежелательного действия. Особенно внимательно с целью контроля за возможным появлением симптомов побочного действия следует наблюдать в течение всей инфузии и по крайней мере 1 ч после ее окончания за пациентами, никогда ранее не получавшими Ig человека, или получавшими до настоящего времени другие Ig, или если Ig вводились очень давно. Все остальные пациенты должны находиться под наблюдением по крайней мере в течение 20 мин после введения.

У пациентов при введении Ig очень редко могут наблюдаться случаи острой почечной недостаточности. В большинстве случаев это побочное явление возникало у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска: нарушения функции почек, сахарный диабет, пониженный ОЦК, избыточная масса тела, прием лекарств, оказывающих нефротоксическое действие, а также возраст старше 65 лет.

При назначении препарата и проведении лечения Ig для всех групп пациентов необходимо:
- достаточное потребление жидкости до начала инфузии Ig;
- наблюдение за количеством мочи;
- контролирование содержания креатинина сыворотки (индикатор функции почек);
- исключение одновременного приема диуретиков.

В случае отрицательного влияния на функцию почек следует рассмотреть вопрос о прекращении введения Ig.

Наиболее часто нарушение функции почек и острую почечную недостаточность связывают с применением препаратов, содержащих в качестве стабилизатора сахарозу. Поэтому пациентам с каким-либо фактором риска рекомендуется использовать Ig, которые не содержат сахарозу. Кроме этого препараты Ig следует вводить, не превышая допустимую скорость (0,4 мл/кг/ч).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Нет никаких указаний на то, то иммуноглобулины могут влиять на способность управлять автомобилем или обслуживать механизмы.

Дополнительная информация

Для изготовления Пентаглобина используется исключительно плазма здоровых доноров, в которой не были обнаружены антитела к ВИЧ типа 1 и 2, к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В, а также активность ферментов печени (трансаминаз) не превышает границ нормальных значений. Дополнительно к тестированию плазмы отдельных доноров контролю подвергаются сначала минипулы (тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВИЧ, вирусы гепатита А, В и С, парвовирус 19), а затем производственный пул плазмы, перерабатываемый на Пентаглобин (повторное тестирование на антитела к ВИЧ типа 1 и 2, гепатиту В и С, а также методом ПЦР на ВИЧ, вирусы гепатита В и С). В производстве используется пул плазмы только при отрицательных результатах тестирования.

Пентаглобин изготавливают фракционированием этанолом на холоду. Помимо этого в производственный процесс включены стадии удаления и инактивации вирусов (осаждение октановой кислотой, обработка β-пропиолактоном и фильтрация).

ФОРМА ВЫПУСКА. По 10, 20, 50 и 100 мл препарата во флаконах бесцветного стекла, укупоренных пробкой из резины с алюминиевым колпачком.

По 1 фл. в картонной пачке с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Пипекурония бромид (Pipecuronium bromide*)*

Синонимы

Ардуан: лиоф. д/р-ра для в/в введ. *(Gedeon Richter)* 54

Повидон-йод (Povidone-iodine)

Синонимы

Бетадин®: мазь д/наружн. прим., р-р д/местн. и наружн. прим., супп. ваг. *(EGIS Pharmaceuticals PLC)* 76

ПОЛИОКСИДОНИЙ® (POLYOXIDONIUM)

Азоксимера бромид*. **48**

ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия)

супп. ваг./ректал. 6 мг, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Полиоксидоний®

СОСТАВ

♣Таблетки . . . . 1 табл.

супп. ваг./ректал. 12 мг, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Полиоксидоний®

активное вещество:
азоксимера бромид . . . . . 12 мг
вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бетакаротен — до получения смеси 18 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 185 мг; крахмал картофельный — 45 мг; кислота стеариновая — 2 мг

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения . . . . . 1 амп. или фл.

активное вещество:
азоксимера бромид . . . . . 3 мг
6 мг
вспомогательные вещества: маннитол; повидон; бетакаротен — до 4,5 (для дозы 3 мг) или 9 (для дозы 6 мг) мг

♣Суппозитории для вагинального или ректального применения . . . . . 1 супп.

активное вещество:
азоксимера бромид . . . . . 6 мг
азоксимера бромид . . . . . 12 мг
вспомогательные вещества: маннитол; повидон; бетакаротен — до

П

9 (для дозы 6 мг) или 18 (для дозы 12 мг) мг
основа: масло какао бобов — до получения суппозитория массой 1,3 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* от белого цвета с желтоватым оттенком до желтого цвета с оранжевым оттенком, плоскоцилиндрические, с фаской, с риской — с одной стороны и надписью «ПО» — с другой. Допускается наличие едва заметных вкраплений более интенсивной окраски.
Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения: пористая масса от белого цвета с желтоватым оттенком до желтого цвета. Препарат гигроскопичен и светочувствителен.
Суппозитории: торпедообразной формы, светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом масла какао.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Иммуномодулирующее, детоксицирующее, антиоксидантное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Полиоксидоний® обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония® является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, также стимуляция антителообразования.
Таблетки (дополнительно): Полиоксидоний® активирует фагоциты периферической крови и тканевые макрофаги, что способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма при наличии очага инфекции. Кроме того, Полиоксидоний® активирует лимфоидные клетки, находящиеся в регионарных лимфатических узлах, а именно В-клетки, продуцирующие секреторный IgA.
При сублингвальном применении активирует лимфоидные клетки, находящиеся в носовой полости, евстахиевых трубах, ротоглотке, бронхах. Кроме того, активирует бактерицидные свойства слюны.
При пероральном применении активирует также лимфоидные клетки, находящиеся в лимфатических узлах кишечника. Следствием этого явля-

табл. 12 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 1
Полиоксидоний®

лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. 6 мг, амп., уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Полиоксидоний®

лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. 3 мг, фл. темн. стекл., уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Полиоксидоний®

ется повышение устойчивости дыхательного тракта, ЖКТ и ЛОР-органов к инфекционным агентам.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения и суппозитории (дополнительно): восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, ожогами, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применения химиотерапевтических средств, цитостатиков, стероидных гормонов.

Наряду с иммуномодулирующим действием обладает выраженной дезинтоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Указанные свойства определяются структурой и высокомолекулярной природой Полиоксидония®.

Повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность.

Включение Полиоксидония в комплексную терапию онкологических больных уменьшает интоксикацию на фоне химио- и лучевой терапии, в большинстве случаев позволяет проводить лечение без изменений схемы стандартной терапии в связи с развитием инфекционных осложнений и побочных эффектов (миелосупрессия, рвота, диарея, цистит, колит и другие).

Применение Полиоксидония® на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, бронхолитиков, ГКС, удлинить срок ремиссии.

Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Таблетки:* после приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ, биодоступность состав-

П

лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. 6 мг, фл. темн. стекл., уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Полиоксидоний®

ляет примерно 50%. C_{max} в плазме крови достигается через 3 ч после приема внутрь. Фармакокинетика таблеток является линейной (концентрация в плазме крови пропорциональна принятой дозе). Полиоксидоний® является гидрофильным соединением. Кажущийся объем распределения составляет примерно 0,5 л/кг, что говорит о том, что препарат распределяется в основном в межклеточной жидкости. Период полуабсорбции 35 мин, $T_{1/2}$ – 18 ч.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения: имеет высокую биодоступность (89%); время достижения C_{max} в крови после в/м введения – 40 мин; быстро распределяется по всем органам и тканям. Период полураспределения в организме при в/в введении – 25 мин, $T_{1/2}$ (медленная фаза) – 25,4 ч, при в/м введении – 36,2 ч.

Суппозитории: при ректальном введении обладает высокой биодоступностью (не менее 70%), достигая C_{max} в крови через 1 ч после введения. Период полураспределения – около 0,5 ч, период полуэлиминации – 36,2 ч.

В организме гидролизуется до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ. *Таблетки:* у взрослых и подростков старше 12 лет для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний (вирусной, бактериальной и грибковой этиологии), не поддающихся стандартной терапии как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии.

В комплексной терапии:

- острых и хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей, внутреннего и среднего уха;
- аллергических заболеваний, осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в т.ч. поллиноза, бронхиальной астмы);
- для реабилитации часто и длительно (более 4–5 раз в год) болеющих лиц.

В виде монотерапии:

- для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции;
- для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей, внутреннего и среднего уха;
- у иммунокомпрометированных лиц для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в предэпидемический период;
- для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения

Коррекция иммунитета у взрослых и детей от 6 месяцев.

У взрослых в комплексной терапии:

- хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии в стадии обострения и в стадии ремиссии;
- острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций (в т.ч. урогенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний);
- туберкулеза;
- острых и хронических аллергических заболеваний (в т.ч. поллиноза, бронхиальной астмы, атопического дерматита), осложненных хронической рецидивирующей бактериальной и вирусной инфекцией;
- в онкологии в процессе и после химио- и лучевой терапии опухолей для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов;

- для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы);
- ревматоидного артрита, длительно леченного иммунодепрессантами; при осложненном ОРЗ или ОРВИ течении ревматоидного артрита;
- для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений;
- для профилактики гриппа и ОРЗ.

У детей в комплексной терапии:
- острых и хронических воспалительных заболеваний, вызванных возбудителями бактериальных, вирусных, грибковых инфекций (в т.ч. лор-органов — синусита, ринита, аденоидита, гипертрофии глоточной миндалины, ОРВИ);
- острых аллергических и токсико-аллергических состояний;
- бронхиальной астмы, осложненной хроническими инфекциями респираторного тракта;
- атопического дерматита, осложненного гнойной инфекцией;
- дисбактериоза кишечника (в сочетании со специфической терапией);
- для реабилитации часто и длительно болеющих;
- для профилактики гриппа и ОРЗ.

Суппозитории: у взрослых и детей старше 6 лет.

В комплексной терапии для коррекции иммунной недостаточности:
- хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии;
- острых вирусных, бактериальных и грибковых инфекций;
- воспалительных заболеваний урогенитального тракта, в т.ч. уретрита, цистита, пиелонефрита, простатита, сальпингоофорита, эндомиометрита, кольпита, цервицита, цервикоза, бактериальных вагинозов (в т. ч. вирусной этиологии);
- различных формах туберкулеза;
- аллергических заболеваниях, осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в т.ч. поллиноза, бронхиальной астмы, атопического дерматита);
- ревматоидного артрита, длительно леченного иммунодепрессантами; при осложненном ОРЗ или ОРВИ течении заболевания;
- для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы);
- для реабилитации часто и длительно (более 4–5 раз в год) болеющих людей;
- в процессе и после химио- и лучевой терапии опухолей;
- для снижения нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов.

В виде *монотерапии*:
- для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции;
- для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций, для профилактики гриппа и ОРЗ в предэпидемический период;
- для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Общие для всех лекарственных форм:*
- повышенная индивидуальная чувствительность;
- беременность (клинический опыт применения отсутствует);
- период лактации.

Для таблеток (дополнительно) — детский возраст до 12 лет.

Для суппозиториев (дополнительно) — детский возраст до 6 лет.

С осторожностью:

Общие для всех лекарственных форм — острая почечная недостаточность.

Для таблеток (дополнительно) — непереносимость лактозы, дефицит

П

лактазы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

Для лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения (дополнительно) — детский возраст до 6 мес (клинический опыт применения ограничен).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение при беременности и лактации противопоказано (клинический опыт применения отсутствует). Экскреция Полиоксидония® с грудным молоком не изучалась.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Таблетки. Перорально* и *сублингвально*, за 20–30 мин до еды, ежедневно 1, 2 или 3 раза в сутки.

Взрослым — в дозах 12 или 24 мг, подросткам — в дозе 12 мг. Способ и режим дозирования определяется врачом, в зависимости от диагноза, остроты и тяжести процесса.

Сублингвально:

- при воспалительных процессах ротоглотки (бактериальной, вирусной и грибковой природы): по 1 табл. 2 раза в день через 12 ч, в течение 10–14 дней. При тяжелых формах герпетической и грибковой инфекции ротовой полости — по 1 табл. 3 раза в день через 8 ч в течение 15 дней;

- при хронических заболеваниях околоносовых придаточных пазух и хронических отитах: по 1 табл. 2 раза в день через 12 ч, в течение 5–10 дней;

- при хроническом тонзиллите: по 1 табл. 3 раза в день через 8 ч в течение 10–15 дней;

- при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей: взрослым — по 2 табл. (24 мг) 2 раза в день, подросткам — по 1 табл. (12 мг) 2 раза в день, через 12 ч, в течение 10–14 дней;

- для профилактики гриппа и острых респираторных инфекций: иммунокомпрометированным лицам, болеющим ОРЗ более 4 раз в год, в предэпидемический период взрослым — по 2 табл. (24 мг), подросткам — по 1 табл. (12 мг) 2 раза в день через 12 ч, в течение 10–15 дней.

Перорально:

- при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей: взрослым — по 2 табл. (24 мг) 2 раза в день через 12 ч, подросткам — по 1 табл. (12 мг) 2 раза в день, через 12 ч, в течение 10–14 дней.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения.

Способы применения и дозы для взрослых

Парентерально, интраназально. Способы применения выбираются врачом в зависимости от тяжести заболевания и возраста больного.

В/м или в/в (капельно): препарат назначают взрослым в дозах 6–12 мг 1 раз в сутки ежедневно, через день, или 1–2 раза в неделю в зависимости от диагноза и тяжести заболевания.

Для в/м введения содержимое ампулы или флакона растворяют в 1,5–2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Для в/в (капельного) введения препарат растворяют в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида, Гемодеза-Н, Реополиглюкина или 5% раствора декстрозы, затем стерильно переносят во флакон с указанными растворами объемом 200–400 мл.

Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит.

Интраназально: дозу 6 мг растворяют в 1 мл (20 капель) дистиллированной воды, 0,9% раствора хлорида натрия или кипяченой воды комнатной температуры.

Рекомендуемые схемы лечения взрослых

Парентерально:

- при острых воспалительных заболеваниях: по 6 мг ежедневно в течение 3 дней, далее через день общим курсом 5–10 инъекций;

- при хронических воспалительных заболеваниях: по 6 мг через день 5 инъ-

екций, далее 2 раза в неделю курсом не менее 10 инъекций;
- *при туберкулезе:* по 6–12 мг 2 раза в неделю курсом 10–20 инъекций;
- *у больных острыми и хроническими урогенитальными заболеваниями:* по 6 мг через день курсом 10 инъекций в сочетании с химиопрепаратами;
- *при хроническом рецидивирующем герпесе:* по 6 мг через день курсом 10 инъекций в сочетании с противовирусными препаратами, интерферонами и/или индукторами синтеза интерферонов;
- *для лечения осложненных форм аллергических заболеваний:* по 6 мг, курс из 5 инъекций — 2 первые инъекции ежедневно, затем через день. При острых аллергических и токсико-аллергических состояниях вводить в/в по 6–12 мг в сочетании с другими противоаллергическими препаратами;
- *при ревматоидном артрите:* по 6 мг через день — 5 инъекций, далее 2 раза в неделю курсом не менее 10 инъекций.

У онкологических больных:
- до и на фоне химиотерапии для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств — по 6–12 мг через день курсом не менее 10 инъекций, далее частота введения определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии;
- для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли, для коррекции иммунодефицита после химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли показано длительное применение препарата Полиоксидоний® (от 2–3 мес до 1 года) — по 6–12 мг 1–2 раза в неделю.

У больных с острой почечной недостаточностью назначают не чаще 2 раз в неделю.

Интраназально назначают по 6 мг/сут для лечения острых и хронических инфекций ЛОР-органов, для усиления регенераторных процессов слизистых оболочек, для профилактики осложнений и рецидивов заболеваний, для профилактики гриппа и ОРЗ. По 3 капли в каждый носовой ход через 2–3 ч (3 раза в сутки) в течение 5–10 суток.

Способы применения и дозы для детей

Парентерально, интраназально, сублингвально. Способы применения выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести заболевания, возраста и массы тела больного.

Парентерально препарат назначают детям от 6 мес в дозе 3 мг (в/м или в/в капельно 0,1–0,15 мг/кг) ежедневно, через день или 2 раза в неделю курсом 5-10 инъекций (расчет дозы указан в таблице).

Для в/м введения препарат растворяют в 1 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида.

Для в/в капельного введения препарат растворяют в 1,5–2 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида, Реополиглюкина, Гемодеза-Н или 5% раствора декстрозы, стерильно переносят во флакон с указанными растворами объемом 150–250 мл.

Интраназально и сублингвально: ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 5–10 дней. Препарат вводят по 1–3 капли в один носовой ход или под язык через 2–3 ч. Для приготовления раствора для интраназального и сублингвального применения дозу 3 мг растворяют в 1 мл (20 капель), дозу 6 мг — в 2 мл дистиллированной воды, 0,9 % раствора хлорида натрия или кипяченой воды комнатной температуры. В одной капле приготовленного раствора (50 мкл) содержится 0,15 мг препарата Полиоксидоний®, которые назначают на 1 кг массы тела ребенка.

Раствор для сублингвального и интраназального применения хранить в холодильнике не более 7 дней. Перед использованием пипетка с раствором должна быть нагрета до комнатной температуры (20–25 °С).

Рекомендуемые схемы лечения детей:

П

- при острых воспалительных заболеваниях: по 0,1 мг/кг через день курсом 5–7 инъекций;
- при хронических воспалительных заболеваниях: по 0,15 мг/кг 2 раза в неделю курсом до 10 инъекций;
- при острых аллергических и токсико-аллергических состояниях: в/в капельно в дозе 0,15 мг/кг в сочетании с другими противоаллергическими препаратами;
- для лечения осложненных форм аллергических заболеваний в сочетании с базисной терапией: в/м по 0,1 мг/кг курсом 5 инъекций с интервалом 1–2 дня.
Интраназально вводят по 1–3 капли в один носовой ход через 2–3 ч (2–4 раза в сутки). Для интраназального и сублингвального введения расчет суточной дозы для детей представлен в таблице.

Масса тела ребенка, кг	Количество капель в сутки	Объем вводимого раствора, мл
5	5	0,25
10	10	0,5
15	15	0,75
20	20	1,0

Сублингвально: по всем показаниям — ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 10 дней, для лечения дисбактериоза кишечника в течение 10–20 дней. Капают 1–3 капли под язык через 2–3 ч.
Суппозитории. Ректально и *вагинально* по 1 супп. (6 и 12 мг) 1 раз в сутки. Способ и режим дозирования определяется врачом в зависимости от диагноза, остроты и тяжести процесса. Полиоксидоний® может применяться *ректально* и *вагинально* ежедневно, через день или 2 раза в неделю.
Полиоксидоний® суппозитории по 12 мг применяется у взрослых ректально и вагинально.
Ректально: 1 раз в сутки по 1 супп (после очищения кишечника).
Вагинально: при гинекологических заболеваниях вагинально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки (на ночь) вводится во влагалище в положении «лежа» .
Полиоксидоний® суппозитории 6 мг применяются: у детей старше 6 лет ректально — по 1 супп. 1 раз в сутки (после очищения кишечника), у взрослых — ректально (после очищения кишечника) и вагинально (во влагалище в положении «лежа») как поддерживающая доза — по 1 супп. 1 раз в сутки (на ночь).
Стандартная схема применения Полиоксидония® — по 1 супп. (6 или 12 мг) 1 раз в сутки, ежедневно в течение 3 дней, затем — через день курсом 10–20 супп. При необходимости курс лечения повторяют через 3–4 мес.
Для больных, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, онкологических, имеющих приобретенный дефект иммунной системы — ВИЧ, подвергшихся облучению, показана длительная от 2–3 мес до 1 года поддерживающая терапия Полиоксидонием® (взрослым — по 12 мг, детям старше 6 лет — по 6 мг 1–2 раза в неделю).
Рекомендуемые схемы применения в составе комплексной терапии:
- при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях: в стадии обострения — по стандартной схеме, в стадии ремиссии — по 1 супп. через 1–2 дня, общим курсом — 10–15 супп.;
- при острых инфекционных процессах и для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы): ежедневно по 1 супп., курс лечения — 10–15 супп.;
- при туберкулезе: по стандартной схеме, курс лечения — не менее 15 супп., далее возможно использование поддерживающей терапии — по 2 супп. в неделю курсом 2–3 мес;

- на фоне химио- и лучевой терапии опухолей: по 1 супп. ежедневно за 2–3 дня до начала курса терапии, далее частота введения суппозиториев определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии;

- для реабилитации часто (более 4–5 раз в год) и длительно болеющих лиц и при ревматоидном артрите: по 1 супп. через день, курс лечения — 10–15 супп.

- для коррекции вторичных иммунодефицитов, в т.ч. возникающих вследствие старения: по 1 супп. (12 мг) 2 раза в неделю, курс — не менее 10 супп. 2–3 раза в год.

В виде *монотерапии:*

- для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций, профилактики рецидивирующей герпетической инфекции: через день взрослым — 6–12 мг, детям — 6 мг. Курс — 10 супп.

- для коррекции вторичных иммунодефицитов, профилактики гриппа и ОРЗ: по стандартной схеме.

- при гинекологических заболеваниях (ректально или вагинально): по стандартной схеме.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Таблетки:* о побочном действии не сообщалось.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения: возможна болезненность в месте инъекции при в/м введении.

Суппозитории: не выявлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Таблетки, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, суппозитории:* лекарственное взаимодействие не установлено. Возможно применение Полиоксидония® со многими ЛС, в т.ч. совместим с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, бронхолитиками, ГКС, цитостатиками и β-адреномиметиками.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки Полиоксидония® не известны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Для лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения:* при болезненности в месте инъекции препарат растворяют в 1 мл 0,25% раствора прокаина в случае отсутствия у больного повышенной индивидуальной чувствительности на прокаин. При в/в (капельном) введении не следует растворять в инфузионных растворах, содержащих белок.

Для таблеток и суппозиториев: не следует превышать указанные дозы и длительность курса лечения без консультации с лечащим врачом.

Не оказывает влияния на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, содержащие 12 мг Полиоксидония®*. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 10 шт. В пачке 1 или 2 упаковки.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения по 4,5 мг (для дозировки 3 мг), по 9 мг (для дозировки 6 мг). В ампулах или флаконах из стекла. По 5 ампул или флаконов в контурной ячейковой упаковке; 1 контурная ячейковая упаковка помещена в картонную пачку или 5 ампул или флаконов помещены в картонную пачку со вставкой.

50 ампул или флаконов помещены в картонную коробку со вставкой (для стационаров).

Суппозитории вагинальные или ректальные 6 мг или 12 мг. В контурной ячейковой упавке 5 штук. 2 ячейковые упаковки в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. — по рецепту.

Табл., супп. ваг./ректал. — без рецепта.

П

ПОРТАЛАК® (PORTALAK)

Лактулоза* **259**

BELUPO d.d. (Республика Хорватия)

сироп 66,7%, фл. ПЭ 500 мл, пач. картон. 1
Порталак®

СОСТАВ

Сироп ..... 100 мл
активное вещество:
лактулозы концентрат. .... 66,7 г
вспомогательные вещества: вода очищенная

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная вязкая жидкость от бесцветного до коричневато-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Слабительное, стимулирующее перистальтику кишечника, гипоазотемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оказывает гиперосмотическое, слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и солей Ca^{2+}, способствует выведению ионов аммония. Под влиянием лактулозы происходит размножение *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus* в кишечнике, что в свою очередь приводит к снижению pH в просвете толстого кишечника и активизации его перистальтики. Наряду с этим увеличивается объем и происходит размягчение каловых масс. Препарат оказывает слабительное действие, не влияя при этом непосредственно на слизистую оболочку и гладкую мускулатуру толстого кишечника.

Под воздействием лактулозы уменьшается образование азотсодержащих токсических веществ в проксимальном отделе толстой кишки и их абсорбция в системный кровоток.

Концентрация ионов аммония в крови снижается на 25–50%; уменьшает выраженность печеночной энцефалопатии, улучшает психическое состояние и нормализует ЭЭГ.

Препарат обладает способностью тормозить рост сальмонелл в толстом кишечнике.

Действие препарата наступает через 24–48 ч после приема внутрь, по мере прохождения препарата через ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Лактулоза практически не абсорбируется из ЖКТ (всасывается не более 3% принятой дозы), не уменьшает абсорбцию витаминов, не вызывает привыкания.

ПОКАЗАНИЯ

- запор различной этиологии (в т.ч. хронический);
- необходимость размягчения стула в медицинских целях (при геморрое, необходимости хирургической операции на толстой кишке и/или анальном отверстии, болевом синдроме после удаления геморроидальных узлов, послеоперационный период);
- дисбактериоз кишечника;
- печеночная энцефалопатия;
- печеночная прекома и кома (лечение и профилактика);
- гипераммониемия;
- энтерит, вызванный сальмонеллами, шигеллами, сальмонеллоносительство;
- синдром гнилостной диспепсии (у детей раннего возраста в результате острых пищевых отравлений).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к лактулозе или другим компонентам препарата;
- галактоземия;
- непроходимость кишечника;
- ректальные кровотечения (причиной которых не является геморрой);
- коло- или илеостома;
- подозрение на аппендицит.

С осторожностью назначают препарат пациентам с гастрокардиальным синдромом: лечение начинают с низких доз и повышают их постепенно, чтобы избежать возникновения метеоризма.

В связи с присутствием в препарате незначительных количеств сахаров (15 мл сиропа содержат до 1,7 г галактозы и до 1 г лактозы) необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата больным сахарным диабетом и с непереносимостью лактозы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Лактулоза может безопасно применяться у беременных и кормящих матерей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, утром во время или после еды, однократно или разделяя на 2 приема, запивая водой или другой жидкостью.

Дозу препарата подбирают индивидуально (табл. 1).

Таблица 1

Дозы сиропа Порталак® при лечении запоров и для размягчения стула

Возраст	Начальная доза (3 дня)	Продолжение лечения
Дети до 1 года	5 мл (1 ч.ложка)	5 мл (1 ч.ложка)
Дети от 1 года до 7 лет	5–10 мл (1–2 ч.ложки)	5–10 мл (1–2 ч.ложки)
Дети от 7 до 14 лет	15 мл (1 ст.ложка)	10 мл (2 ч.ложки)
Взрослые	15–45 мл (1–3 ст.ложки)	15–30 мл (1–2 ст.ложки)

Пациент может подбирать и изменять дозу и время приема препарата по потребности. Слабительный эффект препарата развивается в течение первых 2 дней приема. Продолжительность лечения при запорах — от 4 нед до 3–4 мес.

При лечении печеночной (портальной) энцефалопатии, печеночной комы и прекомы: по 30–50 мл сиропа (2–3 ст.ложки) 3 раза в день.

В начальной фазе лечения могут назначаться дозы 30–45 мл сиропа каждые 1–2 ч для достижения быстрого эффекта (первого опорожнения кишечника). Затем переходят на поддерживающую дозу, подбирая ее индивидуально, чтобы получать мягкий стул 2–3 раза в день.

Таблица 2

Дозы сиропа Порталак® при лечении дисбактериоза и для нормализации микрофлоры кишечника

Возраст	Разовая доза
Дети до 1 года	1,5–3 мл
Дети от 1 года до 3 лет	3 мл
Дети от 3 до 7 лет	5 мл (1 ч.ложка)
Взрослые и дети старше 7 лет	5–10 мл (1–2 ч.ложки)

Препарат назначают во время или после еды, 2–4 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 10–14 дней, повторные курсы назначаются с недельными перерывами.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные явления носят, как правило, слабовыраженный и обратимый характер и являются следствием превышения дозы.

Спазмы, ощущение дискомфорта или боль в животе, а также диарея могут быть устранены снижением дозы. Метеоризм, появляющийся в начале лечения, как правило, проходит через 1–2 дня.

Отмечались случаи кожных реакций (сыпь).

При длительной терапии и применении высоких доз лактулозы при лечении печеночной энцефалопатии может развиться нарушение водно-электролитного баланса и как следствие — судороги, тошнота, головная боль, головокружение, аритмия, миалгия, повышенная утомляемость, слабость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При использовании терапевтических доз лактулозы клинически достоверного взаимодействия с другими лекарственными препаратами не отмечалось. Тем не менее не рекомендуется принимать Порталак® в течение 2 ч после приема другого ЛС. При одновременном приеме лактулоза может препятствовать действию препаратов, для высвобождения которых в толстом кишечнике создается неблагоприятная среда (например препараты, содержащие месалазин).

Антибиотики (неомицин) и антациды снижают эффект.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* прием слишком высоких доз препарата может вызвать диарею и нарушение водно-электролитного баланса.

Лечение: отмена препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если запор не устранен в течение нескольких дней приема препарата, а также при возобновлении запора после прекращения приема препарата, следует проконсультироваться с врачом.

В связи с присутствием в препарате незначительных количеств сахаров (15 мл сиропа содержат до 1,7 г галактозы и до 1 г лактозы) необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата больным сахарным диабетом и с непереносимостью лактозы.

С осторожностью назначают препарат пациентам с гастрокардиальным синдромом: лечение начинают с низких доз и повышают их постепенно, чтобы избежать возникновения метеоризма.

При лечении печеночной энцефалопатии, особенно в начальной фазе терапии, нельзя использовать другие слабительные средства, т.к. усиленное опорожнение кишечника может привести к ошибочному заключению о достижении адекватной дозы для терапии энцефалопатии.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В рекомендованных дозах препарат не оказывает влияния на способность управления транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Сироп, 667 мг/мл.* По 250 и 500 мл препарата во флаконе из ПЭ высокой плотности с завинчивающейся полипропиленовой крышкой, с уплотненным кольцом из вспененного ПЭ. 1 фл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

РЕГУЛАКС® ПИКОСУЛЬФАТ (REGULAX® PICOSULFATE)

Натрия пикосульфат* **294**

Krewel Meuselbach GmbH (Германия)

СОСТАВ

Капли для приема внутрь ..... **1 мл**

активное вещество: натрия пикосульфат моногидрат ..... 7,5 мг

вспомогательные вещества: сорбитола раствор 70% некристаллизующийся — 651,4 мг; пропиленгликоль — 200 мг; вода очищенная — 308 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Слабительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Слабительное средство. Активная форма препарата, образующаяся путем гидролиза под влиянием кишечных микроорганизмов, непосредственно возбуждает нервные структуры кишечной стенки, в результате чего ускоряется продвижение кишечного содержимого, уменьшается всасывание электролитов и воды. Действие наступает через 10–12 ч после приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь не всасывается из ЖКТ и не подвергается печеночно-кишечной циркуляции.

ПОКАЗАНИЯ

- атонический запор;
- регулирование стула (геморрой, проктит, трещины ануса);
- подготовка к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- кишечная непроходимость;
- ущемленная грыжа;
- острые воспалительные заболевания органов брюшной полости;
- перитонит;
- абдоминальные боли (неясного генеза);
- кровотечения из ЖКТ;
- метроррагия;
- цистит;
- тяжелая дегидратация;
- спастический запор;
- беременность (I триместр);
- детский возраст до 4 лет.

С осторожностью: период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано в I триместре беременности. Многократный прием препарата во время II и III триместров должен осуществляться только после тщательной оценки необходимости и рисков, поскольку нет достаточной информации о применении препарата во время беременности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* перед сном. В зависимости от полученного эффекта, дозу при последующих приемах увеличивают или уменьшают. Для взрослых: начальная доза — 13 капель, при стойком запоре — до 26 капель. Для детей старше 4 лет: начальная доза — 5–8 капель. Курс лечения — 7 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Диарея, абдоминальные боли, вздутие живота, обезвоживание, нарушения водно-электролитного баланса, слабость, судороги, снижение АД.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Возможно повышение чувствительности к сердечным гликозидам.

ГКС, диуретики увеличивают риск развития электролитных нарушений.

Антибиотики широкого спектра действия снижают послабляющий эффект.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* см. «Побочные действия»; кроме того, при хронической передозировке возможно развитие ишемии слизистой оболочки толстой кишки, вторичного гиперальдостеронизма, мочекаменной болезни, поражения почечных канальцев.

Лечение: промывание желудка, коррекция нарушений водно-электролитного баланса, назначение спазмолитических средств.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не следует принимать без врачебного контроля более 7 дней. Долгосрочный прием часто ведет к усилению закрепления кишечника. У детей следует применять только по согласованию с врачом.

Для больных сахарным диабетом: подходит для больных диабетом; содержит заменители сахара; 1 мл соответствует 0,03 ХЕ.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капли для приема внутрь 7,5 мг/мл.* По 10, 20 или 50 мл препарата помещают во флаконы из коричневого стекла с пробкой-капельницей и завинчиваемой крышкой белого цвета. Каждый флакон помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Ривароксабан (Rivaroxaban*)*

Синонимы

Ксарелто®: табл. п.п.о., табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 220

СМОФКАБИВЕН® ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ (SMOFKABIVEN-PERIPHERAL)

Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы] *54*

Фрезениус Каби (Россия)

эмульс. д/инф., конт. пластик. «Биофин» трехкамерн. 1904 мл, меш. ПЭ 1, кор. картон. 4
СМОФКабивен® периферический

СОСТАВ

Эмульсия для инфузий

каждый мешок содержит следующие объемы растворов, в зависимости от размера мешка (см. таблицу).

Объем мешка, мл	1206	1448	1904
Декстроза 13%, мл	380	456	600
Аминокислотный раствор, мл	656	788	1036
Жировая эмульсия, мл	170	204	268
Энергетическая ценность, ккал	800	1000	1300

Состав после смешивания 3 камер	Объем мешка, мл			в пересчете на 1000 мл
	1206	1448	1904	
Активные вещества:				
L-аланин, г	5,3	6,4	8,4	4,4
L-аргинин, г	4,6	5,5	7,2	3,8
Глицин, г	4,2	5,1	6,6	3,5
L-гистидин, г	1,1	1,3	1,8	0,93
L-изолейцин, г	1,9	2,3	3	1,6
L-лейцин, г	2,8	3,3	4,4	2,3
L-лизин (в виде лизина ацетата), г	2,5	3	4	2,1
L-метионин, г	1,6	1,9	2,6	1,3
L-фенилаланин, г	1,9	2,3	3,1	1,6
L-пролин, г	4,2	5,1	6,7	3,5
L-серин, г	2,5	3	3,9	2,1
Таурин, г	0,38	0,46	0,6	0,32
L-треонин, г	1,7	2	2,6	1,4
L-триптофан, г	0,76	0,91	1,2	0,63
L-тирозин, г	0,15	0,17	0,24	0,12
L-валин, г	2,4	2,9	3,7	2
Кальция хлорид (в виде кальция хлорида дигидрата), г	0,21	0,26	0,34	0,18
Натрия глицерофосфат (в виде натрия глицерофосфата гидрата), г	1,6	1,9	2,5	1,3
Магния сульфат (в виде магния сульфата гептагидрата), г	0,46	0,55	0,72	0,38

Состав после смешивания 3 камер	Объем мешка, мл			в пересчете на 1000 мл
	1206	1448	1904	
Калия хлорид, г	1,7	2	2,7	1,4
Натрия ацетат (в виде натрия ацетата тригидрата), г	1,3	1,6	2	1,1
Цинка сульфат (в виде цинка сульфата гептагидрата), г	0,005	0,006	0,008	0,004
Глюкоза (декстроза) (в виде декстрозы моногидрата), г	85	103	135	71
Соевых бобов масло очищенное, г	10,2	12,3	16,1	8,5
Триглицериды среднецепочные, г	10,2	12,3	16,1	8,5
Оливковое масло (рафинированное), г	8,5	10,1	13,4	7
Рыбий жир (обогащенный ω-3-жирными кислотами), г	5,1	6,1	8	4,2
Вспомогательные вещества:				
Глицерол, г	4,3	5,1	6,7	–
Фосфолипиды яичного желтка, г	2	2,4	3,2	–
Натрия олеат, г	0,051	0,061	0,080	–
Рацемическая смесь α-токоферолов, мг	27,7–38,3	33,3–45,9	43,7–60,3	–
Натрия гидроксид (регулятор pH)	q.s.	q.s.	q.s.	–
Кислота уксусная ледяная	q.s	q.s	q.s	–
Вода для инъекций, мл	1206	1448	1904	1000
что соответствует:				
Углеводы				
декстроза (безводная), г	85	103	135	71
Аминокислоты, г	38	46	60	32
азот, г	6,2	7,4	9,8	5,1
Жиры, г	34	41	54	28
Энергетическая ценность, ккал	800	1000	1300	700
Энергетическая ценность небелковая, ккал	700	800	1100	600
Электролиты:				
натрий, ммоль	30	36	48	25
калий, ммоль	23	28	36	19
магний, ммоль	3,8	4,6	6	3,2
кальций, ммоль	1,9	2,3	3	1,6
фосфат, ммоль	9,9	11,9	15,6	8,2
цинк, ммоль	0,03	0,03	0,05	0,02
сульфат, ммоль	3,8	4,6	6,1	3,2
хлорид, ммоль	27	32	42	22
ацетат, ммоль	79	96	125	66
Показатели:				
Осмоляльность, мосмоль/кг воды	около 950			
Теоретическая осмолярность, мосмоль/л	около 850			
pH после смешивания	около 5,6			

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор декстрозы 13%:* прозрачный, бесцветный или с желтоватым оттенком.

Раствор аминокислот: прозрачный, бесцветный или с желтоватым оттенком.

Жировая эмульсия: белая, однородная.

При смешивании содержимого трех камер — белая однородная эмульсия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Субстратное обеспечение обмена веществ, восполняющее дефицит белков, жиров и углеводов, восполняющее дефицит макро- и микроэлементов.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Фармакологические свойства препарата определяются его составом.

Жировая эмульсия

В состав препарата СМОФКабивен® периферический входит жировая эмульсия СМОФлипид (СМОФ/*SMOF* — аббревиатура, включающая первые буквы источников масел, входящих в состав препарата: *Soya oil* — соевое масло. *Medium chain triglycerides (MCT)* — среднецепочечные триглицериды, *Olive oil* — оливковое масло, *Fish oil* — рыбий жир), которая по размерам частиц и биологическим свойствам идентична эндогенным хиломикронам. Компоненты жировой эмульсии СМОФКабивен® периферический — соевое масло, среднецепочечные триглицериды, оливковое масло и рыбий жир — кроме различий в составе и энергетической плотности, обладают своими собственными фармакодинамическими свойствами.

В соевом масле содержится большое количество незаменимых жирных кислот. Оно более всего богато линолевой кислотой (приблизительно 55–60%), которая является ω-6-жирной кислотой. 8% состава соевого масла представлено α-линоленовой кислотой, являющейся ω-3-жирной кислотой. Жировая эмульсия, входящая в состав препарата СМОФКабивен® периферический, обеспечивает необходимое количество незаменимых жирных кислот.

Посредством среднецепочечных жирных кислот организм обеспечивается быстродоступной энергией благодаря их способности быстро окисляться. Оливковое масло поставляет энергию в форме мононенасыщенных жирных кислот, которые намного меньше подвержены окислению по сравнению с соответствующим количеством ПНЖК.

Рыбий жир характеризуется высоким содержанием эйкозапентаеновой (*EPA*) и докозагексаеновой (*DHA*) кислот. *DHA* является важным структурным компонентом клеточных мембран, а *EPA* является предшественником эйкозаноидов, таких как ПГ, тромбоксаны и ЛТ.

Аминокислоты и электролиты

Аминокислоты входят в состав белков обычной пищи и используются организмом для синтеза белков в тканях, а их излишек подвергается метаболизму по ряду биохимических путей. Исследования свидетельствуют о термогенном эффекте в/в введения аминокислот.

Декстроза

Глюкоза (декстроза) является незаменимым источником быстро высвобождающейся энергии, необходимой в т.ч. и для метаболизма аминокислот.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Жировая эмульсия*

Различные триглицериды в составе препарата СМОФлипид имеют разные показатели клиренса, но СМОФлипид в среднем (как смесь) элиминируется быстрее, чем длинноцепочечные триглицериды (*Long chain triglycerides — LCT*). Самый низкий показатель клиренса из всех компонентов СМОФлипид у оливкового масла (несколько ниже, чем у *LCT*), а наиболее высокий клиренс — у среднецепочечных триглицеридов (*MCT*). Рыбий жир в смеси *LCT* обладает таким же клиренсом, как чистые *LCT*.

Аминокислоты и электролиты

Фармакокинетические характеристики аминокислот и электролитов, вводимых в/в, такие же, как при их поступлении с пищей. Однако аминокислоты белков пищи сначала попадают в портальную вену печени и лишь затем в системный кровоток, в то время как аминокислоты, вводимые в вену, попадают непосредственно в системный кровоток.

Декстроза

Фармакокинетические характеристики глюкозы (декстрозы), вводи-

мой путем инфузии, такие же, как при ее поступлении с обычной пищей.

ПОКАЗАНИЯ. Парентеральное питание взрослых и детей с 2 лет, когда пероральное или энтеральное питание невозможно, недостаточно или противопоказано.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная гиперчувствительность к яичным или соевым белкам, рыбьему жиру или любому вспомогательному компоненту препарата;
- выраженная гиперлипидемия;
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженные нарушения свертывания крови;
- врожденные нарушения метаболизма аминокислот;
- тяжелая почечная недостаточность при отсутствии доступа к гемодиализу или гемофильтрации;
- острая фаза шока;
- неконтролируемая гипергликемия;
- патологически повышенная концентрация в плазме крови любого из входящих в состав препарата электролитов;
- общие противопоказания к инфузионной терапии: острый отек легких, гипергидратация, декомпенсированная сердечная недостаточность и гипотоническая дегидратация;
- гемафагоцитарный синдром/синдром активации макрофагов;
- нестабильные состояния (например посттравматическое состояние, некомпенсированный сахарный диабет, инфаркт миокарда в острой стадии, декомпенсированный метаболический ацидоз, септический шок и гиперосмолярная кома).

С осторожностью: нарушенный жировой обмен, что может наблюдаться у больных с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, панкреатитом, нарушенной функцией печени, гипотиреозом и сепсисом. При введении препарата СМОФКабивен® периферический больным с такими нарушениями обязательно необходим тщательный контроль концентрации триглицеридов в плазме и концентрации глюкозы в крови. Применение препарата у новорожденных и детей до 2 лет не рекомендовано из-за недостаточности клинического опыта.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Специальные исследования безопасности препарата СМОФКабивен® периферический в период беременности и кормления грудью не проводились. Перед назначением препарата СМОФКабивен® периферический беременным и кормящим женщинам врач должен оценить соотношение риск/польза.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в,* капельно.

СМОФКабивен® периферический выпускается в мешках трех размеров, предназначенных для больных с нормальной, умеренно повышенной или сниженной потребностью в питательных веществах. Для проведения полного парентерального питания может потребоваться добавление витаминов, электролитов и микроэлементов. Дозу следует подбирать индивидуально и при выборе объема мешка следует учитывать состояние больного, массу тела и потребность в питательных веществах. У больных с ожирением дозу следует устанавливать исходя из идеальной массы тела. Доза и скорость инфузии препарата должны определяться способностью пациента метаболизировать жир, азот и глюкозу, а также его потребностями в нутриентах и энергии.

Потребность в азоте для поддержания белкового состава организма зависит от состояния пациента (т. е. его нутритивного статуса и степени катаболического стресса).

Режим дозирования у взрослых

Для пациентов с нормальным нутритивным статусом или в состоянии легкого катаболического стресса по-

требность в азоте составляет 0,1–0,15 г/кг/сут (0,6–0,9 г/кг/сут аминокислот). Больные с умеренным и тяжелым катаболическим стрессом, с нарушением нутритивного статуса или без него нуждаются в 0,15–0,25 г/кг/сут азота (0,9–1,6 г/кг/сут аминокислот). В некоторых ситуациях (такие как у пациентов с ожогами или в состоянии тяжелого катаболизма) потребность в азоте может быть еще выше. Доза 20–40 мл/кг/сут препарата СМОФКабивен® периферический соответствует 0,1–0,2 г/кг/сут азота (0,6–1,3 г/кг/сут аминокислот) и 14–28 ккал/кг/сут энергии (11–22 ккал/кг/сут небелковой энергии). Данный диапазон доз покрывает потребности большинства пациентов.

Скорость инфузии

Максимальная скорость инфузии для декстрозы равняется 0,25 г/кг/ч, для аминокислот — 0,1 г/кг/ч, а для липидов — 0,15 г/кг/ч.

Максимальная скорость введения препарата СМОФКабивен® периферический не должна превышать 3 мл/кг/ч (это соответствует максимальной скорости инфузии декстрозы, аминокислот и липидов). Рекомендуемая длительность инфузии составляет 12–24 ч.

Максимальная суточная доза

Максимальная суточная доза варьирует в зависимости от клинического состояния пациента и может меняться с течением времени. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 40 мл/кг/сут и обеспечивает пациента азотом в количестве 0,2 г/кг/сут (соответствует 1,3 г/кг/сут аминокислот), декстрозой в количестве 2,8 г/кг/сут, жиром в количестве 1,1 г/кг/сут и энергией в количестве 28 ккал/кг/сут (что соответствует 22 ккал/кг/сут небелковой энергии).

Педиатрические пациенты

СМОФКабивен® периферический может применяться у детей с 2 лет. Доза определяется способностью пациента метаболизировать отдельные питательные вещества.

Инфузию детям (от 2 до 10 лет) следует начинать с низких доз (14–28 мл/кг/сут, дозу следует увеличивать по 10–15 мл/кг/сут, максимальная доза — 40 мл/кг/сут). Верхним пределом белковой нагрузки у детей считают 4 г/кг.

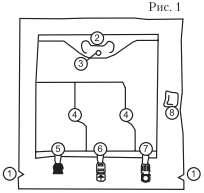
У детей старше 10 лет можно применять такие же дозы, как и у взрослых.

Длительность применения препарата СМОФКабивен® периферический обычно составляет от 5 до 7 дней, однако в зависимости от состояния пациента может быть продлена до 3–4 нед.

Рекомендации по подготовке контейнера «Биофин» к использованию

Схема контейнера «Биофин» (см. рис. 1).

Рис. 1



1 — надрез на внешнем пакете; 2 — держатель; 3 — отверстие для подвешивания пакета; 4 — разделяющая перегородка; 5 — слепой порт (не используется); 6 — порт для введения добавок; 7 — порт для инфузионной системы; 8 — поглотитель кислорода (во внешнем пакете).

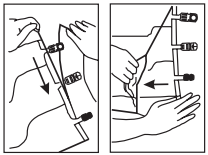
1. Удаление внешнего пакета (см. рис. 2, 3).

Положить контейнер на горизонтальную поверхность. Разорвать внешний пакет в месте надреза, потянув вдоль края (рис. 2).

Снять наружный пакет, выбросить вместе с поглотителем кислорода (рис 3.).

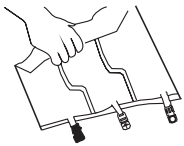
2. Смешивание (см. рис. 4–7).

Рис. 2 Рис. 3



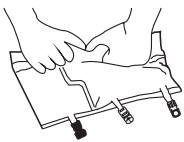
Положить трехкамерный пакет на горизонтальную поверхность. Сворачивать пакет от угла со стороны держателя по диагонали в направлении слепого порта (рис. 4).

Рис. 4



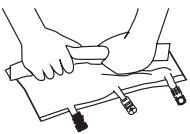
Затем, удерживая свернутую часть одной рукой и сохраняя постоянное давление внутри пакета, приложить усилие (надавить) другой рукой на мешок, пока вертикальные перегородки не раскроются (рис. 5).

Рис. 5



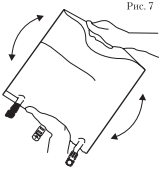
Вертикальные перегородки раскрываются благодаря создаваемому давлению содержимого пакета! Горизонтальную перегородку раскрывать не нужно — содержимое камер легко смешивается после раскрытия только вертикальных перегородок (рис. 6).

Рис. 6



Смешать содержимое камер, повернув пакет 2–3 раза (рис. 7). Примечание: перегородки могут быть открыты до извлечения из внешнего пакета, после чего внешний пакет можно удалить.

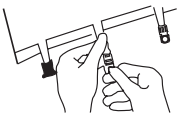
Рис. 7



3. Подключение инфузионной системы (см. рис. 8–11).

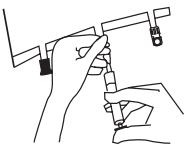
При необходимости введения добавок (с подтвержденной совместимостью, например специальные препараты витаминов, микроэлементов, Дипептивен) снять (отломить) колпачок со стрелкой от порта белого цвета непосредственно перед введением аддитивов (рис. 8).

Рис. 8



Придерживая основание порта для введения добавок, полностью ввести через центр мембраны иглу и ввести добавку с подтвержденной совместимостью (рис. 9). Перед введением другой добавки тщательно перемешать содержимое, перевернув мешок несколько раз.

Рис. 9

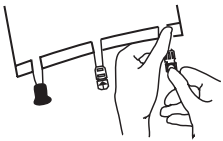


Подключение инфузионной системы: непосредственно перед введени-

С

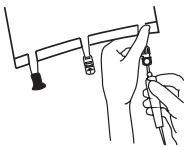
ем иглы снять колпачок с порта синего цвета (рис. 10).

Рис. 10



Удерживая мешок портом для инфузионной системы вверх, ввести иглу через мембрану, при необходимости поворачивая и проталкивая ее (рис.11). Использовать невентилируемую инфузионную систему или перекрыть доступ воздуха на вентилируемой системе. Примечание: внутренняя часть портов стерильна.

Рис. 11



4. Подвешивание на инфузионную стойку (см. рис. 12).
Повесить мешок на стойку с помощью отверстия на держателе (рис. 12).

Рис. 12

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты при правильном введении чрезвычайно редки. Возможны следующие нежелательные реакции.
Со стороны ССС: тахикардия, повышение или снижение АД.
Со стороны органов дыхания: одышка.
Со стороны ЖКТ: нарушение аппетита, тошнота, рвота.
Нарушения метаболизма: повышение активности печеночных ферментов в плазме.
Нарушения, связанные с местом введения препарата: местное повышение температуры, гиперемия.
Реакции гиперчувствительности: анафилактические и анафилактоидные реакции, кожная сыпь, крапивница, ощущение жара, озноб.
Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.
При появлении перечисленных побочных эффектов инфузия препарата СМОФКабивен® периферический должна быть прекращена, после чего при необходимости продолжена с более низкой скоростью.
Для предотвращения риска, связанного со слишком высокой скоростью инфузии, рекомендуется использование волюметрического инфузионного насоса.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Некоторые лекарственные препараты, такие как инсулин, могут взаимодействовать с липазной системой организма. Однако данный вид взаимодействия имеет ограниченное клиническое значение.
Гепарин в терапевтических дозах вызывает временное высвобождение липопротеинлипазы в кровоток. Это может приводить к повышенному липолизу в плазме, за которым следует снижение клиренса триглицеридов.
Соевое масло содержит витамин K_1. Однако его содержание в препарате СМОФКабивен® периферический настолько мало, что влияние на процесс свертывания крови у пациентов, получающих непрямые антикоагулянты, незначительно.
Совместимость
СМОФКабивен® периферический можно смешивать только с теми ЛС и питательными растворами, для которых подтверждена совместимость с ним (витамины, микроэлементы, препараты глутамина для парентерального введения, растворы электролитов), например:
1. Виталипид Н взрослый и Виталипид Н детский;

2. Солувит Н;
3. Аддамель Н;
4. Дипептивен.

Любое добавление к препарату должно производиться в асептических условиях. Раствор предназначен только для однократного применения. Остатки раствора после завершения инфузии должны быть уничтожены.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Синдром перегрузки жиром*

Нарушенная способность метаболизировать триглицериды может приводить к развитию синдрома перегрузки жиром, что может быть вызвано передозировкой липидов. Необходимо обращать внимание на возможные признаки метаболической перегрузки. Причины нарушенного метаболизма липидов могут быть генетическими (индивидуальные изменения метаболизма), кроме этого на жировой обмен могут влиять настоящее или предыдущие заболевания. Высокая гипертриглицеридемия и синдром перегрузки жиром могут развиться даже при рекомендованной скорости введения препарата, если внезапно изменяется клиническое состояние пациента (например нарушается функция почек или развиваются инфекционные осложнения).

Синдром перегрузки жиром характеризуется гиперлипидемией, лихорадкой, жировой инфильтрацией печени, гепатомегалией с желтухой или без нее, спленомегалией, анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нарушениями свертывания, гемолизом и ретикулоцитозом, нарушением лабораторных показателей функции печени и комой. Симптомы, как правило, обратимы и купируются при прекращении инфузии жировой эмульсии.

Введение больших количеств аминокислот

Как и в случае применения других растворов аминокислот, при превышении рекомендованной скорости инфузии препарата СМОФКабивен® периферический содержащиеся в нем аминокислоты могут приводить к нежелательным явлениям. Возможно развитие тошноты, рвоты, озноба и повышение потоотделения. Инфузия аминокислот также может вызвать повышение температуры тела. При нарушении почечной функции могут повышаться концентрации азотсодержащих метаболитов, таких как креатинин и мочевина.

Избыточное введение декстрозы

Если скорость инфузии декстрозы будет превышать порог ее клиренса, у пациента разовьется гипергликемия.

При развитии симптомов перегрузки жиром или аминокислотами инфузия препарата СМОФКабивен® периферический должна быть прекращена или ее скорость должна быть уменьшена. Специфический антидот при передозировке данных лекарственных веществ не существует. Неотложные мероприятия при передозировке липидов и аминокислот сводятся к мерам поддержания жизни с особым вниманием к ССС и дыхательной системе. Кроме того, необходимо проводить тщательный биохимический мониторинг и терапию специфических нарушений метаболизма.

При возникновении гипергликемии необходимо провести терапию в соответствии с клинической ситуацией посредством назначения инсулина короткого действия и/или коррекции скорости инфузии препарата СМОФКабивен® периферический. Кроме этого, передозировка может приводить к перегрузке жидкостью, дисбалансу электролитов и гиперосмолярному состоянию. В редких случаях, если данные симптомы приобретают тяжелый характер, должна быть рассмотрена возможность гемодиализа, гемофильтрации или гемодиафильтрации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Растворы СМОФКабивен® периферический имеют осмолярность 850 мосмоль/л и поэтому пригодны для в/в введения как в периферические, так и в центральные вены. Способность метаболи-

зировать жир индивидуальна у каждого больного, поэтому показатели липидного обмена пациентов должны рутинно мониторироваться. Обычно мониторинг сводится к ежедневному определению содержания триглицеридов. Концентрация триглицеридов в плазме во время инфузии не должна превышать 4 ммоль/л. Передозировка липидов может привести к синдрому перегрузки жиром.

Данный лекарственный препарат содержит соевое масло, рыбий жир и яичные фосфолипиды, которые в редких случаях могут вызвать аллергические реакции. Аллергия на сою и арахис может быть перекрестной. При возникновении любых признаков анафилактической реакции (такие как лихорадка, озноб, сыпь или одышка) инфузия препарата должна быть прекращена.

Для предотвращения риска, связанного со слишком высокой скоростью инфузии, рекомендуется использование волюметрического инфузионного насоса. Нарушения водно-электролитного баланса (например патологически высокие или низкие концентрации электролитов в плазме) должны быть корригированы до начала инфузии СМОФКабивен® периферический.

СМОФКабивен® периферический должен использоваться с осторожностью у пациентов со склонностью к задержке электролитов. У таких пациентов во время любой в/в инфузии необходим дополнительный контроль электролитов плазмы крови. При появлении любого патологического признака инфузия должна быть прекращена. Учитывая то, что при использовании центрального венозного доступа риск возникновения инфекции повышен, необходимо строго придерживаться асептики во время катетеризации центральной вены и манипуляций с катетером.

Необходимо проводить мониторинг концентраций глюкозы, электролитов, осмолярности плазмы, водного баланса, кислотно-основного состояния и активности печеночных ферментов не реже 1 раза в 3 дня.

При применении жировых эмульсий в течение длительного времени рекомендуется периодически выполнять общий анализ крови и коагулограмму.

У пациентов с почечной недостаточностью введение калия и фосфатов должно проводиться с осторожностью для предотвращения развития гиперкалиемии и гиперфосфатемии.

Дополнительные количества электролитов должны добавляться к препарату СМОФКабивен® периферический с учетом клинической ситуации, при этом нужно ежедневно определять их концентрации в плазме.

При наличии у пациента лактат-ацидоза, недостаточной доставки кислорода и повышенной осмолярности плазмы парентеральное питание должно проводиться с осторожностью.

Содержание жира в растворе СМОФКабивен® периферический может приводить к неправильным результатам некоторых лабораторных тестов (такие как определение уровня билирубина, ЛДГ, гемоглобина, степени насыщения гемоглобина кислородом), если образцы крови были получены до выведения жира из кровотока. У большинства пациентов кровь в сосудистом русле освобождается от содержания жира в течение 5–6 ч после прекращения его ведения.

В/в введение аминокислот сопровождается повышенной экскрецией микроэлементов, в частности цинка и меди, с мочой. Это должно быть учтено при добавлении микроэлементов к парентеральному питанию, особенно если оно будет проводиться продолжительное время. При этом необходимо учитывать количество цинка, входящего в состав СМОФКабивен® периферический.

У пациентов с нарушенным нутритивным статусом начало парентерального питания может приводить к некоторой задержке жидкости, которая в свою очередь может способствовать

развитию отека легких и хронической сердечной недостаточности, а также снижению концентрации калия, фосфора, магния и водорастворимых витаминов в плазме. Эти явления могут проявиться в течение 24–48 ч после начала парентерального питания. Их можно избежать, если начинать парентеральное питание постепенно, а также тщательно мониторировать и вовремя вносить поправки в количества вводимых электролитов, минералов, витаминов и жидкости.

СМОФКабивен® периферический не должен вводиться одновременно с кровью в одной системе из-за риска развития псевдоагглютинации.

Пациентам с гипергликемией может потребоваться назначение инсулина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат применяется для лечения пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Срок хранения после смешивания

После раскрытия фиксаторов химическая и физическая стабильность смешанного содержимого трех камер сохраняется в течение 36 ч при 25 °С. Для обеспечения микробиологической безопасности смесь следует использовать сразу после смешивания содержимого камер.

При невозможности использовать СМОФКабивен® периферический немедленно после смешивания камер срок хранения препарата не должен превышать 24 ч при температуре 2–8 °С.

Срок хранения после смешивания с добавками

После раскрытия фиксаторов и смешивания трех растворов к смеси можно добавлять совместимые добавки через входное отверстие.

Для обеспечения микробиологической безопасности смесь следует использовать сразу после введения добавок.

При невозможности использовать СМОФКабивен® периферический немедленно после смешивания с добавками срок хранения препарата не должен превышать 24 ч при температуре 2–8 °С.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Эмульсия для инфузий*. В трехкамерном пластиковом контейнере «Биофин», каждая камера которого содержит один из растворов: камера, содержащая раствор глюкозы 13% (656, 788 или 1036 мл соответственно); камера, содержащая аминокислотный раствор (380, 456 или 600 мл соответственно); камера, содержащая жировую эмульсию (170, 204 или 268 мл соответственно), 1206, 1448 или 1904 мл. Каждый контейнер (из полипропилена) вместе с антиокислителем в наружном пластиковом мешке (из ПЭ). 4 мешка в картонной коробке (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Для стационаров.

СМОФКАБИВЕН® ЦЕНТРАЛЬНЫЙ (SMOFKABIVEN-CENTRAL)

Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы] *54*

Фрезениус Каби (Россия)

СОСТАВ

Эмульсия для инфузий

каждый мешок содержит следующие объемы растворов, в зависимости от размера мешка (см. таблицу).

Объем мешка, мл	986	1477	1970	2463
Аминокислотный раствор, мл	500	750	1000	1250
Декстроза 42%, мл	298	446	595	744
Жировая эмульсия, мл	188	281	375	469
Энергетическая ценность, ккал	1100	1600	2200	2700

С

Состав после смешивания 3 камер	Объем мешка, мл				в пересчете на 1000 мл
	986	1477	1970	2463	
Активные компоненты:					
L-аланин, г	7	10,5	14	17,5	7,1
L-аргинин, г	6	9	12	15	6,1
Глицин, г	5,5	8,2	11	13,8	5,6
L-гистидин, г	1,5	2,2	3	3,7	1,5
L-изолейцин, г	2,5	3,8	5	6,2	2,5
L-лейцин, г	3,7	5,6	7,4	9,4	3,8
L-лизин (в виде лизина ацетата), г	3,3	5	6,6	8,4	3,4
L-метионин, г	2,2	3,2	4,3	5,4	2,2
L-фенилаланин, г	2,6	3,8	5,1	6,4	2,6
L-пролин, г	5,6	8,4	11,2	14	5,7
L-серин, г	3,2	4,9	6,5	8,1	3,3
Таурин, г	0,5	0,75	1	1,2	0,5
L-треонин, г	2,2	3,3	4,4	5,4	2,2
L-триптофан, г	1	1,5	2	2,5	1
L-тирозин, г	0,2	0,3	0,4	0,49	0,2
L-валин, г	3,1	4,6	6,2	7,6	3,1
Кальция хлорид (в виде кальция хлорида дигидрата), г	0,28	0,42	0,56	0,69	0,28
Натрия глицерофосфат (в виде натрия глицерофосфата гидрата), г	2,1	3,1	4,2	5,2	2,1
Магния сульфат (в виде магния сульфата гептагидрата), г	0,6	0,9	1,2	1,5	0,61
Калия хлорид, г	2,2	3,4	4,5	5,7	2,3
Натрия ацетат (в виде натрия ацетата тригидрата), г	1,7	2,6	3,4	4,2	1,7
Цинка сульфат (в виде цинка сульфата гептагидрата), г	0,0065	0,0097	0,013	0,016	0,0066
Глюкоза (декстроза) (в виде декстрозы моногидрата), г	125	187	250	313	127
Соевых бобов масло очищенное, г	11,3	16,9	22,5	28,1	11,4
Триглицериды среднецепочные, г	11,3	16,9	22,5	28,1	11,4
Оливковое масло (рафинированное), г	9,4	14,1	18,8	23,4	9,5
Рыбий жир, обогащенный ω-3-жирными кислотами, г	5,6	8,4	11,3	14	5,7
Вспомогательные компоненты:					
Глицерол, г	4,7	7	9,4	11,7	
Фосфолипиды яичного желтка, г	2,3	3,4	4,5	5,6	
Натрия олеат, г	0,06	0,08	0,11	0,14	
Рацемическая смесь α-токоферолов, мг	30,6–42,3	45,8–63,2	61,1–84,4	76,4–105,5	
Натрия гидроксид (регулятор pH)	q.s.	q.s	q.s	q.s	
Кислота хлористоводородная	q.s	q.s	q.s	q.s	
Кислота уксусная ледяная	q.s	q.s	q.s	q.s	
Вода для инъекций, мл	986	1477	1970	2463	1000
что соответствует:					
Углеводы					
декстроза (безводная), г	125	187	250	313	127
Аминокислоты, г	50	75	100	125	51
азот, г	8	12	16	20	8
Жиры, г	38	56	75	94	38

Состав после смешивания 3 камер	Объем мешка, мл				в пересчете на 1000 мл
	986	1477	1970	2463	
Энергетическая ценность, ккал	1100	1600	2200	2700	
Энергетическая ценность небелковая, ккал	900	1300	1800	2200	
Электролиты:					
натрий, ммоль	40	60	80	100	41
калий, ммоль	30	45	60	74	30
магний, ммоль	5	7,5	10	12	5,1
кальций, ммоль	2,5	3,8	5	6,2	2,5
фосфат, ммоль	0,04	0,06	0,08	0,1	0,04
цинк, ммоль	0,04	0,06	0,08	0,1	0,04
сульфат, ммоль	5	7,5	10	13	5,1
хлорид, ммоль	35	52	70	89	36
ацетат, ммоль	104	157	209	261	106
Показатели:					
Осмоляльность, мосмоль/кг воды	около 1800				
Теоретическая осмолярность, мосмоль/л	около 1500				
pH после смешивания	около 5,6				

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор декстрозы 42%:* прозрачный, бесцветный или с желтоватым оттенком.

Раствор аминокислот: прозрачный, бесцветный или с желтоватым оттенком.

Жировая эмульсия: белая, однородная.

При смешивании содержимого трех камер — белая однородная эмульсия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Субстратное обеспечение обмена веществ, восполняющее дефицит белков, жиров и углеводов, восполняющее дефицит макро- и микроэлементов.*

эмульс. д/инф., конт. пластик. «Биофин» трехкамерн. 1970 мл, меш. ПЭ 1, кор. картон. 4

СМОФКабивен® центральный

ФАРМАКОДИНАМИКА. Фармакологические свойства препарата определяются его составом.

Жировая эмульсия

В состав препарата СМОФКабивен® центральный входит жировая эмульсия СМОФлипид (СМОФ/*SMOF* — аббревиатура, включающая первые буквы источников масел, входящих в состав препарата: *Soya oil* — соевое масло, *Medium chain triglycerides (MCT)* — среднецепочечные триглицериды, *Olive oil* — оливковое масло. *Fish oil* — рыбий жир), которая по размерам частиц и биологическим свойствам идентична эндогенным хиломикронам. Компоненты жировой эмульсии СМОФКабивен® центральный — соевое масло, среднецепочечные триглицериды, оливковое масло и рыбий жир — кроме различий в составе и энергетической плотности, обладают своими собственными фармакодинамическими свойствами. В соевом масле содержится большое количество незаменимых жирных кислот. Оно более всего богато линолевой кислотой (приблизительно 55–60%), которая является ω-6-жирной кислотой. 8% состава соевого

масла представлено α-линоленовой кислотой, являющейся ω-3-жирной кислотой. Жировая эмульсия, входящая в состав препарата СМОФКабивен® центральный, обеспечивает необходимое количество незаменимых жирных кислот.

Посредством среднецепочечных жирных кислот организм обеспечивается быстродоступной энергией благодаря их способности быстро окисляться.

Оливковое масло поставляет энергию в форме мононенасыщенных жирных кислот, которые намного меньше подвержены окислению по сравнению с соответствующим количеством ПНЖК.

Рыбий жир характеризуется высоким содержанием эйкозапентаеновой (*EPA*) и докозагексаеновой (*DHA*) кислот. *DHA* является важным структурным компонентом клеточных мембран, а *EPA* является предшественником эйкозаноидов, таких как ПГ, тромбоксаны и ЛТ.

Аминокислоты и электролиты

Аминокислоты входят в состав белков обычной пищи и используются организмом для синтеза белков в тканях, а их излишек подвергается метаболизму по ряду биохимических путей. Исследования свидетельствуют о термогенном эффекте в/в введения аминокислот.

Декстроза

Глюкоза (декстроза) является незаменимым источником быстро высвобождающейся энергии, необходимой в т.ч. и для метаболизма аминокислот.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Жировая эмульсия*

Различные триглицериды в составе СМОФлипид имеют разные показатели клиренса, но СМОФлипид в среднем (как смесь) элиминируется быстрее, чем длинноцепочечные триглицериды (*Long chain triglycerides — LCT*). Самый низкий показатель клиренса из всех компонентов СМОФлипид у оливкового масла (несколько ниже, чем у *LCT*), а наиболее высокий клиренс — у среднецепочечных триглицеридов (*MCT*). Рыбий жир в смеси *LCT* обладает таким же клиренсом, как чистые *LCT*.

Аминокислоты и электролиты

Фармакокинетические характеристики аминокислот и электролитов, вводимых в/в, такие же, как при их поступлении с пищей. Однако аминокислоты белков пищи сначала попадают в портальную вену печени и лишь затем в системный кровоток, в то время как аминокислоты, вводимые в вену, попадают непосредственно в системный кровоток.

Декстроза

Фармакокинетические характеристики глюкозы (декстрозы), вводимой путем инфузии, такие же, как при ее поступлении с обычной пищей.

ПОКАЗАНИЯ. Парентеральное питание взрослых и детей с 2 лет, когда пероральное или энтеральное питание невозможно, недостаточно или противопоказано.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная гиперчувствительность к яичным или соевым белкам, рыбьему жиру или любому вспомогательному компоненту препарата;
- выраженная гиперлипидемия;
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженные нарушения свертывания крови;
- врожденные нарушения метаболизма аминокислот;
- тяжелая почечная недостаточность при отсутствии доступа к гемодиализу или гемофильтрации;
- острая фаза шока;
- неконтролируемая гипергликемия;
- патологически повышенная концентрация в плазме крови любого из входящих в состав препарата электролитов;
- общие противопоказания к инфузионной терапии: острый отек легких, гипергидратация, декомпенсиро-

ванная сердечная недостаточность и гипотоническая дегидратация;
- гемофагоцитарный синдром/синдром активации макрофагов;
- нестабильные состояния (например посттравматическое состояние, некомпенсированный сахарный диабет, инфаркт миокарда в острой стадии, декомпенсированный метаболическийацидоз, септический шок и гиперосмолярная кома).

С осторожностью: нарушенный жировой обмен, что может наблюдаться у больных с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, панкреатитом, нарушенной функцией печени, гипотиреозом и сепсисом. При введении препарата СМОФКабивен® центральный больным с такими нарушениями обязательно необходим тщательный контроль концентрации триглицеридов в плазме и концентрации глюкозы в крови.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Специальные исследования безопасности применения препарата СМОФКабивен® центральный в период беременности и кормления грудью не проводились. Перед назначением препарата СМОФКабивен® центральный беременным и кормящим женщинам врач должен оценить соотношение риск/польза.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в* (капельно), *только в центральные вены.*

СМОФКабивен® центральный выпускается в мешках четырех размеров, предназначенных для больных с нормальной, умеренно повышенной или сниженной потребностью в питательных веществах. Для проведения полного парентерального питания может потребоваться добавление витаминов, электролитов и микроэлементов. Дозу следует подбирать индивидуально и при выборе объема мешка следует учитывать состояние больного, массу тела и потребность в питательных веществах. У больных с ожирением дозу следует устанавливать, исходя из идеальной массы тела. Доза и скорость инфузии препарата должны определяться способностью пациента метаболизировать жир, азот и глюкозу, а также его потребностями в нутриентах и энергии.

Потребность в азоте для поддержания белкового состава организма зависит от состояния пациента (т.е. его нутритивного статуса и степени катаболического стресса).

Режим дозирования у взрослых

Для пациентов с нормальным нутритивным статусом или в состоянии легкого катаболического стресса потребность в азоте составляет 0,1–0,15 г/кг/сут (0,6–0,9 г/кг/сут аминокислот). Больные с умеренным и тяжелым катаболическим стрессом с нарушением нутритивного статуса или без него нуждаются в 0,15–0,25 г/кг/сут азота (0,9–1,6 г/кг/сут аминокислот). В некоторых ситуациях (такие как у пациентов с ожогами или в состоянии тяжелого катаболизма) потребность в азоте может быть еще выше.

Доза 13–31 мл/кг/сут препарата СМОФКабивен® центральный соответствует 0,1–0,25 г/кг/сут азота (0,6–1,6 г/кг/сут аминокислот) и 14–35 ккал/кг/сут энергии (12–27 ккал/кг/сут небелковой энергии). Данный диапазон доз покрывает потребности большинства пациентов.

Скорость инфузии

Максимальная скорость инфузии для декстрозы равняется 0,25 г/кг/ч, для аминокислот — 0,1 г/кг/ч, а для липидов — 0,15 г/кг/ч.

Максимальная скорость введения СМОФКабивен® центральный не должна превышать 2 мл/кг/ч (это соответствует максимальной скорости инфузии декстрозы, аминокислот и липидов). Рекомендуемая длительность инфузии составляет 12–24 ч.

Максимальная суточная доза

Максимальная суточная доза варьирует в зависимости от клинического

состояния пациента и может меняться с течением времени. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 35 мл/кг/сут и обеспечивает пациента азотом в количестве 0,28 г/кг/сут (соответствует 1,8 г/кг/сут аминокислот), декстрозой в количестве 4,5 г/кг/сут, жиром в количестве 1,33 г/кг/сут и энергией в количестве 39 ккал/кг/сут (что соответствует 31 ккал/кг/сут небелковой энергии).

Педиатрические пациенты

СМОФКабивен® центральный может применяться у детей с 2 лет.

Доза определяется способностью пациента метаболизировать отдельные питательные вещества.

Инфузию детям (от 2 до 10 лет) следует начинать с низких доз (14–28 мл/кг/сут, дозу следует увеличивать по 10–15 мл/кг/сут, максимальная доза — 40 мл/кг/сут). Верхним пределом белковой нагрузки у детей считают 4 г/кг.

У детей старше 10 лет можно применять такие же дозы, как и у взрослых.

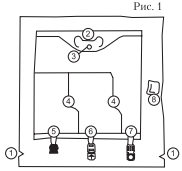
Длительность применения препарата СМОФКабивен® центральный обычно составляет от 5 до 7 дней, однако в зависимости от состояния пациента может быть продлена до 3–4 нед.

Применение препарата для новорожденных и детей до 2 лет не рекомендовано из-за недостаточности клинического опыта.

Рекомендации по подготовке контейнера «Биофин» к использованию

Схема контейнера «Биофин» (см. рис. 1).

Рис. 1



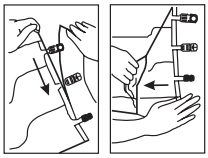
1 — надрез на внешнем пакете; 2 — держатель; 3 — отверстие для подвешивания пакета; 4 — разделяющая перегородка; 5 — слепой порт (не используется); 6 — порт для введения добавок; 7 — порт для инфузионной системы; 8 — поглотитель кислорода (во внешнем пакете).

1. Удаление внешнего пакета (см. рис. 2, 3).

Положить контейнер на горизонтальную поверхность. Разорвать внешний пакет в месте надреза, потянув вдоль края (рис. 2).

Снять наружный пакет, выбросить вместе с поглотителем кислорода (рис. 3).

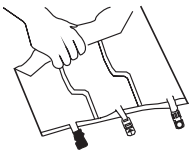
Рис. 2 Рис. 3



2. Смешивание (см. рис. 4–7).

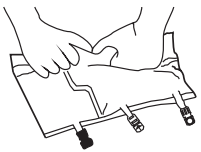
Положить трехкамерный пакет на горизонтальную поверхность. Сворачивать пакет от угла со стороны держателя по диагонали в направлении слепого порта (рис. 4).

Рис. 4



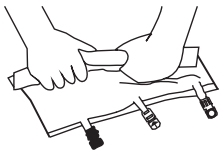
Затем, удерживая свернутую часть одной рукой и сохраняя постоянное давление внутри пакета, приложить усилие (надавить) другой рукой на мешок, пока вертикальные перегородки не раскроются (рис. 5).

Рис. 5



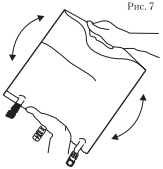
Вертикальные перегородки раскрываются благодаря создаваемому давлению содержимого пакета! Горизонтальную перегородку раскрывать не нужно — содержимое камер легко смешивается после раскрытия только вертикальных перегородок (рис. 6).

Рис. 6



Смешать содержимое камер, повернув пакет 2–3 раза (рис. 7). Примечание: перегородки могут быть открыты до извлечения из внешнего пакета, после чего внешний пакет можно удалить.

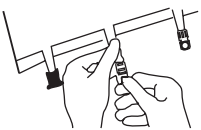
Рис. 7



3. Подключение инфузионной системы (см. рис. 8–11).

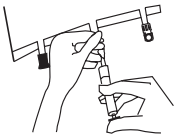
При необходимости введения добавок (с подтвержденной совместимостью, например специальные препараты витаминов, микроэлементов, Дипептивен) снять (отломить) колпачок со стрелкой от порта белого цвета непосредственно перед введением аддитивов (рис. 8).

Рис. 8



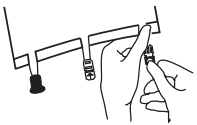
Придерживая основание порта для введения добавок, полностью ввести через центр мембраны иглу и ввести добавку с подтвержденной совместимостью (рис. 9). Перед введением другой добавки тщательно перемешать содержимое, перевернув мешок несколько раз.

Рис. 9



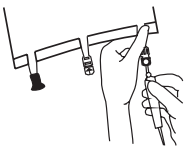
Подключение инфузионной системы: непосредственно перед введением иглы снять колпачок с порта синего цвета (рис. 10).

Рис. 10



Удерживая мешок портом для инфузионной системы вверх, ввести иглу через мембрану, при необходимости поворачивая и проталкивая ее (рис.11). Использовать невентилируемую инфузионную систему или перекрыть доступ воздуха на вентилируемой системе. Примечание: внутренняя часть портов стерильна.

Рис. 11



4. Подвешивание на инфузионную стойку (см. рис. 12).

Повесить мешок на стойку с помощью отверстия на держателе (рис. 12).

Рис. 12

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты при правильном введении чрезвычайно редки.

Возможны нежелательные реакции.

Со стороны ССС: тахикардия, повышение или снижение АД.

Со стороны органов дыхания: одышка.

Со стороны ЖКТ: нарушение аппетита, тошнота, рвота.

Нарушения метаболизма: повышение активности печеночных ферментов в плазме.

Нарушения, связанные с местом введения препарата: местное повышение температуры, гиперемия.

Реакции гиперчувствительности: анафилактические и анафилактоидные реакции, кожная сыпь, крапивница, ощущение жара, озноб.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.

При появлении перечисленных побочных эффектов инфузия препарата СМОФКабивен® центральный должна быть прекращена, после чего при необходимости продолжена с более низкой скоростью.

Для предотвращения риска, связанного со слишком высокой скоростью инфузии, рекомендуется использование волюметрического инфузионного насоса.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Некоторые лекарственные препараты, такие как инсулин, могут взаимодействовать с липазной системой организма. Однако данный вид взаимодействия имеет ограниченное клиническое значение.

Гепарин в терапевтических дозах вызывает временное высвобождение липопротеинлипазы в кровоток. Это может приводить к повышенному липолизу в плазме, за которым следует снижение клиренса триглицеридов.

Соевое масло содержит витамин K_1. Однако его содержание в препарате СМОФКабивен® центральный настолько мало, что его влияние на процесс свертывания крови у пациентов, получающих непрямые антикоагулянты, незначительно.

Совместимость

СМОФКабивен® центральный можно смешивать только с теми ЛС и питательными растворами, для которых подтверждена совместимость с ним (витамины, микроэлементы, препараты глутамина для парентерального введения, растворы электролитов), например:

1. Виталипид Н взрослый и Виталипид Н детский;
2. Солувит Н;
3. Аддамель Н;
4. Дипептивен.

Любое добавление к препарату должно производиться в асептических условиях. Раствор предназначен только для однократного применения. Остатки раствора после завершения инфузии должны быть уничтожены.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Синдром перегрузки жиром*

Нарушенная способность метаболизировать триглицериды может приводить к развитию синдрома перегрузки жиром, что может быть вызвано передозировкой липидов. Необходимо обращать внимание на возможные признаки метаболической перегрузки. Причины нарушенного метаболизма липидов могут быть генетическими (индивидуальные изменения метаболизма), кроме этого на жировой обмен могут влиять настоящее или предыдущие заболевания. Высокая гипертриглицеридемия и синдром перегрузки жиром могут развиться даже при рекомендованной скорости введения препарата, если внезапно изменяется клиническое состояние пациента (например нарушается функция почек или развиваются инфекционные осложнения). Синдром перегрузки жиром характеризуется гиперлипидемией, лихорадкой, жировой инфильтрацией печени, гепатомегалией с желтухой или без нее, спленомега-

лией, анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нарушениями свертывания крови, гемолизом и ретикулоцитозом, нарушением лабораторных показателей функции печени и комой. Симптомы, как правило, обратимы и купируются при прекращении инфузии жировой эмульсии.

Введение больших количеств аминокислот

Как и в случае применения других растворов аминокислот, при превышении рекомендованной скорости инфузии препарата СМОФКабивен® центральный содержащиеся в нем аминокислоты могут приводить к нежелательным явлениям. Возможно развитие тошноты, рвоты, озноба и повышение потоотделения. Инфузия аминокислот также может вызвать повышение температуры тела. При нарушении почечной функции могут повышаться концентрации азотсодержащих метаболитов, таких как креатинин и мочевина.

Избыточное введение декстрозы

Если скорость инфузии декстрозы будет превышать порог ее клиренса, у пациента разовьется гипергликемия.

При развитии симптомов перегрузки жиром или аминокислотами инфузия препарата СМОФКабивен® центральный должна быть прекращена или ее скорость должна быть уменьшена. Специфический антидот при передозировке данных лекарственных веществ не существует. Неотложные мероприятия при передозировке липидов и аминокислот сводятся к мерам поддержания жизни с особым вниманием к ССС и дыхательной системе. Кроме того, необходимо проводить тщательный биохимический мониторинг и терапию специфических нарушений метаболизма.

При возникновении гипергликемии необходимо провести терапию в соответствии с клинической ситуацией посредством назначения инсулина короткого действия и/или коррекции скорости инфузии препарата СМОФКабивен® центральный. Кроме этого, передозировка может приводить к перегрузке жидкостью, дисбалансу электролитов и гиперосмолярному состоянию. В редких случаях, если данные симптомы приобретают тяжелый характер, должна быть рассмотрена возможность гемодиализа, гемофильтрации или гемодиафильтрации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Растворы препарата СМОФКабивен® центральный имеют осмолярность 1500 мосмоль/л и поэтому не пригодны для в/в введения в периферические вены, как у взрослых, так и у детей, из-за опасности развития тромбофлебита.

Способность метаболизировать жир индивидуальна у каждого больного, поэтому показатели липидного обмена пациентов должны рутинно мониторироваться. Обычно мониторинг сводится к ежедневному определению содержания триглицеридов. Концентрация триглицеридов в плазме во время инфузии не должна превышать 4 ммоль/л. Передозировка липидов может привести к синдрому перегрузки жиром.

Данный лекарственный препарат содержит соевое масло, рыбий жир и яичные фосфолипиды, которые в редких случаях могут вызвать аллергические реакции. Аллергия на сою и арахис может быть перекрестной. При возникновении любых признаков анафилактической реакции (такие как лихорадка, озноб, сыпь или одышка) инфузия препарата должна быть прекращена.

Для предотвращения риска, связанного со слишком высокой скоростью инфузии, рекомендуется использование волюметрического инфузионного насоса. Нарушения водно-электролитного баланса (например патологически высокие или низкие концен-

трации электролитов в плазме) должны быть корригированы до начала инфузии препарата СМОФКабивен® центральный.

СМОФКабивен® центральный должен использоваться с осторожностью у пациентов со склонностью к задержке электролитов. У таких пациентов во время любой в/в инфузии необходим дополнительный контроль электролитов плазмы крови. При появлении любого патологического признака инфузия должна быть прекращена.

Учитывая то, что при использовании центрального венозного доступа риск возникновения инфекции повышен, необходимо строго придерживаться асептики во время катетеризации центральной вены и манипуляций с катетером.

Необходимо проводить мониторинг концентраций глюкозы, электролитов, осмолярности плазмы, водного баланса, кислотно-основного состояния и активности печеночных ферментов не реже 1 раза в 3 дня.

При применении жировых эмульсий в течение длительного времени рекомендуется периодически выполнять общий анализ крови и коагулограмму.

У пациентов с почечной недостаточностью введение калия и фосфатов должно проводиться с осторожностью для предотвращения развития гиперкалиемии и гиперфосфатемии.

Дополнительные количества электролитов должны добавляться к препарату СМОФКабивен® центральный с учетом клинической ситуации, при этом нужно ежедневно определять их концентрации в плазме.

При наличии у пациента лактат-ацидоза, недостаточной доставке кислорода и повышенной осмолярности плазмы парентеральное питание должно проводиться с осторожностью.

Содержание жира в растворе СМОФКабивен® центральный может приводить к неправильным результатам некоторых лабораторных тестов (такие как определение уровня билирубина, ЛДГ, гемоглобина, степени насыщения гемоглобина кислородом), если образцы крови были получены до выведения жира из кровотока. У большинства пациентов кровь в сосудистом русле освобождается от содержания жира в течение 5–6 ч после прекращения его ведения.

В/в введение аминокислот сопровождается повышенной экскрецией микроэлементов, в частности цинка и меди, с мочой. Это должно быть учтено при добавлении микроэлементов к парентеральному питанию, особенно если оно будет проводиться продолжительное время. При этом необходимо учитывать количество цинка, входящего в состав препарата СМОФКабивен® центральный.

У пациентов с нарушенным нутритивным статусом начало парентерального питания может приводить к некоторой задержке жидкости, которая в свою очередь может способствовать развитию отека легких и хронической сердечной недостаточности, а также снижению концентрации калия, фосфора, магния и водорастворимых витаминов в плазме. Эти явления могут проявиться в течение 24–48 ч после начала парентерального питания. Их можно избежать, если начинать парентеральное питание постепенно, а также тщательно мониторировать и вовремя вносить поправки в количества вводимых электролитов, минералов, витаминов и жидкости.

СМОФКабивен® центральный не должен вводиться одновременно с кровью в одной системе из-за риска развития псевдоагглютинации.

Пациентам с гипергликемией может потребоваться назначение инсулина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат применяется для лечения пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Срок хранения после смешивания

После раскрытия фиксаторов химическая и физическая стабильность смешанного содержимого трех камер сохраняется в течение 36 ч при 25 °С. Для обеспечения микробиологической безопасности смесь следует использовать сразу после смешивания содержимого камер.

При невозможности использовать СМОФКабивен® центральный немедленно после смешивания камер срок хранения препарата не должен превышать 24 ч при температуре 2–8 °С.

Срок хранения после смешивания с добавками

После раскрытия фиксаторов и смешивания трех растворов к смеси можно добавлять совместимые добавки через входное отверстие.

Для обеспечения микробиологической безопасности смесь следует использовать сразу после введения добавок.

При невозможности использовать СМОФКабивен® центральный немедленно после смешивания с добавками срок хранения препарата не должен превышать 24 ч при температуре 2–8 °С.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Эмульсия для инфузий.* В трехкамерном пластиковом контейнере «Биофин», каждая камера которого содержит один из растворов: камера, содержащая раствор декстрозы 42% (298, 446, 595 или 744 мл соответственно), камера, содержащая аминокислотный раствор (500, 750, 1000 или 1250 мл соответственно), камера, содержащая жировую эмульсию (188, 281, 375 или 469 мл соответственно), 986, 1477, 1970, 2463 мл. Каждый контейнер (из полипропилена) вместе с антиокислителем в наружном пластиковом мешке (из ПЭ). 3 (контейнер 2463 мл) или 4 мешка (контейнеры по 986, 1477 или 1970 мл) в картонной коробке (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Для стационаров.

СУМАМЕД® (SUMAMED®)

СУМАМЕД® ФОРТЕ (SUMAMED® FORTE)

Азитромицин*. 48

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

табл. п.п.о. 500 мг, бл. 3, кор. 1
капс. 250 мг, бл. 6, кор. 1
Сумамед®

✎ *Общее описание*

СОСТАВ

Сумамед®

Капсулы . . . . . 1 капс.

активное вещество:

азитромицина дигидрат 262,05 мг (эквивалентно 250 мг азитромицина)

вспомогательные вещества: МКЦ — 43,95 мг; натрия лаурил-

сульфат — 1,4 мг; магния стеарат — 12,6 мг

твердая желатиновая капсула — 75 мг: желатин — q.s., титана диоксид (Е171) — q.s., индигокармин — q.s.

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

активное вещество:

азитромицина дигидрат 131,027 мг 524,109 мг

(эквивалентно 125 и 500 мг азитромицина соответственно)

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный — 29,873/93,891 мг; гипромеллоза — 1,5/6 мг; крахмал кукурузный — 12/48 мг; крахмал прежелатинизированный — 12 мг/40 мг; МКЦ — 10/33,6 мг; натрия лаурилсульфат — 0,6/2,4 мг; магния стеарат — 3/12 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 3,4/13,6 мг; краситель индигокармин (Е132) — 0,1/0,4 мг; титана диоксид (Е171) — 0,56/2,24 мг; полисорбат 80 — 0,14/0,56 мг; тальк — 2,8/11,2 мг

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь . . . . . 1 г

активное вещество:

азитромицина дигидрат . . . . . 25,047 мг

(эквивалентно 23,895 мг азитромицина)

вспомогательные вещества: сахароза — 922,253 мг; натрия фосфат — 20 мг; гипролоза — 1,6 мг; камедь ксантановая — 1,6 мг; ароматизатор вишневый — 4,5 мг; ароматизатор банановый — 7,5 мг; ароматизатор ванильный — 10,5 мг; кремния диоксид коллоидный — 7 мг

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий . . . . . 1 фл.

активное вещество:

азитромицина дигидрат . . 524,1 мг

(эквивалентно 500 мг азитромицина)

вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат — 420,56 мг; натрия гидроксид — 188 мг; натрия гидроксид — q.s.

Сумамед® форте

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь . . . . . 1 г

активное вещество:

азитромицина дигидрат 50,094 мг

(эквивалентно 47,79 мг азитромицина)

вспомогательные вещества: сахароза — 902,206 мг; натрия фосфат — 20 мг; гипролоза — 1,6 мг; ксантановая камедь — 1,6 мг; ароматизатор вишневый — 4,5 мг; ароматизатор банановый — 7,5 мг; ароматизатор ванильный — 10,5 мг; кремния диоксид коллоидный — 7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Сумамед®

Капсулы: твердые, желатиновые, размером №1. Цвет корпуса — голубой, крышечки — синий. Содержимое капсулы: порошок или уплотненная масса от белого до светло-желтого цвета, распадающаяся при нажатии.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: голубого цвета, круглые (125 мг) или овальные (500 мг), двояковыпуклые с гравировкой «PLIVA» — на одной стороне и «125» или «500» — на другой. Вид в изломе — от белого до почти белого цвета.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь: гранулированный порошок от белого до светло-желтого цвета с характерным запахом вишни и банана. После растворения в воде — однородная суспензия от белого до светло-желтого

пор. д/сусп. для приема внутрь 200 мг/5 мл, фл. 16,74 г [с доз. ложкой, доз. шпр.], пач. картон. 1

Сумамед® форте

цвета с характерным запахом вишни и банана.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий: лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

Сумамед® форте

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь: гранулированный порошок от белого до светло-желтого цвета с характерным запахом вишни и банана. После растворения в воде — однородная суспензия от белого до светло-желтого цвета с характерным запахом вишни и банана.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антибактериальное широкого спектра.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Азитромицин — бактериостатический антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов-азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных, анаэробных, внутриклеточных и других микроорганизмов.

Чувствительные микроорганизмы: аэробные грамположительные микроорганизмы — *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные штаммы), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллиночувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes*; аэробные грамотрицательные микроорганизмы — *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Neisseria gonorrhoeae*; анаэробные микроорганизмы — *Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyriomonas spp.*; другие микроорганизмы — *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Borrelia burgdorferi.*

Микроорганизмы с приобретаемой резистентностью к азитромицину: аэробные грамположительные микроорганизмы — *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинорезистентные штаммы и штаммы со средней чувствительностью к пенициллину).

Микроорганизмы с природной резистентностью: аэробные грамположительные микроорганизмы — *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (метициллинорезистентные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллинорезистентные штаммы), анаэробные микроорганизмы — *Bacteroides fragilis.*

Описаны случаи перекрестной резистентности между *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus* (метициллинорезистентные штаммы) к эритромицину, азитроми-

цину, другим макролидам и линкозамидам.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (минимальная ингибирующая концентрация – МИК)

Микроорганизмы	МИК, мг/л*	
	Чувствительные	Устойчивые
Staphylococcus	≤1	>2
Streptococcus A, B, C, G	≤0,25	>0,5
Streptococcus pneumoniae	≤0,25	>0,5
Haemophilus influenzae	≤0,12	>4
Moraxella catarrhalis	≤0,5	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,25	>0,5

* Азитромицин не применялся для лечения инфекционных заболеваний, вызванных *Salmonella typhi* (МИК ≤16 мг/л) и *Shigella spp*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь азитромицин хорошо всасывается и быстро распределяется в организме. После однократного приема внутрь 500 мг биодоступность – 37% (эффект первого прохождения), C_{max} (0,4 мг/мл) в плазме крови создается через 2–3 ч, кажущийся V_d – 31,1 л/кг. Связывание с белками плазмы крови обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7–50%. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Транспортируется фагоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Легко проходит через гистогематические барьеры и поступает в ткани. Концентрация в тканях и клетках в 50 раз выше, чем в плазме крови, а в очаге инфекции – на 24–34% больше, чем в здоровых тканях.

У азитромицина длительный $T_{1/2}$ – 35–50 ч. $T_{1/2}$ из тканей значительно больше. Терапевтическая концентрация азитромицина сохраняется до 5–7 дней после приема последней дозы. Азитромицин выводится в основном в неизмененном виде – 50% через кишечник, 6% почками. В печени деметилируется, теряя активность.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <10 мл/мин) $T_{1/2}$ азитромицина увеличивается на 33%.

Фармакокинетика азитромицина у здоровых добровольцев после однократной в/в инфузии продолжительностью более 2 ч в дозе 1000–4000 мг (концентрация раствора – 1 мг/мл) имеет линейную зависимость и пропорциональна вводимой дозе. $T_{1/2}$ препарата составляет 65–72 ч. Высокий уровень наблюдаемого V_d (33,3 л/кг) и клиренса плазмы (10,2 мл/мин/кг) позволяет предположить, что длительный $T_{1/2}$ препарата является следствием накопления антибиотика в тканях с последующим медленным его высвобождением.

У здоровых добровольцев при в/в инфузии азитромицина в дозе 500 мг (концентрация раствора – 1 мг/мл) в течение 3 ч C_{max} препарата в сыворотке крови составляла 1,14 мкг/мл. Минимальный уровень в сыворотке крови (0,18 мкг/мл) отмечался на протяжении 24 ч и AUC составила 8,03 мкг·ч/мл. Схожие фармакокинетические значения были получены и у пациентов с внебольничной пневмонией, которым назначались в/в инфузии (3-часовые) на протяжении от 2 до 5 дней.

После ежедневного введения азитромицина в дозе 500 мг (продолжительность инфузии – 1 ч) в течение 5 дней в среднем 14% от дозы выводится с мочой на протяжении 24-часового интервала дозирования.

ПОКАЗАНИЯ. Сумамед®

Капсулы, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов (фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит);
- инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями);
- инфекции кожи и мягких тканей (акне вульгарис средней степени тяжести, рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- начальная стадия болезни Лайма (боррелиоз) — мигрирующая эритема (*erythema migrans*);
- инфекции мочеполовых путей, вызванные *Chlamidia trachomatis* (уретрит, цервицит) (капсулы, таблетки, покрытые пленочной оболочкой).

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

- внебольничная пневмония тяжелого течения, вызванная *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза тяжелого течения (эндометрит и сальпингит), вызванные *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae* и *Mycoplasma hominis*.

Сумамед® форте

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов (фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит);
- инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями);
- инфекции кожи и мягких тканей (акне вульгарис средней степени тяжести, рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- начальная стадия болезни Лайма (боррелиоз) — мигрирующая эритема (*erythema mygrans*);
- инфекции мочеполовых путей, вызванные *Chlamidia trachomatis* (уретрит, цервицит).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Сумамед®

Капсулы, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

- повышенная чувствительность к азитромицину, другим макролидам или другим компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);
- тяжелое нарушение функции почек (Cl креатинина <40 мл/мин);
- детский возраст до 12 лет при массе тела до 45 кг;
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

С осторожностью: беременность; миастения; умеренные нарушения функции печени; умеренные нарушения функции почек (Cl креатинина >40 мл/мин); при аритмиях, наличии проаритмогенных факторов у пациентов с удлинением интервала QT или факторами риска удлинения интервала QT (получающие терапию антиаритмическими средствами классов IA, III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардии или тяжелой сердеч-

ной недостаточности); одновременное применение терфенадина, варфарина, дигоксина.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- повышенная чувствительность к азитромицину, другим макролидам или другим компонентам препарата;
- нарушение функции печени тяжелой степени;
- тяжелое нарушение функции почек (Cl креатинина <40 мл/мин);
- детский возраст до 12 лет при массе тела менее 45 кг (для таблеток 500 мг);
- детский возраст до 3 лет (для таблеток 125 мг);
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

С осторожностью: миастения; умеренные нарушения функции печени; умеренные нарушения функции почек (Cl креатинина >40 мл/мин); при аритмиях, наличии проаритмогенных факторов у пациентов с удлинением интервала QT или факторами риска удлинения интервала QT (получающие терапию антиаритмическими средствами классов IA, III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардии или тяжелой сердечной недостаточности); одновременное применение терфенадина, варфарина, дигоксина.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

- гиперчувствительность к антибиотикам группы макролидов;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- детский возраст до 6 мес;
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

С осторожностью: беременность; миастения; умеренные нарушения функции печени; умеренные нарушения функции почек (Cl креатинина >40 мл/мин); у пациентов с удлинением интервала QT, получающих терапию антиаритмическими средствами классов IA, III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардии, аритмии или тяжелой сердечной недостаточности; одновременное применение терфенадина, варфарина, дигоксина, сахарный диабет.

Сумамед® форте

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

- повышенная чувствительность к азитромицину, другим макролидам или другим компонентам препарата;
- нарушение функции печени тяжелой степени (нет данных по эффективности и безопасности);
- нарушение функции почек (Cl креатинина <40 мл/мин) (нет данных по эффективности и безопасности);
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 6 мес;
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

С осторожностью: беременность; миастения; умеренные нарушения функции печени; умеренные нарушения функции почек (Cl креатинина >40 мл/мин); у пациентов с удлинением интервала QT, получающих терапию антиаритмическими средствами классов IA, III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардии, аритмии или тяжелой сердечной недостаточности; одновременное применение терфенадина, варфарина, дигоксина, сахарный диабет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Азитромицин применяется при беременности в случае, когда соотношение пользы для матери превосходит возможный риск для плода. Во время

лечения препаратом грудное вскармливание следует приостановить.

ВОЗ рекомендует азитромицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Сумамед®

Капсулы

Внутрь, 1 раз в сутки, по крайней мере за 1 ч до или через 2 ч после еды. Препарат в данной лекарственной форме назначают взрослым (включая пожилых людей) и детям старше 12 лет с массой тела свыше 45 кг.

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, лор-органов, кожи и мягких тканей: по 500 мг (2 капс.) 1 раз в день в течение 3 дней; курсовая доза — 1,5 г.

При мигрирующей эритеме: назначают 1 раз в сутки в течение 5 дней. В 1-й день — 1 г (4 капс.), затем со 2-го по 5-й день — по 500 мг (2 капс.); курсовая доза — 3 г.

При инфекциях мочеполовых путей, вызванных Chlamidia trachomatis (уретрит, цервицит): неосложненный уретрит/цервицит — 1 г (4 капс.) однократно.

Пациентам с нарушениями функции почек: для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (Cl креатинина >40 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Внутрь, не разжевывая, по крайней мере за 1 ч до или через 2 ч после еды, 1 раз в сутки.

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела более 45 кг

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, лор-органов, кожи и мягких тканей: по 1 табл. (500 мг) 1 раз в сутки в течение 3 дней; курсовая доза — 1,5 г.

При акне вульгарис средней степени тяжести: по 1 табл. (500 мг) 1 раз в сутки в течение 3 дней, затем по 1 табл. (500 мг) 1 раз в неделю в течение 9 нед; курсовая доза — 6 г. Первую еженедельную таблетку следует принять через 7 дней после приема первой ежедневной таблетки (8-й день от начала лечения), последующие 8 еженедельных таблеток — с интервалом в 7 дней.

При болезни Лайма (начальная стадия боррелиоза) — мигрирующей эритеме (erythema migrans): 1 раз в сутки в течение 5 дней. В 1-й день — 1 г (2 табл. по 500 мг), затем со 2-го по 5-й день — по 1 табл. (500 мг); курсовая доза — 3 г).

При инфекциях мочеполовых путей, вызванных Chlamidia trachomatis (уретрит, цервицит): неосложненный уретрит/цервицит — 1 г (2 табл. по 500 мг) однократно.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет с массой тела менее 45 кг

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, лор-органов, кожи и мягких тканей: препарат назначают из расчета 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней; курсовая доза — 30 мг/кг. Для удобства дозирования рекомендуется воспользоваться приведенной ниже таблицей.

Расчет дозы препарата Сумамед® для детей с массой тела менее 45 кг

Масса тела, кг	Доза азитромицина в таблетках 125 мг
18–30	2 табл. (250 мг азитромицина)
31–44	3 табл. (375 мг азитромицина)
не менее 45	Применяют дозы, рекомендованные для взрослых

У детей младше 3 лет рекомендуется применение препарата Сумамед®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг/5 мл.

При фарингите/тонзиллите, вызванных *Streptococcus pyogenes*, препарат Сумамед® применяют в дозе 20

мг/кг/сут в течение 3 дней; курсовая доза 60 мг/кг.

Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

При болезни Лайма (начальная стадия боррелиоза) — мигрирующей эритеме (erythema migrans): по 20 мг/кг 1 раз в сутки в 1-й день, затем из расчета 10 мг/кг 1 раз в сутки со 2-го по 5-й день. Для удобства применения у детей курсовой дозы 60 мг/кг рекомендуется прием препарата Сумамед®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг/5 мл.

При нарушении функции почек: у пациентов с умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина >40 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

При нарушении функции печени: при умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Внутрь, 1 раз в сутки, за 1 ч до или через 2 ч после еды. После приема препарата Сумамед® ребенку необходимо обязательно предложить выпить несколько глотков воды, чтобы он смог проглотить остатки суспензии.

Перед каждым приемом препарата содержимое флакона тщательно взбалтывают до получения однородной суспензии. Если необходимый объем суспензии не был отобран из флакона в течение 20 мин после взбалтывания, суспензию следует взболтать снова, отобрать необходимый объем и дать ребенку.

Необходимую дозу отмеряют с помощью шприца для дозирования с ценой деления 1 мл и номинальной вместимостью суспензии 5 мл (200 мг азитромицина) или мерной ложки с номинальной вместимостью суспензии 2,5 мл (100 мг азитромицина) или 5 мл (200 мг азитромицина), вложенных в картонную упаковку вместе с флаконом.

После использования шприц (предварительно разобрав его) и мерную ложку промывают проточной водой, сушат и хранят в сухом месте до следующего приема препарата Сумамед®.

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, лор-органов, кожи и мягких тканей: препарат назначают из расчета 10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней; курсовая доза — 30 мг/кг. Для точного дозирования препарата Сумамед® в соответствии с массой тела ребенка следует использовать приведенную ниже таблицу.

Масса тела, кг	Объем суспензии на 1 прием
5	2,5 мл (50 мг азитромицина)
6	3 мл (60 мг азитромицина)
7	3,5 мл (70 мг азитромицина)
8	4 мл (80 мг азитромицина)
9	4,5 мл (90 мг азитромицина)
10	5 мл (100 мг азитромицина)

При фарингите/тонзиллите, вызванных *Streptococcus pyogenes,* препарат Сумамед® применяют в дозе 20 мг/кг/сут в течение 3 дней; курсовая доза 60 мг/кг.

Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

При болезни Лайма (начальная стадия боррелиоза) — мигрирующей эритеме (erythema migrans): в 1-й день в дозе 20 мг/кг/сут, затем со 2-го по 5-й день в дозе 10 мг/кг/сут; курсовая доза 60 мг/кг.

Пациенты с нарушениями функции почек: при нарушении функции почек (Cl креатинина >40 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени: при умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Приготовление и хранение суспензии

К содержимому флакона, предназначенного для приготовления 20 мл суспензии (номинальный объем), с

помощью шприца для дозирования добавляют 12 мл воды. Взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 25 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 25 °С не более 5 дней.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

В/в капельно, в течение 3 ч — при концентрации 1 мг/мл, в течение 1 ч — при концентрации 2 мг/мл. Следует избегать введения более высоких концентраций из-за опасности возникновения реакций в месте введения.

Сумамед® нельзя вводить в/в струйно или в/м.

Внебольничная пневмония: 500 мг 1 раз в сутки в течение не менее 2 дней. В случае необходимости по решению лечащего врача курс может быть продлен, но не должен составлять более 5 дней. После окончания в/в введения рекомендуется назначение азитромицина внутрь в суточной дозе 500 мг до полного завершения 7–10-дневного общего курса лечения.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза: 500 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней. Курс лечения — не более 5 дней. После окончания в/в введения рекомендуется назначение азитромицина внутрь в дозе 250 мг до полного завершения 7-дневного общего курса лечения.

Сроки перехода от в/в введения препарата Сумамед® к приему внутрь определяются врачом в соответствии с данными клинического обследования.

Пациенты с нарушениями функции почек: коррекция дозы не требуется.

Приготовление раствора для инфузий

Раствор для инфузии готовится в 2 этапа.

1-й этап — приготовление восстановленного раствора. Во флакон, содержащий 500 мг препарата, добавляют 4,8 мл стерильной воды для инъекций и тщательно встряхивают до полного растворения порошка. В 1 мл полученного раствора содержится 100 мг азитромицина. Восстановленный раствор следует немедленно использовать для дальнейшего разведения. Восстановленный раствор проверяют на отсутствие видимых нерастворенных частиц, в противном случае раствор не должен использоваться.

2-й этап — разведение восстановленного раствора (100 мг/мл). Проводится непосредственно перед введением в соответствии с ниже представленной таблицей.

Концентрация азитромицина в инфузионном растворе, мг/мл	Количество раствора для разведения, мл
1	500
2	250

Восстановленный раствор вносят во флакон с растворителем (0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, раствор Рингера) до получения конечной концентрации азитромицина 1–2 мг/мл в инфузионном растворе.

Приготовленный раствор проверяют на отсутствие видимых нерастворенных частиц, в противном случае раствор не должен использоваться.

Приготовленный разведенный раствор следует использовать немедленно.

Сумамед® форте

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Внутрь, 1 раз в сутки, за 1 ч до или через 2 ч после еды. После приема препарата Сумамед® форте ребенку необходимо обязательно предложить выпить несколько глотков воды, чтобы он смог проглотить остатки суспензии.

Перед каждым приемом препарата содержимое флакона тщательно

взбалтывают до получения однородной суспензии. Если необходимый объем суспензии не был отобран из флакона в течение 20 мин после взбалтывания, суспензию следует взболтать снова, отобрать необходимый объем и дать ребенку.

Необходимую дозу отмеряют с помощью шприца для дозирования с ценой деления 1 мл и номинальной вместимостью суспензии 5 мл (200 мг азитромицина) или мерной ложки с номинальной вместимостью суспензии 2,5 мл (100 мг азитромицина) или 5 мл (200 мг азитромицина), вложенных в картонную упаковку вместе с флаконом.

После использования шприц (предварительно разобрав его) и мерную ложку промывают проточной водой, сушат и хранят в сухом месте до следующего приема препарата Сумамед® форте.

При инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей: препарат назначают из расчета 10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней; курсовая доза — 30 мг/кг. Для точного дозирования препарата Сумамед® форте в соответствии с массой тела ребенка следует использовать приведенную ниже таблицу.

Масса тела, кг	Объем суспензии на 1 прием
10–14	2,5 мл суспензии (100 мг азитромицина)
15–24	5 мл суспензии (200 мг азитромицина)
25–34	7,5 мл суспензии (300 мг азитромицина)
35–44	10 мл суспензии (400 мг азитромицина)
не менее 45	12,5 мл суспензии (500 мг азитромицина) (соответствует дозе для взрослых пациентов)

При фарингите/тонзиллите, вызванных *Streptococcus pyogenes*, препарат Сумамед® форте применяют в дозе 20 мг/кг/сут в течение 3 дней; курсовая доза 60 мг/кг.

Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Детям с массой тела до 10 кг следует принимать препарат Сумамед®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг/5 мл.

При болезни Лайма (начальная стадия боррелиоза) — мигрирующей эритеме (erythema migrans): в 1-й день в дозе 20 мг/кг/сут, затем со 2-го по 5-й день в дозе 10 мг/кг/сут; курсовая доза 60 мг/кг.

Пациенты с нарушениями функции почек: при нарушении функции почек (Cl креатинина >40 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени: при умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Приготовление и хранение суспензии

К содержимому флакона, предназначенного для приготовления 15 мл суспензии (номинальный объем), с помощью шприца для дозирования добавляют 9,5 мл воды. Взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 20 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 25 °С не более 5 дней.

К содержимому флакона, предназначенного для приготовления 30 мл суспензии (номинальный объем), с помощью шприца для дозирования добавляют 16,5 мл воды. Взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 35 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата.

Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 25 °С не более 10 дней.

К содержимому флакона, предназначенного для приготовления 37,5 мл суспензии (номинальный объем), с помощью шприца для дозирования добавляют 20 мл воды. Взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 42,5 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 25 °С не более 10 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям 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 случаи).

Инфекционные заболевания: нечасто — кандидоз, в т.ч. слизистой оболочки полости рта и гениталий; очень редко — псевдомембранозный колит.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — анорексия.

Аллергические реакции: часто — кожный зуд, кожная сыпь; нечасто — реакции гиперчувствительности, реакция фотосенсибилизации, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек; очень редко — анафилактическая реакция, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — эозинофилия, лимфопения; нечасто — лейкопения, нейтропения; очень редко — тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений; нечасто — гипестезия, сонливость, бессонница; очень редко — тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния (или аносмия) и вкусовых ощущений, миастения, беспокойство.

Со стороны органа зрения: часто — нарушение четкости зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — глухота; нечасто — шум в ушах; редко — вертиго.

Со стороны ССС: нечасто — ощущение сердцебиения; очень редко — снижение АД, увеличение интервала QT, аритмия типа «пируэт», желудочковая тахикардия.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, метеоризм, боль в животе, диарея; часто — диспепсия, рвота; нечасто — запор, гастрит; очень редко — изменение цвета языка, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — повышение активности печеночных трансаминаз, повышение концентрации билирубина, гепатит; редко — нарушение функции печени; очень редко — холестатическая желтуха, печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом, в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени); некроз печени, фульминантный гепатит.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — артралгия.

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

Прочие: часто — слабость; нечасто — боль в груди, периферические отеки, астения, недомогание, изменение концентрации калия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Антацидные средства не влияют на биодоступность азитромицина, но уменьшают C_{max} в плазме крови на 30%, поэтому азитромицин следует принимать по крайней мере за 1 ч до или через 2 ч после приема этих препаратов или еды.

Азитромицин не влияет на концентрацию карбамазепина, циметидина, диданозина, эфавиренза, флуконазола, индинавира, мидазолама, теофиллина, триазолама, триметоприма/сульфаметоксазола, цетиризина, силденафила, аторвастатина, рифабутина и метилпреднизолона в плазме крови при одновременном применении.

При необходимости одновременного применения с циклоспорином рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови.

При одновременном применении дигоксина и азитромицина необходимо контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови, т.к. многие макролиды повышают всасывание дигоксина в кишечнике.

При необходимости одновременного применения с антикоагулянтными средствами непрямого действия (варфарин, другие антикоагулянты кумаринового типа) рекомендуется проводить тщательный контроль ПВ.

Было установлено, что одновременное применение терфенадина и антибиотиков класса макролидов вызывает аритмию и удлинение интервала QT. Исходя из этого, нельзя исключить вышеуказанных осложнений при одновременном приеме терфенадина и азитромицина.

При одновременном применении с нелфинавиром возможно увеличение частоты побочных реакций со стороны азитромицина.

Следует учитывать возможность ингибирования изофермента CYP3A4 азитромицином при одновременном применении с циклоспорином, терфенадином, алкалоидами спорыньи, цизапридом, пимозидом, хинидином, астемизолом и другими препаратами, метаболизм которых происходит с участием этого изофермента.

При одновременном применении с зидовудином азитромицин не влияет на фармакокинетические параметры зидовудина в плазме крови или на выведение почками его и его метаболита глюкуронида. Тем не менее, увеличивается концентрация активного метаболита — фосфорилированного зидовудина — в моноядерных клетках периферических сосудов. Клиническое значение данного факта неясно.

При одновременном применении макролидов с эрготамином и дигидроэрготамином возможно проявление их токсического действия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея, абдоминальная боль, нарушение функции печени.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия (прием активированного угля), контроль жизненно важных функций.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В случае пропуска приема одной дозы препарата Сумамед® — пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с перерывами в 24 ч.

Препарат Сумамед® следует применять с осторожностью у пациентов с умеренными нарушениями функции печени из-за возможности развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности. При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия, терапию препаратом Сумамед® следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

При умеренных нарушениях функции почек (Cl креатинина >40 мл/мин) терапию препаратом Сумамед® следует проводить с осторожностью, под контролем состояния функции почек. При терминальной стадии почечной недостаточности (Cl креатинина <10 мл/мин) отмечается увеличение концентрации азитромицина в плазме крови на 33%.

Необходимо помнить, что для профилактики фарингита/тонзиллита, вызванного *Streptococcus pyogenes*, а также для профилактики острой ревматической лихорадки препаратом выбора обычно является пенициллин.

Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии препаратом Сумамед® следует регулярно обследовать пациентов на наличие невосприимчивых микроорганизмов и признаки развития суперинфекций, в т.ч. грибковых.

Препарат Сумамед® не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции, т.к. фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий и удобный режим дозирования.

Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина и дигидроэрготамина, но из-за развития эрготизма при одновременном применении макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данная комбинация противопоказана.

При длительном приеме препарата Сумамед® возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита. При развитии диареи на фоне приема азитромицина, а также через 2 мес после окончания терапии следует исключить клостридиальный псевдомембранозный колит.

Синдром замедленной реполяризации желудочков — синдром удлинения интервала QT — повышает риск развития аритмий (в т.ч. аритмии типа «пируэт») на фоне приема макролидов, а также препарата Сумамед®. Осторожность при применении азитромицина следует соблюдать у пациентов с удлинением интервала QT, получающих терапию антиаритмическими средствами классов IA, III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардии, аритмии или тяжелой сердечной недостаточности.

Применение препарата Сумамед® может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

При применении препаратов Сумамед® и Сумамед® форте в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь у пациентов с сахарным диабетом, а также при низкокалорийной диете необходимо учитывать, что в состав суспензии входит сахароза (0,32 ХЕ/5 мл).

Эффективность и безопасность применения у детей до 18 лет лекарственной формы препарата Сумамед®, предназначенной для приготовления раствора для инфузий, не установлена.

Пациентам, находящимся на диете с ограниченным потреблением натрия, при лечении препаратом Сумамед® необходимо учитывать, что в одном флаконе содержится 198,3 мг натрия (гидроксид натрия — вспомогательное вещество).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При развитии нежелательных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения следует соблюдать осторожность при вы-

полнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Сумамед®

Капсулы, 250 мг. По 6 капс. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги; по 1 блистеру в картонной пачке.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг. По 6 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1 блистеру в картонной пачке.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. По 3 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1 блистеру в картонной пачке.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг/5 мл. По 20,925 г порошка в непрозрачном флаконе белого цвета из ПЭ высокой плотности объемом 50 мл с полипропиленовой резистентной крышкой. По 1 фл. вместе с мерной двухсторонней ложкой и/или шприцем для дозирования в картонной пачке.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг. По 500 мг действующего вещества в стеклянном бесцветном флаконе, укупоренном бромбутиловой или хлорбутиловой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком. По 5 фл. в картонной пачке.

Сумамед® форте

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 200 мг/5 мл. По 16,74 г (15 мл), 29,295 г (30 мл) или 35,573 г (37,5 мл) порошка в непрозрачном флаконе белого цвета из ПЭ высокой плотности объемом 50 мл (для 15 мл суспензии) или 100 мл (для 30 и 37,5 мл суспензии) с полипропиленовой резистентной крышкой. По 1 фл. вместе с мерной двухсторонней ложкой и шприцем для дозирования в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Тиамазол (Thiamazole*)*

Синонимы

Тирозол®: табл. п.п.о.
(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company) 386

ТИЗЕРЦИН® (TISERCIN®)

Левомепромазин* **265**

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

табл. п.о. 25 мг, фл. темн. стекл. 50, пач. картон. 1
Тизерцин®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой ....1 табл.
активное вещество:
левомепромазин..... ....25 мг
(эквивалентно 33,8 мг левомепромазина гидромалеата)
вспомогательные вещества: магния стеарат — 1 мг; натрия крахмала гликолят — 2 мг; повидон — 8 мг; МКЦ — 10 мг; крахмал картофельный — 15,2 мг; лактоза — 40 мг

оболочка: гипромеллоза — 2,632 мг; титана диоксид — 0,758 мг; диметикон — 0,355 мг; магния стеарат — 0,255 мг

Раствор для инфузий и внутримышечного введения . . . . . 1 амп.

активное вещество:

левомепромазин. . . . . 25 мг

вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная — 9 мг; монотиоглицерол — 7,5 мг; натрия хлорид — 6 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые оболочкой:* круглые, слегка двояковыпуклые, белого цвета, без запаха.

Раствор для инфузий и внутримышечного введения: бесцветный или слегка окрашенный, прозрачный, с характерным запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Нейролептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антипсихотическое средство (нейролептик) фенотиазинового ряда. Оказывает антипсихотическое, седативное (снотворное), анальгезирующее, умеренное противорвотное, гипотермическое, умеренное антигистаминное и м-холиноблокирующее действие. Вызывает снижение АД.

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.

Экстрапирамидные побочные эффекты у левомепромазина менее выражены, чем у классических нейролептиков. Левомепромазин повышает болевой порог. Благодаря способности усиливать эффекты анальгетиков, этот препарат можно использовать для вспомогательной терапии при остром и хроническом болевом синдроме.

Максимальный анальгетический эффект развивается в течение 20–40 мин после в/м введения и длится примерно 4 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь C_{max} препарата в плазме крови достигается через 1–3 ч; после в/м введения — через 30–90 мин. Проходит через гистогематические барьеры, включая ГЭБ, распределяется в органах и тканях.

Левомепромазин быстро метаболизируется в печени путем деметилирования с образованием сульфатных и глюкуронидных конъюгатов, которые выводятся с мочой. Метаболит, образующийся в результате деметилирования (N-десметилмонометотримепразин), обладает фармакологической активностью, остальные метаболиты неактивны. Небольшая часть введенной дозы (1%) выводится в неизмененном виде с мочой и калом. $T_{1/2}$ — 15–30 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- психомоторное возбуждение различной этиологии при шизофрении (острой и хронической), биполярных расстройствах, сенильных, интоксикационных и прочих психозах, олигофрении, эпилепсии;
- психические расстройства, протекающие с ажитацией, тревогой, паникой, фобиями, стойкой бессонницей;
- усиление действия анальгетиков, средств для общей анестезии, антигистаминных препаратов;
- болевой синдром (невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, опоясывающий лишай).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к фенотиазинам и другим компонентам препарата;
- одновременный прием антигипертензивных средств;
- передозировка препаратов, вызывающих торможение ЦНС (алкоголь, общие анестетики, снотворные);
- закрытоугольная глаукома;
- задержка мочи;
- болезнь Паркинсона;
- рассеянный склероз;
- миастения, гемиплегия;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- выраженная почечная/печеночная недостаточность;
- выраженная артериальная гипотензия;
- угнетение костномозгового кроветворения (гранулоцитопения);
- порфирия;
- кормление грудью;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью: эпилепсия; пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, особенно в пожилом возрасте (нарушения проводимости сердечной мышцы, аритмии, синдром врожденного удлинения интервала QT).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Препарат не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда проведено тщательное сопоставление риска для плода и пользы для матери.

Левомепромазин проникает в грудное молоко. В связи с этим, а также при отсутствии контролируемых исследований его применение при грудном вскармливании противопоказано. При необходимости приема препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки

Внутрь, начиная с суточной дозы 25–50 мг, в несколько приемов (максимальная часть суточной дозы должна назначаться перед сном), ежедневно увеличивая ее на 25–50 мг до улучшения состояния больного. У резистентных к другим нейролептикам больных суточную дозу можно наращивать быстрее, прибавляя по 50–75 мг/сут. Средние суточные дозы — 200–300 мг.

После улучшения состояния пациента дозу следует снизить до поддерживающей, величина которой определяется индивидуально.

В амбулаторной практике больным с невротическими расстройствами назначают в суточной дозе 12,5–50 мг (1/2–2 табл.).

Больным с психозами, при выраженном психомоторном возбуждении, целесообразно начинать терапию левомепромазином с парентерального введения.

Для предупреждения развития ортостатического коллапса во время лечения требуется соблюдение постельного режима.

Раствор для инфузий и в/м введения

В/в, в/м. Парентеральное введение применяется при невозможности приема препарата внутрь.

Обычная суточная доза — 75–100 мг (за 2–3 инъекции) в условиях постельного режима под контролем АД и пульса. При необходимости суточную дозу увеличивают до 200–250 мг. При в/м введении препарат следует вводить глубоко в мышцу. Применяют также в/в капельные инфузии, для чего препарат Тизерцин® следует развести — (50–100 мг препарата в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (глюкозы) — и вводить медленно через капельницу.

Клинического опыта по парентеральному применению левомепромазина у детей до 12 лет недостаточно. При

наличии строгих показаний детям старше 12 лет рекомендованы дозы от 0,35 мг/кг/день до 3,0 мг/кг/день.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ССС:* самый частый побочный эффект — снижение АД и ортостатическая гипотензия. Также возможны тахикардия, синдром Моргани-Адамса-Стокса, удлинение интервала QT (аритмогенный эффект, тахикардия типа «пируэт») (см. также «Особые указания»). При приеме нейролептиков фенотиазинового ряда отмечены случаи внезапной смерти (возможно вызванные кардиологическими причинами).

Со стороны системы кровообращения и лимфатической системы: панцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: сонливость, головокружение, повышенная утомляемость, спутанность сознания, невнятность речи, экстрапирамидные симптомы с преобладанием акинето-гипотонического синдрома (дискинезия, дистония, паркинсонизм, опистотонус, гиперрефлексия), эпилептические припадки, повышение ВЧД, нейролептический злокачественный синдром (НЗС) (см. также «Особые указания»).

Со стороны обмена веществ: снижение массы тела, галакторея, нарушения менструального цикла, масталгия. У некоторых пациентов, длительно получающих фенотиазины, описано развитие аденомы гипофиза, однако для установления ее причинной связи с этими препаратами необходимы дополнительные исследования.

Со стороны репродуктивной и мочевыделительной системы: затрудненное мочеиспускание, обесцвечивание мочи, нарушение сокращений маточной мускулатуры.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, неприятные ощущения в животе, тошнота, рвота, запор, поражение печени (желтуха, холестаз).

Со стороны кожных покровов: эксфолиативный дерматит, крапивница, эритема, фотосенсибилизация, гиперпигментация.

Со стороны органов зрения: пигментная ретинопатия, отложения в хрусталике и роговице.

Аллергические реакции: отек гортани, периферические отеки, анафилактоидные реакции, бронхоспазм, крапивница, эксфолиативный дерматит.

Другие: гипертермия (может быть первым признаком НЗС), боль и отек в местах инъекций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Следует избегать одновременного применения левомепромазина и ингибиторов МАО, т.к. возможно увеличение продолжительности действия левомепромазина и усиление тяжести его побочных эффектов.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со следующими средствами:

- средства с м-холиноблокирующей активностью (трициклические антидепрессанты; блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов; некоторые антипаркинсонические средства; атропин, скополамин, суксаметоний) усиливают м-холиноблокирующее действие левомепромазина (возможны паралитическая кишечная непроходимость, задержка мочи, глаукома). При одновременном применении со скополамином наблюдались экстрапирамидные побочные эффекты;

- средства, угнетающие ЦНС (наркотические анальгетики, средства для общей анестезии, анксиолитики, седативные и снотворные средства, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты), усиливают угнетающее действие левомепромазина на ЦНС;

- средства, стимулирующие ЦНС (например производные амфетамина) — левомепромазин снижает их психостимулирующий эффект;
- леводопа — левомепромазин ослабляет эффект леводопы;
- пероральные гипогликемические средства — при одновременном применении с левомепромазином снижается их эффективность, что требует коррекции дозы;
- средства, удлиняющие интервал QT (некоторые противоаритмические препараты, макролидные антибиотики, некоторые противогрибковые производные азола, цизаприд, некоторые антидепрессанты, некоторые антигистаминные препараты, а также диуретики, снижающие концентрацию калия в крови), усиливают риск удлинения интервала QT и, следовательно, повышают риск аритмии;
- препараты, вызывающие фотосенсибилизацию, при одновременном применении с левомепромазином, увеличивают вероятность возникновения фотосенсибилизации;
- алкоголь усиливает торможение ЦНС и повышает вероятность возникновения экстрапирамидных побочных эффектов при одновременном применении с левомепромазином;
- антацидные средства снижают всасывание в ЖКТ (левомепромазин следует назначать за 1 ч до или через 4 ч после приема антацидных средств);
- лекарственные препараты, угнетающие костномозговое кроветворение, увеличивают риск миелосупрессии;
- дилевалол (R,R-лабеталол), подобно левомепромазину, ингибирует обмен веществ, что приводит к взаимному усилению действия обоих ЛС. В случае их одновременного применения может потребоваться уменьшение дозировок одного или обоих препаратов. Не исключено аналогичное взаимодействие с другими бета-адреноблокаторами.

Левомепромазин и его негидроксилированные метаболиты являются мощными ингибиторами цитохрома P4502D6. Совместное применение левомепромазина с лекарственными препаратами, метаболизирующимися главным образом при помощи цитохрома P4502D6, может привести к повышению их концентрации, что может увеличить нежелательные эффекты этих препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* артериальная гипотензия, нарушение проводимости в сердечной мышце (удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», предсердно-желудочковая блокада), угнетение сознания различной степени выраженности (вплоть до комы), экстрапирамидные симптомы, седативный эффект, эпилептические припадки.

Лечение: реанимационные мероприятия, симптоматическая терапия. Специфический антидот неизвестен. Форсированный диурез, гемодиализ и гемоперфузия неэффективны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применение препарата следует прекратить в случае возникновения аллергических реакции.

При беременности препарат следует назначать после тщательного сопоставления риска и пользы (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Одновременное применение со средствами, угнетающими ЦНС, ингибиторами МАО и антихолинергическими веществами требует особой осторожности (см. «Взаимодействие»).

Особая осторожность нужна при назначении препаратов пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью из-за риска кумуляции препарата.

Пожилые пациенты имеют предрасположенность к ортостатической гипотензии, а также антихолинергиче-

ским и седативным эффектам фенотиазинов. Кроме того, у них особенно часто возникают экстрапирамидные побочные эффекты. Поэтому низкие начальные дозы и постепенное их повышение особенно важны у этой категории больных.

Во избежание развития ортостатической гипотензии пациент должен лежать в течение получаса после введения первой дозы. Если после введения препарата возникает головокружение, следует соблюдать постельный режим после введения каждой дозы.

Если во время антипсихотической терапии возникнет гипертермия, следует обязательно исключить НЗС. НЗС — смертельно опасное состояние, характеризующееся следующими симптомами: гипертермия, мышечная ригидность, спутанность сознания, нарушение функций вегетативной нервной системы (нестабильное АД, тахикардия, аритмия, усиленное потоотделение), повышение концентрации КФК, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При их возникновении, а также если во время лечения возникнет гипертермия неясной этиологии без остальных клинических симптомов НЗС, введение препарата Тизерцин® следует немедленно прекратить.

После внезапной отмены препарата, применяемого в высоких дозах или длительно, возможно появление тошноты, рвоты, головной боли, тремора, повышенного потоотделения, тахикардии, бессонницы и беспокойства, а также развитие толерантности к седативным эффектам фенотиазинов и перекрестной толерантности к различным антипсихотическим средствам. По этой причине отмену препарата следует всегда производить постепенно.

Многие антипсихотические средства, в т.ч. левомепромазин, могут снижать порог судорожной готовности и вызывать эпилептиформные изменения ЭЭГ. Поэтому при подборе дозы препарата Тизерцин® у больных эпилепсией следует постоянно контролировать клинические показатели и ЭЭГ.

Развитие холестатической желтухи зависит от индивидуальной чувствительности пациента: она полностью исчезает после прекращения введения препарата.

Следует запретить употребление алкогольных напитков во время лечения и до исчезновения эффектов препарата (в течение 4–5 дней после отмены препарата Тизерцин®).

До начала и во время лечения рекомендуется регулярно контролировать следующие показатели: АД, функцию печени (особенно у пациентов с заболеваниями печени), формулу крови, ЭКГ (при сердечно-сосудистых заболеваниях и у пожилых пациентов).

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. В период лечения следует воздерживаться от вождения автомобиля и выполнения работы, связанной с повышенным риском несчастных случаев.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, 25 мг.* По 50 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ крышкой, с контролем первого вскрытия и амортизатором-гармошкой. 1 фл. упакован в картонную пачку.

Раствор для инфузий и внутримышечного введения, 25 мг/мл. По 1 мл в ампулах из бесцветного гидролитического стекла типа I, с красным и синим кодовыми кольцами и с насечкой. По 5 амп. в контурной ячейковой упаковке, 2 контурные ячейковые упаковки в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТИМОГЛОБУЛИН® (THYMOGLOBULINE®)

Иммуноглобулин антитимоцитарный *160*

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

лиоф. д/р-ра д/инф. 25 мг, фл. 10 мл, пач. картон. 1
Тимоглобулин®

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий ..... 1 фл.

активное вещество:
иммуноглобулин антитимоцитарный (кроличий)..... .... 25 мг

вспомогательные вещества: глицин — 50 мг; натрия хлорид — 10 мг; маннитол — 50 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий: кремово-белый порошок.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Иммунодепрессивное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кроличий антитимоцитарный Ig человека представляет собой селективный иммуносупрессивный препарат, воздействующий на Т-лимфоциты.

Механизм действия

Снижение количества лимфоцитов, вероятно, является первичным механизмом иммуносупрессии, вызываемой кроличьим антитимоцитарным Ig, который распознает большинство молекул, вовлеченных в каскад активации Т-клеток в реакции отторжения трансплантата, таких как CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR и HLA I класса.

Т-лимфоциты элиминируются из кровотока путем комплементзависимого лизиса и, что более вероятно, за счет опсонизации Т-лимфоцитов с их последующей элиминацией моноцитарно-фагоцитарной системой.

Кроличий антитимоцитарный Ig, помимо снижения количества Т-лимфоцитов, вызывает активацию других функций лимфоцитов, связанных с их иммунодепрессивной активностью.

In vitro, в концентрации около 0,1 мг/мл, Тимоглобулин® активирует Т-лимфоциты и стимулирует их пролиферацию (одинаковым образом для субпопуляций CD4+ и CD8+) с синтезом ИЛ-2 и интерферона-γ и экспрессией CD25. Эта митогенная активность реализуется в основном посредством CD2-опосредованного пути. В более высоких концентрациях кроличий антитимоцитарный Ig подавляет пролиферативную лимфоцитарную реакцию на другие митогены, вызывая при этом посттранскрипционную блокаду синтеза интерферона-γ и CD25, но не снижая секрецию ИЛ-2. *In vitro* препарат Тимоглобулин® не активирует В-лимфоциты.

Низкий риск развития В-клеточной лимфомы у пациентов, получающих лечение препаратом Тимоглобулин®, может быть объяснен следующими причинами:

- отсутствием активации В-лимфоцитов и, как результат, отсутствием их

дифференцировки в плазматические клетки;

- антипролиферативной активностью в отношении В-лимфоцитов и некоторых лимфобластных клеточных линий. При проведении курса иммуносупрессии после трансплантации у пациентов, получающих лечение препаратом Тимоглобулин®, уже через 1 день после начала лечения развивается глубокая лимфопения (снижение количества лимфоцитов более чем на 50% по сравнению с исходным значением). Лимфопения сохраняется в течение всего периода лечения и после окончания курса терапии. В среднем, у около 40% пациентов к концу 3-го мес наблюдается восстановление числа лимфоцитов более чем на 50% от начального уровня, однако снижение количества CD4-лимфоцитов сохраняется долго и все еще наблюдается через 6 мес, в результате чего происходит инверсия соотношения CD4/CD8. Мониторинг субпопуляций лимфоцитов (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD9 и CD25) подтвердил широкий диапазон специфического связывания препарата Тимоглобулин® с Т-лимфоцитами. В течение первых 2 нед лечения наблюдается выраженное снижение абсолютного числа всех субпопуляций лимфоцитов за исключением В-лимфоцитов и моноцитов (более чем на 85% для CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 и CD57).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После первой инфузии реципиентам почечного трансплантата препарата Тимоглобулин® в дозе 1,25 мг/кг концентрация кроличьего Ig в сыворотке крови колеблется от 10 до 40 мкг/мл, постоянно снижаясь к моменту следующей инфузии ($T_{1/2}$ — 2–3 сут). К концу 11-дневного курса лечения C_{min} кроличьего Ig постепенно увеличивается и достигает 20–170 мкг/мл. После прекращения лечения наблюдается постепенное снижение содержания этого Ig в крови. Тем не менее, у 80% пациентов кроличий Ig может обнаруживаться в плазме крови даже спустя 2 мес после окончания терапии.

Приблизительно у 40% пациентов в течение первых 15 сут после начала лечения препаратом Тимоглобулин® происходит интенсивное образование антител к кроличьему Ig, что приводит к более быстрому снижению его C_{min} в сыворотке крови.

ПОКАЗАНИЯ

- иммуносупрессия при трансплантации органов: профилактика и лечение реакций отторжения трансплантата;
- профилактика острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- лечение острой реакции «трансплантат против хозяина», резистентной к терапии ГКС;
- лечение апластической анемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к белкам кролика или любому компоненту препарата;
- наличие острых или хронических инфекций;
- развитие аллергических реакций на предшествующее введение препарата Тимоглобулин®.

С осторожностью: пациенты, которые ранее получали кроличьи Ig, т.к. имеется риск развития реакций по типу сывороточной болезни.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Поскольку проведенные исследования на животных недостаточны, и сделать вывод о потенциальном риске для человека невозможно, препарат Тимоглобулин® при беременности следует применять только в случае, когда польза для матери превышает риск применения данного лекарственного препарата для плода.

Неизвестно, выделяется ли кроличий антитимоцитарный Ig с грудным мо-

локом. В связи с тем, что прочие Ig экскретируются в грудное молоко, грудное вскармливание должно быть прекращено на время применения препарата Тимоглобулин®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в*, в виде инфузий.

Приготовление инфузионного раствора

Содержимое флакона при осторожном встряхивании растворяют в 5 мл воды для инъекций (полученная концентрация Ig составляет 5 мг/мл). Восстановленный раствор должен быть прозрачным или слабо опалесцирующим, не содержащим нерастворившихся частиц. В случае присутствия нерастворившихся частиц следует продолжить осторожно встряхивать флакон до их исчезновения. Однако время растворения не должно превышать 2 мин. Если частицы все же сохраняются, то содержимое флакона применению не подлежит.

Рекомендуется использование восстановленного раствора сразу после его приготовления. Каждый флакон с препаратом предназначен только для однократного использования. В зависимости от необходимой суточной дозы, может потребоваться проведение восстановления лиофилизата в нескольких флаконах с препаратом Тимоглобулин®.

После восстановления лиофилизата в каждом из флаконов, полученные растворы объединяют, и набранную таким образом суточную дозу препарата разводят в одном из инфузионных растворов (натрия хлорида изотонический раствор для инъекций 0,9% или глюкозы 5% раствор для инъекций) до получения конечного инфузионного объема от 50 до 500 мл (обычно — 50 мл/фл.).

Рекомендуется немедленное введение разведенного препарата. Если разведенный препарат не может быть использован сразу, допускается его хранение в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С при условии, что при восстановлении и разведении раствора препарата были соблюдены условия контролируемой асептики.

Любые остатки препарата и расходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с действующими правилами.

Препарат следует вводить медленно, в крупную вену через системный фильтр (0,2 мкм) для гарантированной очистки от следов нерастворившихся частиц препарата.

Скорость введения должна быть отрегулирована так, чтобы общая продолжительность инфузии составляла не менее 4 ч.

Кроличий антитимоцитарный Ig обычно применяют в комбинации с несколькими иммунодепрессивными препаратами.

До начала лечения рекомендуется провести предварительное в/в введение ГКС и антигистаминных препаратов.

Режим дозирования

Дозы препарата Тимоглобулин® зависят от показаний к применению, схемы введения и возможной комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами. Ниже представлены стандартные рекомендации по режиму дозирования препарата. Лечение может быть прекращено без постепенного снижения дозы.

Иммуносупрессия при трансплантации органов

Профилактика острой реакции отторжения трансплантата: 1–1,5 мг/кг/сут в течение 2–9 дней после пересадки почки, поджелудочной железы или печени и в течение 2–5 дней после пересадки сердца, что соответствует кумулятивной дозе 2–7,5 мг/кг — после пересадки сердца и 2–13,5 мг/кг — после пересадки других органов.

Лечение острой реакции отторжения трансплантата: 1,5 мг/кг/сут в течение 3–14 дней, что соответствует кумулятивной дозе 4,5–21 мг/кг.

Профилактика острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина»

После операций по пересадке костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток от родственных HLA-неидентичных доноров или от неродственных HLA-идентичных доноров, у взрослых пациентов рекомендуется применять препарат Тимоглобулин® в дозе 2,5 мг/кг/сут за 1–4 дня до трансплантации, что соответствует кумулятивной дозе 7,5–10 мг/кг.

Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина», резистентной к терапии ГКС

Доза подбирается индивидуально и обычно составляет от 2 до 5 мг/кг/сут в течение 5 дней.

Лечение апластической анемии

2,5–3,5 мг/кг/сут в течение 5 дней, что соответствует кумулятивной дозе 12,5–17,5 мг/кг.

Коррекция дозы

При развитии тромбоцитопении и/или лейкопении (включая лимфопению и нейтропению) требуется коррекция дозы. В тех случаях, когда тромбоцитопения и/или лейкопения не являются проявлением основного заболевания или не связаны с патологией, для лечения которой применялся препарат Тимоглобулин®, рекомендуется:

- уменьшение дозы, если число тромбоцитов составляет от 50000 до 75000 клеток/мм^3 или число лейкоцитов составляет от 2000 до 3000 клеток/мм^3;
- приостановление лечения препаратом Тимоглобулин® в случае развития персистирующей тяжелой тромбоцитопении (<50000 клеток/мм^3) или лейкопении (<2000 клеток/мм^3).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Безопасность препарата Тимоглобулин® изучена у 240 пациентов, которым препарат вводился с целью предотвращения реакции острого отторжения трансплантата после операции по пересадке почки.

Нежелательные реакции, приведенные ниже, представляют собой обобщенные данные по всем нежелательным действиям, отмечавшимся в ходе этого исследования, вне зависимости от их связи с препаратом Тимоглобулин®.

Частота встречаемости определялась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — диспноэ.

Нарушения со стороны ЖКТ: часто — диарея, нарушения глотания, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — зуд, кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани и системные реакции: часто — миалгия.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто — инфекции.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто — злокачественные опухоли.

Нарушения со стороны сосудов: часто — гипотензия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — лихорадка; часто — озноб.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто — сывороточная болезнь.

Реакции на инфузию (РИ) и нарушения со стороны иммунной системы: РИ могут возникнуть на введение препарата Тимоглобулин® после 1-й или 2-й инфузии в ходе одного курса лечения. Клинические проявления РИ могут выражаться следующими признаками и симптомами: лихорадка, озноб, одышка, тошнота/рвота, диарея, артериальная гипотензия или

гипертензия, чувство дискомфорта, кожная сыпь и/или сильная головная боль. РИ препарата Тимоглобулин® обычно легко выражены и быстро проходят, а также поддаются коррекции снижением скорости инфузии и/или соответствующей лекарственной терапией. Однако есть сообщения о развитии серьезных анафилактических реакций и в очень редких случаях (в отсутствие экстренной терапии таких пациентов эпинефрином (адреналином) — о развитии анафилактических реакций со смертельным исходом. Сообщалось о РИ, проявляющихся в виде синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), связанного с высвобождением цитокинов активированными моноцитами и лимфоцитами. О тяжелых и потенциально угрожающих жизни СВЦ сообщалось редко. В период постмаркетингового наблюдения отмечены редкие случаи тяжелого СВЦ, сопровождавшегося кардиореспираторной дисфункцией (включая гипотензию, острый респираторный дистресс синдром, отек легких, инфаркт миокарда, тахикардию и/или смерть.

Постмаркетинговое наблюдение за препаратом зафиксировало сообщения о таких реакциях, как лихорадка, кожная сыпь, артралгия и/или миалгия, указывающих на возможное развитие сывороточной болезни. Сывороточная болезнь может возникнуть в период от 5 до 15 дня после начала терапии препаратом Тимоглобулин®. Симптомы обычно проходят сами или быстро устраняются введением ГКС.

Также сообщалось о таких местных нежелательных реакциях, как боль в месте введения и периферический тромбофлебит.

Нежелательные реакции, обусловленные иммуносупрессией: инфекции, рецидив инфекции и сепсис отмечались в случаях применения препарата Тимоглобулин® в комбинации с несколькими иммунодепрессивными препаратами. В редких случаях отмечалось развитие злокачественных опухолей, включая, но не ограничиваясь, посттрансплантационной лимфопролиферативной болезнью, а также другими лимфомами и солидными опухолями.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Следует учитывать нежелательные реакции при использовании следующих комбинаций препарата Тимоглобулин® с перечисленными ниже лекарственными препаратами.

- циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил: риск избыточной иммуносупрессии с риском лимфопролиферации;
- живые аттенуированные вакцины: риск развития тяжелых форм вакцинальной инфекции с возможным летальным исходом. Этот риск возрастает, если пациент уже имел снижение иммунитета, вызванное основным заболеванием (аплазия костного мозга).

Кроличий антитимоцитарный Ig может индуцировать образование антител, которые реагируют с другими кроличьими Ig. Препарат Тимоглобулин®, вероятно не влияет на результаты обычных клинических лабораторных исследований, в которых используются Ig.

Вместе с тем, влияние препарата Тимоглобулин® может сказываться в иммунологических тестах, основанных на использовании кроличьих антител, исследованиях на перекрестную совместимость или в тестах на цитотоксичность с панелированными антителами.

Несовместимость

Основываясь на единичном изучении совместимости, было отмечено, что комбинация препарата Тимоглобулин®, гепарина и гидрокортизона с инфузионным раствором глюкозы приводит к образованию осадка, и поэтому ее следует избегать. В связи с отсутствием других исследований по

совместимости, препарат Тимоглобулин® нельзя смешивать в одной емкости с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе «Способ применения и дозы».

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при случайной передозировке может развиться лейкопения (включая лимфопению и нейтропению) и тромбоцитопения.

Лечение: эти проявления обратимы и устраняются корректировкой дозы или прекращением терапии. Антидота к антитимоцитарному Ig не существует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Тимоглобулин® должен применяться только в условиях стационара под строгим врачебным контролем.

При возникновении анафилактической реакции инфузия должна быть немедленно прекращена и начата соответствующая терапия. Любые последующие введения препарата Тимоглобулин® должны проводиться только после тщательной оценки соотношения возможных рисков и потенциальной пользы.

Подбор дозы для препарата Тимоглобулин®, содержащего кроличий антитимоцитарный Ig, отличается от такового для других антитимоцитарных Ig (АТИГ), т.к. белковый состав и концентрации варьируют в зависимости от типа используемого АТИГ. Поэтому следует удостовериться, что предписанная доза применима для вводимого препарата.

Точное соответствие рекомендуемой дозировке и продолжительности инфузии может снизить вероятность и тяжесть РИ. К тому же, снижение скорости инфузии может также минимизировать многие из перечисленных РИ. Предварительное введение антипиретических препаратов, ГКС и/или антигистаминных препаратов может снизить как частоту, так и выраженность данных побочных реакций.

В ходе терапии препаратом Тимоглобулин® и после нее должен проводиться мониторинг числа лимфоцитов и тромбоцитов. Выраженность лимфопении и тромбоцитопеиии может уменьшаться при снижении дозы препарата.

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, а также противоинфекционная профилактика при совместном введении препарата Тимоглобулин® с другими иммунодепрессивными препаратами.

В процессе производства кроличьих Ig используются компоненты человеческого происхождения (обработанные формальдегидом эритроциты и клетки тимуса).

Стандартные меры для предотвращения переноса инфекционных возбудителей при использовании медицинских препаратов, полученных с использованием биологического материала человека, включают тщательный отбор биологического материала, а также использование эффективных мер по дезактивации/элиминации вирусов в процессе производства. Однако возможность передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключена. Этот риск также относится к неизвестным вирусам или другим типам инфекционных агентов. Принятые меры были признаны эффективными в отношении оболочечных вирусов таких, как: ВИЧ, вирусы гепатита В и гепатита С, и безоболочечного вируса гепатита А.

Однако принятые меры могут иметь ограниченную эффективность в отношении безоболочечных вирусов, например парвовируса В19. Инфицирование парвовирусом В19 может быть опасным для плода и для лиц с некоторыми типами иммунодефицита и анемии. Безопасность применения живых аттенуированных вакцин у пациентов во время терапии препаратом Тимоглобулин® не была исследована; таким образом, иммунизация живыми аттенуированными вакци-

нами не рекомендуется для пациентов, недавно получавших препарат Тимоглобулин®.

Специальные рекомендации для проведения инфузии препарата Тимоглобулин®

Как при всякой инфузии, введение препарата Тимоглобулин® может вызывать боль, отечность и покраснение в месте введения. Рекомендуемым способом введения препарата Тимоглобулин® является инфузия в магистральные вены; вместе с тем, возможно введение в периферические вены.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Исходя из возможных нежелательных реакций, которые могут проявляться в период инфузии препарата Тимоглобулин® (в частности — СВЦ) пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для инфузии, 25 мг.* Лиофилизат в количестве, эквивалентном 25 мг действующего вещества, во флаконе изстекла типа I, укупоренном хлорбутиловой пробкой с фтор-полимерным покрытием и алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа *«Flip-off»*. По 1 фл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТИМОДЕПРЕССИН® (THYMODEPRESSIN)

Фарма Био ООО (Россия)

СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения . . . . . 1 л

активное вещество:

Гамма-D-глутамил-D-триптофан натрия (Тимодепрессин®) . . . . . 1 г

р-р для в/м введ. 1 мг/мл, амп. 1 мл [с нож. амп.], уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Тимодепрессин®

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9 г; натрия гидроксида раствор 1М — до pH 6,0–8,5; вода для инъекций — до 1 л

Спрей для назального применения дозированный . . . . . 1 л

активное вещество:

Гамма-D-глутамил-D-триптофан натрия (Тимодепрессин®) . . . . . 2,5 г 5 г

(в пересчете на сухое вещество)

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9 г; бензалкония хлорид — 0,1 г; натрия гидроксида раствор 1М — до pH 6,0–8,5; вода для инъекций — до 1 л

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная прозрачная жидкость; допускается наличие характерного запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Иммунодепрессивное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтетический пептид, состоящий из D-аминокислот (глутаминовой кислоты и триптофана), соединенных γ-пептид-

спрей наз. доз. 0,5 мг/доза, 40 доз, фл. с насос.-дозат. 5 мл, поддон 5, пач. картон. 1
Тимодепрессин®

ной связью. Обладает иммунодепрессивным действием, ингибирует реакции гуморального и клеточного иммунитета. Обратимо снижает общее количество лимфоцитов в периферической крови, вызывает пропорциональное снижение уровня как хелперов, так и супрессоров. Подавляет колониеобразование и вступление стволовых клеток-предшественников кроветворения в S-фазу.

Тимодепрессин® уменьшает количество маркеров активации на лимфоцитах, подавляет пролиферацию Т-клеток.

Препарат угнетает спонтанную выработку фактора некроза опухолей α (ФНО-α), усиливает выработку ИЛ-7, не влияет на выработку ИЛ-1.

Тимодепрессин® снижает острую реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ) и на 90% снижает хроническую РТПХ при введении препарата Тимодепрессин® донору и реципиенту, способствует более быстрому и кооперативному выходу клеток-предшественников в пролиферативную фазу и восстановлению лейкопоэза.

Тимодепрессин® нетоксичен, эффективен в низких дозах и обладает широким терапевтическим интервалом доз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При парентеральном введении в системный кровоток попадает около 90% препарата. При интраназальном введении препарата Тимодепрессин® его биодоступность составляет не менее 90%. C_{max} препарата Тимодепрессин® в системном кровотоке достигается через 5 мин после его парентерального введения.

Всасывание

При парентеральном применении всасывание препарата происходит в месте инъекции. При интраназальном применении всасывание происходит со слизистых оболочек носа.

Метаболизм

Препарат метаболизируется на 70% в печени.

Распределение

C_{max} в органах и тканях достигаются через 15 мин после введения препарата. В костном мозге и печени C_{max} превышает таковую в крови в 9,5 и 3,45 раза соответственно. В плазме крови концентрация препарата Тимодепрессин® выше в 1,5 раза, т.е. препарат преимущественно накапливается в плазме, а не в форменных элементах крови.

Выведение

При парентеральном и интраназальном введении экскреция препарата Тимодепрессин® происходит с мочой (55–59%), а также с калом (13–19%). $T_{1/2}$ составляет около 14 ч. Препарат полностью выводится в течение 24 ч и не накапливается в организме.

ПОКАЗАНИЯ. Тимодепрессин® применяется у взрослых и детей с двухлетнего возраста, используется как в монотерапии, так и в комплексном лечении и профилактике рецидивов различных аутоиммунных заболеваний:

- хронические рецидивирующие дерматозы (псориаз, пузырчатка, атопический дерматит, экзема, симпто-

матическое лечение Т-клеточных лимфом кожи);
- аутоиммунная патология соединительной ткани (ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания соединительной ткани; вторичный ревматоидный синдром на фоне лимфатических и других опухолей);
- гематологические заболевания (аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, двух- и трехростковые цитопении, в т.ч. вторичные на фоне лимфоцитарных лимфом и хронического лимфолейкоза; схема лечения подбирается индивидуально);
- цитостатическая химио- и лучевая терапия (защита и сохранение стволовых клеток и ускорение выхода из гранулоцитопении);
- профилактика отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей;
- пересадка костного мозга (предотвращение отторжения трансплантата).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость препарата;
- неконтролируемая артериальная гипертония;
- инфекционные и вирусные заболевания в острой фазе;
- беременность;
- лактация.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/м, интраназально.*

Хронические рецидивирующие дерматозы, псориаз. Тимодепрессин® вводят в/м по 1–2 мл раствора ежедневно в течение 7–10 дней, затем 2 дня перерыв, и вновь аналогичный по времени цикл введения. В зависимости от клинической ситуации можно проводить от 3 до 5 циклов. Повторные циклы можно проводить до 5 раз. Интраназально Тимодепрессин® назначают преимущественно в качестве поддерживающей терапии и для профилактики рецидивов, а также при лечении детей. Препарат вводят по 1–2 дозы (0,25 или 0,5 мг/доза) спрея назального в каждый носовой ход ежедневно в течение 7–10 дней, курс лечения может быть продлен после двухдневного перерыва.

У больных с генерализованной псориатической эритродермией Тимодепрессин® назначают в/м по 2 мл раствора ежедневно в течение 14 дней, затем интраназально с одновременным добавлением ГКС в средних дозах.

Атопический дерматит. Тимодепрессин® вводят в/м по 1–2 мл раствора ежедневно в течение 7–14 дней, курс лечения может быть продлен после двухдневного перерыва.

Тимодепрессин® вводят по 1–2 дозы (0,25 или 0,5 мг/доза) спрея назального в каждый носовой ход ежедневно в течение 7–14 дней, курс лечения может быть продлен после двухдневного перерыва.

Длительность курса при в/м и интраназальном введениях и их количество определяется клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Экзема. Тимодепрессин® вводят в/м по 1–2 мл раствора ежедневно в течение 10 дней, затем 2–5 дней перерыв, и вновь повторяют аналогичный по времени цикл введения.

Препарат назначают по 1–2 дозы (0,25 или 0,5 мг/доза) спрея назального в каждый носовой ход ежедневно в течение 10 дней с последующим перерывом 2–5 дней и повторным десятидневным курсом.

Т-клеточные лимфомы кожи. При данном заболевании препарат вводят в/м по 2 мл раствора ежедневно 3 семидневными курсами с пятидневными перерывами на фоне средних доз ГКС (30–40 мг преднизолона).

Пузырчатка. Препарат применяют при различных разновидностях пузырчатки в комплексном лечении с ГКС. Тимодепрессин® назначают в/м по 1 мл раствора ежедневно в течение 2 нед в комплексной терапии с пред-

низолоном (60–80 мг/сутки). Через 7–10 дней после начала лечения суточную дозу преднизолона уменьшают на 1/3 с последующим плавным снижением дозы преднизолона (на 5 мг каждые 4–5 дней). При необходимости сохраняют поддерживающую дозу преднизолона — 5 мг в сутки.

Ревматоидный артрит. Тимодепрессин® вводят в/м по 1–3 мл раствора ежедневно в течение 7–14 дней, затем 2 раза в неделю. Курс лечения составляет 16 нед.

Препарат применяют интраназально преимущественно в качестве поддерживающей терапии и для профилактики рецидивов по 1–2 дозы (0,25 или 0,5 мг/доза) спрея назального в каждый носовой ход ежедневно в течение 7–14 дней. Затем 2 раза в неделю по 1–2 дозы. Курс лечения составляет 16 нед.

Применение после цитостатической терапии. Для уменьшения миелотоксического действия цитостатической терапии Тимодепрессин® назначают в/м ежедневно в течение 5–7 дней по 1–2 мл раствора. Введение препарата начинают за 24–48 ч до 1-го курса цитостатической химиотерапии (1-е и 2-е введение). 3-е введение производят за 12 ч до начала полихимиотерапии. В зависимости от длительности курса химиотерапии препарат продолжают вводить ежедневно по 1–2 мл раствора 1 раз в сутки. Основной показатель эффективности — количество лейкоцитов и гранулоцитов за 3 дня до начала очередного курса цитостатической терапии.

Для уменьшения миелотоксического действия цитостатической терапии Тимодепрессин® назначают интраназально ежедневно в течение 5–7 дней по 1–2 дозы спрея назального, содержащего 0,25 или 0,5 мг/доза в каждый носовой ход или дробно по 1 дозе 0,25 или 0,5 мг/доза спрея назального в один носовой ход 2–3 раза в сутки.

Введение препарата начинают за 24–48 ч до 1-го курса цитостатической химиотерапии (1-е и 2-е введение). 3-е введение производят за 12 ч до начала полихимиотерапии. Далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 2–5 дней применяют спрей в зависимости от длительности курса химиотерапии. Основной показатель эффективности — количество лейкоцитов и гранулоцитов за 3 дня до начала очередного курса цитостатической терапии.

Тимодепрессин® показан для применения в/м и интраназально перед курсами полихимиотерапии, имеющими длительность не более 2 нед и перерывы не менее 2 нед. При длительных, непрерывных схемах введения цитостатиков его применение нецелесообразно.

При рецидивирующем течении первичных и вторичных аутоиммунных цитопений Тимодепрессин® рекомендуется применять в виде инъекций первые 2 курса, затем, при положительном эффекте, возможен переход на курсовое применение препарата интраназально в течение нескольких месяцев для стабилизации процесса.

При недостаточном эффекте от первых курсов применения препарата рекомендуется увеличить суточную дозу в 2–3 раза и сократить перерыв между курсами до 7 дней. После достижения эффекта необходимо проводить поддерживающее курсовое лечение, в течение которого дозу препарата можно уменьшить, а перерыв между курсами увеличить.

При тяжелом рецидивирующем течении Тимодепрессин® назначают в сочетании с цитостатическими иммунодепрессантами, доза которых уменьшается в 2 раза, а при достижении эффекта цитостатические иммунодепрессанты отменяются.

Режим дозирования в детской практике. Детям от 2 до 12 лет Тимодепрессин® назначают в/м по 0,5–1 мл раствора для в/м введения 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем перерыв 2 дня и, при необходимости, по-

вторение курса. Возможно проведение от 1 до 5 курсов.

Детям старше 12 лет Тимодепрессин® назначают в/м по 1–2 мл раствора для инъекций 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем перерыв 2 дня, затем еще 1–2 курса по 7–10 дней.

Детям от 2 до 12 лет Тимодепрессин® назначают интраназально по 1–2 дозы спрея назального, содержащего 0,25 или 0,5 мг/доза, в каждый носовой ход 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем делается 2-дневный перерыв и, при необходимости, назначается повторение курса. Возможно проведение от 1 до 5 курсов.

Детям старше 12 лет Тимодепрессин® назначают интраназально по 1–2 дозы 0,25 или 0,5 мг/доза спрея назального в каждый носовой ход 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем перерыв 2 дня, затем еще 1–2 курса по 7–10 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. После второго курса лечения Тимодепрессином® возможно транзиторное снижение количества лейкоцитов с сохранением лейкоцитарной формулы периферической крови. Аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не рекомендуется назначать одновременно с препаратами, оказывающими иммуностимулирующее действие.

При совместном применении с цитостатиками Тимодепрессин® не уменьшает их противоопухолевое действие.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки при применении препарата неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применение препарата Тимодепрессин®, как и других иммунодепрессантов, предрасполагает к обострению латентных бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций. При первых клинических проявлениях инфекционного процесса необходимо назначить соответствующую патогенетическую терапию.

При проявлении непредвиденного действия препарата необходимо обратиться к врачу.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для в/м введения, 1 мг/мл.* В ампулах стеклянных по 1 мл; в упаковках контурных ячейковых по 5 шт.; в пачке картонной 1 или 2 упаковки контурных ячейковых.

Спрей назальный дозированный, 0,25 или 0,5 мг/доза. Во флаконах стеклянных, укупоренных алюминиевыми колпачками или стеклянными крышками, оснащенных насосами-дозаторами с пластиковым корпусом, форсункой и защитным колпачком, с наклеенными этикетками из бумаги писчей или этикеточной, или самоклеющимися этикетками, по 3, 5 или 10 мл; в пачке картонной 1 флакон.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТИРОЗОЛ® (THYROZOL®)

Тиамазол* **370**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

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

ядро

активное вещество:

тиамазол . . . . . 5 мг

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный — 2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2 мг; магния стеарат — 2 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3 мг; тальк — 6 мг; порошок целлюлозы — 10 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; лактозы моногидрат — 200 мг

оболочка пленочная: железа оксид желтый — 0,04 мг; диметикон 100 — 0,16 мг; макрогол 400 — 0,49 мг; титана диоксид — 1,43 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3,21 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . . 1 табл.
ядро
активное вещество:
тиамазол . . . . . 10 мг
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный — 2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2 мг; магния стеарат — 2 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3 мг; тальк — 6 мг; порошок целлюлозы — 10 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; лактозы моногидрат — 195 мг
оболочка пленочная: железа оксид желтый — 0,54 мг; железа оксид красный — 0,004 мг; диметикон 100 — 0,16 мг; макрогол 400 — 0,79 мг; титана диоксид — 0,89 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3,21 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Тирозол®, 5 мг:* светло-желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон.
Тирозол®, 10 мг: серо-оранжевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон.

табл. п.о. 5 мг, бл. 10, пач. картон. 5
Тирозол®

табл. п.о. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 5
Тирозол®

Вид на изломе: белая или почти белая масса.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антитиреоидное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нарушает синтез гормонов щитовидной железы, блокируя фермент пероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в щитовидной железе с образованием трийод- и тетрайодтиронина. Это свойство позволяет проводить симптоматическую терапию тиреотоксикоза, за исключением случаев развития тиреотоксикоза вследствие высвобождения гормонов после разрушения клеток щитовидной железы (после лечения радиоактивным йодом или при тиреоидите). Тирозол® не влияет на процесс высвобождения синтезированных тиронинов из фолликулов щитовидной железы. Этим объясняется латентный период различной продолжительности, который может предшествовать нормализации уровня T_3 и T_4 в плазме крови, т.е. улучшению клинической картины.
Снижает основной обмен, ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, повышает реципрокную ак-

тивацию синтеза и выделения гипофизом тиреотропного гормона, что может сопровождаться некоторой гиперплазией щитовидной железы.

Продолжительность действия однократно принятой дозы составляет почти 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Тирозол® при приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается. C_{max} в плазме достигается в течение 0,4–1,2 ч. С белками плазмы крови практически не связывается. Тирозол® кумулирует в щитовидной железе, где медленно метаболизируется. Небольшие количества тиамазола обнаруживаются в грудном молоке. $T_{1/2}$ — около 3–6 ч, при печеночной недостаточности он увеличивается. Не выявлена зависимость кинетики от функционального состояния щитовидной железы. Метаболизм препарата Тирозол® осуществляется в почках и печени, выведение препарата осуществляется почками и с желчью. Почками выводится 70% Тирозола® в течение 24 ч, причем 7–12% — в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- тиреотоксикоз;
- подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза;
- подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом;
- терапия в латентный период действия радиоактивного йода (проводится до начала действия радиоактивного йода — в течение 4–6 мес);
- длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение (в исключительных случаях);
- профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств), при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к тиамазолу и производным тиомочевины или любому другому компоненту препарата;
- агранулоцитоз во время ранее проводившейся терапии карбимазолом или тиамазолом;
- гранулоцитопения (в т.ч. в анамнезе);
- холестаз перед началом лечения;
- терапия тиамазолом в комбинации с левотироксином во время беременности;
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (содержит лактозу).

С осторожностью: зоб очень больших размеров с сужением трахеи (только кратковременное лечение в период подготовки к операции); печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствие лечения гиперфункции щитовидной железы во время беременности может приводить к серьезным осложнениям, таким как преждевременные роды, пороки развития плода. Тем не менее, гипотиреоз, вызванный лечением неадекватными дозами, может привести к невынашиванию беременности.

Тиамазол проникает через плацентарный барьер и в крови плода может достигать такой же концентрации, что и у матери. В связи с этим, при беременности препарат должен назначаться после полной оценки пользы и риска его применения в минимально эффективной дозе (до 10 мг/сут) без дополнительного приема левотироксина.

Дозы тиамазола, значительно превышающие рекомендованные, могут вызывать образование зоба и гипотиреоз у плода, а также пониженную массу тела при рождении.

В период лактации лечение тиреотоксикоза препаратом Тирозол® при необходимости может быть продолжено. Так как тиамазол проникает в грудное молоко и может достигать в нем концентрации, соответствующей уровню его в крови у матери, у новорожденного возможно развитие гипотиреоза.

Необходимо регулярно контролировать функцию щитовидной железы у новорожденных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* после еды, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости.

Суточную дозу назначают в один прием или разделяют на 2–3 разовые дозы. В начале лечения разовые дозы применяются в течение дня в строго определенное время.

Поддерживающую дозу следует принимать в 1 прием после завтрака.

Тиреотоксикоз: в зависимости от тяжести заболевания — 20–40 мг/сут Тирозола® в течение 3–6 нед. После нормализации функции щитовидной железы (обычно через 3–8 нед) переходят на прием поддерживающей дозы 5–20 мг/сут. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина.

При подготовке к хирургическому лечению тиреотоксикоза: назначают 20–40 мг/сут до достижения эутиреоидного состояния. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина.

С целью сокращения времени, необходимого для подготовки к операции, дополнительно назначают β-адреноблокаторы и препараты йода.

При подготовке к лечению радиоактивным йодом: 20–40 мг/сут до достижения эутиреоидного состояния.

Терапия в латентный период действия радиоактивного йода: в зависимости от тяжести заболевания — по 5–20 мг до наступления действия радиоактивного йода (4–6 мес).

Длительная тиреостатическая поддерживающая терапия: 1,25; 2,5; 10 мг/сут с дополнительным приемом небольших доз левотироксина. При лечении тиреотоксикоза длительность терапии составляет от 1,5 до 2 лет.

Профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств) при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе: 10–20 мг/сут Тирозола® и 1 г калия перхлората в день в течение 8–10 дней перед приемом йодсодержащих средств.

Дозировка у детей. Не рекомендован к применению у детей от рождения до 2 лет. Детям от 3 до 17 лет препарат Тирозол® назначают в начальной дозе — по 0,3–0,5 мг/кг ежедневно; максимально рекомендованная доза для детей с массой тела более 80 кг — 40 мг/сут.

Поддерживающая доза — по 0,2–0,3 мг/кг, при необходимости дополнительно назначают левотироксин.

Дозировка у беременных. Беременным назначают в максимально низких дозах: разовая доза — 2,5 мг, суточная — 10 мг.

При печеночной недостаточности назначают минимально эффективную дозу препарата под тщательным врачебным контролем.

При лечении тиреотоксикоза длительность терапии составляет от 1,5 до 2 лет.

При подготовке к операции пациентов с тиреотоксикозом лечение препаратом проводится до достижения эутиреоидного состояния в течение 3–4 нед до запланированного дня операции (в отдельных случаях — длительнее) и заканчивается за день до нее.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом.

Очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100, <1/10; нечасто — ≥1/1000, <1/100; редко — ≥1/10000, <1/1000; очень редко — 1/10 000.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: нечасто — агранулоцитоз. Его симптомы (см. «Особые указания») могут появиться даже спустя недели и месяцы после начала лечения и привести к необходимости отмены препарата; очень редко — генерализованная лимфаденопатия, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны эндокринной системы: очень редко — инсулиновый аутоиммунный синдром с гипогликемией.

Со стороны нервной системы: редко — обратимое изменение вкусовых ощущений, головокружение; очень редко — неврит, полинейропатия.

Со стороны ЖКТ: очень редко — увеличение слюнных желез, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — холестатическая желтуха и токсический гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — аллергические кожные реакции (зуд, покраснение, высыпания); очень редко — генерализованные высыпания на коже, алопеция, волчаночноподобный синдром.

Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани: часто — медленно прогрессирующая артралгия без клинических признаков артрита.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: редко — повышение температуры, слабость, увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При назначении препарата после применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств в высокой дозе возможно ослабление действия Тирозола®.

Недостаток йода повышает действие Тирозола®.

У пациентов, принимающих Тирозол® для лечения тиреотоксикоза, после достижения эутиреоидного состояния, т.е. нормализации содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови, может возникнуть необходимость уменьшения принимаемых доз сердечных гликозидов (дигоксина и дигитоксина), аминофиллина, а также увеличения принимаемых доз варфарина и других антикоагулянтов — производных кумарина и индандиона (фармакодинамическое взаимодействие).

Препараты лития, β-адреноблокаторы, резерпин, амиодарон повышают эффект тиамазола (требуется коррекция дозы).

При одновременном применении с сульфаниламидами, метамизолом натрия и миелотоксическими ЛС повышается риск развития лейкопении.

Лейкоген и фолиевая кислота при одновременном применении с тиамазолом уменьшают риск развития лейкопении.

Гентамицин усиливает антитиреоидное действие тиамазола.

Данных о влиянии других ЛС на фармакокинетику и фармакодинамику препарата нет. Однако следует иметь в виду, что при тиреотоксикозе ускоряется метаболизм и элиминация веществ. Поэтому в ряде случаев необходимо корректировать дозу других препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при длительном приеме высоких доз препарата возможно развитие субклинического и клинического гипотиреоза, а также увеличение размеров щитовидной железы вследствие повышения уровня ТТГ. Этого можно избежать путем снижения дозы препарата до достижения состояния эутиреоза или, если это необходимо, — дополнительным назначением препаратов левотироксина. Как правило, после отмены препарата Тирозол® наблюдается спонтанное восстановление функции щитовидной железы. Прием очень высоких доз тиамазола (около 120 мг/сут) может приводить к развитию миелотоксических эффектов. Та-

кие дозы препарата должны применяться только по специальным показаниям (тяжелые формы заболевания, тиреотоксический криз).

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, симптоматическая терапия, при необходимости — перевод на антитиреоидный препарат другой группы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам со значительным увеличением щитовидной железы, суживающей просвет трахеи, Тирозол® назначают кратковременно в комбинации с левотироксином натрия, т.к. при длительном применении возможно увеличение зоба и еще большее сдавление трахеи. Необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентом (контроль уровня ТТГ, трахеального просвета). В период лечения препаратом необходим регулярный контроль картины периферической крови.

Тиамазол и производные тиомочевины могут снижать чувствительность ткани щитовидной железы к лучевой терапии. Если во время лечения препаратом внезапно появляются боли в горле, затрудненное глотание, повышение температуры тела, признаки стоматита или фурункулез (возможные симптомы агранулоцитоза) следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

При появлении во время лечения подкожных кровоизлияний или кровотечений неясного генеза, генерализованной кожной сыпи и зуда, упорной тошноты или рвоты, желтухи, сильных эпигастральных болей и выраженной слабости требуется отмена препарата. В случае раннего прекращения лечения возможен рецидив заболевания. Появление или ухудшение течения эндокринной офтальмопатии не является побочным действием лечения препаратом Тирозол®, проводимого должным образом. В редких случаях после окончания лечения может возникнуть поздний гипотиреоз, который не является побочным действием препарата, а связан с воспалительными и деструктивными процессами в ткани щитовидной железы, протекающими в рамках основного заболевания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тиамазол не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.* По 10 или 25 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2, 4, 5 или 10 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Толперизон (Tolperisone*)*

Синонимы

Мидокалм®: табл. п.п.о. *(Gedeon Richter)* 278

Толперизон + Лидокаин* (Tolperisone* + Lidocaine*)*

Синонимы

Мидокалм®-Рихтер: р-р д/ин. *(Gedeon Richter)* 280

ТРАНЕКСАМ® (TRANEXAM)

Транексамовая кислота* **395**

STADA CIS (Россия)

СОСТАВ

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

активное вещество:

транексамовая кислота . . . 250 мг, 500 мг

вспомогательные вещества:

ядро — МКЦ; гипролоза; карбоксиметилкрахмал натрия; тальк;

р-р для в/в введ. 50 мг/мл, амп. стекл. 5 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
табл. п.п.о. 250 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Транексам®

кремния диоксид коллоидного; кальция стеарат
оболочка — гипромеллоза; титана диоксид; тальк; макрогол

Раствор для внутривенного введения . . . . . 1 л
активное вещество:
транексамовая кислота . . . . . 50 г
вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 1 л

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе — белого или белого с кремоватым или сероватым оттенком цвета.
Раствор: прозрачный или почти прозрачный, бесцветный или со светло-коричневым оттенком.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антифибринолитическое, гемостатическое, противовоспалительное, противоаллергическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Транексамовая кислота — антифибринолитическое средство, специфически ингибирующее активацию профибринолизина (плазминогена) и его превращение в фибринолизин (плазмин). Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза (патология тромбоцитов, меноррагии), а также противовоспалительным, противоаллергическим, противоинфекционным и противоотечным действиями за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. В эксперименте подтверждена собственная анальгетическая активность транексамовой кислоты, а также потенцирующий эффект в отношении анальгетической активности опиатов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция при пероральном приеме доз в диапазоне 0,5–2 г — 30–50%. T_{max} при приеме внутрь 0,5; 1 и 2 г — 3 ч, C_{max} — 5; 8 и 15 мкг/мл соответственно. Связывание с белками плазмы (профибринолизином) — менее 3%.
Распределяется в тканях относительно равномерно (исключение — спинномозговая жидкость, где концентрация составляет 1/10 от плазменной); проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко (около 1% от концентрации в плазме матери). Обнаруживается в семенной жидкости, где снижает фибринолитическую активность, но не влияет на миграцию сперматозоидов. Начальный объем распределения — 9–12 л. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется 17 ч, в плазме — до 7–8 ч.
Метаболизируется незначительная часть. Кривая AUC имеет трехфазную форму с $T_{1/2}$ в конечной фазе — 3 ч (для раствора для в/в введения — 2 ч). Общий почечный клиренс равен плазменному (7 л/ч). Выводится почками (основной путь — гломерулярная фильтрация) — более 95% в неизмененном виде в течение первых 12 ч.

Идентифицировано 2 метаболита транексамовой кислоты — N-ацетилированное и дезаминированное производные. При нарушенной функции почек существует риск кумуляции транексамовой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ. *Таблетки*

- кровотечения или риск кровотечений на фоне:

- усиления местного фибринолиза (маточные, в т.ч. на фоне болезни Виллебранда и других коагулопатий, носовые, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, кровотечения после простатэктомии, конизации шейки матки по поводу карциномы, экстракции зуба у больных с геморрагическим диатезом);

- усиления генерализованного фибринолиза (злокачественные новообразования поджелудочной и предстательной желез, операции на органах грудной клетки, послеродовые кровотечения, ручное отделение последа, лейкоз, заболевания печени);

- кровотечение при беременности;
- наследственный ангионевротический отек, аллергические заболевания (экзема, аллергические дерматиты, крапивница, лекарственная и токсическая сыпь);
- воспалительные заболевания (тонзиллит, фарингит, ларингит, стоматит, афты слизистой оболочки полости рта).

Раствор для внутривенного введения

- кровотечения или риск кровотечений на фоне усиления фибринолиза, как генерализованного (кровотечения во время операций и в послеоперационном периоде, послеродовые кровотечения, ручное отделение последа, отслойка хориона, кровотечение при беременности, злокачественные новообразования поджелудочной и предстательной желез, гемофилия, геморрагические осложнения фибринолитической терапии, тромбоцитопеническая пурпура, лейкозы, заболевания печени, предшествующая терапия стрептокиназой), так и местного (кровотечения маточные, после конизации шейки матки по поводу карциномы, носовые, легочные, желудочно-кишечные, гематурия, кровотечения после простатэктомии, экстракции зуба у больных с геморрагическим диатезом);
- оперативные вмешательства на мочевом пузыре;
- хирургические манипуляции при системной воспалительной реакции (сепсис, перитонит, панкреонекроз, тяжелый и средней степени тяжести гестоз, шок различной этиологии и другие критические состояния).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- субарахноидальное кровоизлияние.

С осторожностью: тромбозы (тромбоз сосудов головного мозга, инфаркт миокарда, тромбофлебит) или угроза их развития; тромбогеморрагические осложнения (в сочетании с гепарином и непрямыми антикоагулянтами); нарушение цветового зрения; гематурия из верхних отделов мочевыводящих путей (возможна обструкция кровяным сгустком); почечная недостаточность (возможна кумуляция).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Таблетки*

Внутрь.

При местном фибринолизе назначают по 1000–1500 мг 2–3 раза в сутки.

При профузном маточном кровотечении назначают по 1000–1500 мг 3–4 раза в сутки в течение 3–4 дней.

При кровотечении на фоне болезни Виллебранда и других коагулопатий — 1000–1500 мг 3–4 раза в сутки. Продолжительность курса лечения — 3–10 дней.

После операции конизации шейки матки назначают по 1500 мг 3 раза в сутки в течение 12–14 дней.
При носовых кровотечениях назначают по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.
Больным с коагулопатиями после экстракции зуба назначают по 1000–1500 мг 3–4 раза в сутки в течение 6–8 дней.
При кровотечениях во время беременности — 250–500 мг 3–4 раза в сутки до полной остановки кровотечения. Средняя продолжительность курса лечения — 7 дней.
При наследственном ангионевротическом отеке назначают по 1000–1500 мг 2–3 раза в сутки постоянно или с перерывами в зависимости от наличия продромальных симптомов.
При симптомах аллергии и воспаления — по 1000–1500 мг 2–3 раза в сутки в течение 3–9 дней, в зависимости от тяжести состояния.
При генерализованном фибринолизе терапию начинают с парентерального (в/в) введения Транексама с последующим переходом на пероральный прием по 1000–1500 мг 2–3 раза в сутки.
В случае нарушения выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования: при концентрации креатинина в крови 120–250 мкмоль/л назначают по 1000 мг 2 раза в сутки; при концентрации креатинина 250–500 мкмоль/л назначают по 1000 мг 1 раз в сутки; при концентрации креатинина более 500 мкмоль/л назначают по 500 мг 1 раз в сутки.
Раствор для внутривенного введения
В/в (капельно, струйно).
При генерализованном фибринолизе вводят в разовой дозе 15 мг/кг каждые 6–8 ч, скорость введения — 1 мл/мин.
При местном фибринолизе рекомендуется введение препарата в дозе 250–500 мг 2–3 раза в сутки.
При простатэктомии или операции на мочевом пузыре вводят во время операции 1 г, затем по 1 г каждые 8 ч в течение 3 дней, после чего переходят на прием внутрь таблетированной формы до исчезновения макрогематурии.
При высоком риске развития кровотечения, при системной воспалительной реакции — в дозе 10–11 мг/кг за 20–30 мин до вмешательства.
Больным с коагулопатиями перед экстракцией зуба вводят в дозе 10 мг/кг, после экстракции зуба назначают прием внутрь таблетированной формы препарата.
В случае нарушения выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования в зависимости от концентрации креатинина в крови: при концентрации креатинина в крови 120–250 мкмоль/л назначают по 10 мг/кг 2 раза в сутки; при 250–500 мкмоль/л — по 10 мг/кг 1 раз в сутки; при >500 мкмоль/кг — по 5 мг/кг 1 раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Таблетки*
Могут наблюдаться тошнота, рвота, изжога, диарея, сыпь, кожный зуд, снижение аппетита, сонливость, головокружение. Может возникнуть нарушение цветовосприятия; редко — тромбоз, тромбоэмболия.
Раствор для внутривенного введения
Аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, крапивница), диспептические явления (анорексия, тошнота, рвота, изжога, диарея), головокружение, слабость, сонливость, тахикардия, боль в грудной клетке, гипотензия (при быстром в/в введении), нарушение цветового зрения, нечеткость зрительного восприятия; тромбоз или тромбоэмболия (риск развития минимален).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Гемостатические препараты, гемокоагулаза потенцируют активацию тромбообразования.

Дополнительно для раствора для внутривенного введения
Фармацевтически несовместим с препаратами крови, растворами, содержащими пенициллин, урокиназой, гипертензивными средствами (норэпинефрин, дезоксиэпинефрина гидрохлорид, метармина битартрат), тетрациклинами, дипиридамолом, диазепамом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом и в процессе лечения необходимо проведение осмотра окулиста (определение остроты зрения, цветовосприятия, состояния глазного дна).
При сочетанном применении с гемостатическими препаратами и гемокоагулазой возможна активация тромбообразования.
В исследованиях на животных не выявлено тератогенного и эмбриотоксического действия.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг.* В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной 10 шт. 1, 2, 3, 5 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.
Раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл. В ампулах нейтрального стекла, 5 мл. В контурных ячейковых упаковках из пленки ПВХ и фольги алюминиевой 5 шт. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в в пачке картонной. 20, 50 или 100 контурных ячейковых упаковок в коробках из картона или в ящиках из гофрированного картона (для стационара).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. *Таблетки 250 мг, раствор:* по рецепту. *Таблетки 500 мг:* без рецепта.

Транексамовая кислота (Tranexamic acid*)*

Синонимы
Транексам®: р-р для в/в введ., табл. п.п.о. *(STADA CIS)* 391

ТРАУМЕЛЬ® С (TRAUMEEL® S)

Heel (Германия)

мазь д/наружн. прим. гомеопат., туба 50 г, пач. картон. 1
Траумель® С

СОСТАВ
Капли для приема внутрь гомеопатические. . . . . 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 belladonna (*Belladonna*) (атропа белладонна (белладонна) D4. . . . . 25 г

Aconitum napellus (*Aconitum*) (аконитум напеллус (аконитум) D3 ..... 10 г
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) D2 ..... 1,5 г
Calendula officinalis (*Calendula*) (календула оффициналис (календула) ..... 0,45 г
Hamamelis virginiana (*Hamamelis*) (гамамелис виргиниана (гамамелис) ..... 0,45 г
Echinacea (эхинацея) ..... 0,15 г
Echinacea purpurea (эхинацея пурпурея) ..... 0,15 г
Chamomilla recutita (*Chamomilla*) (хамомилла рекутита (хамомилла) ..... 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) ..... 0,09 г
Atropa belladonna (*Belladonna*) (атропа белладонна (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 ..... 1 амп. (2,2 мл)

активные вещества:
Arnica montana (*Arnica*) (арника монтана (арника) D2. . . . . 2,2 мкл
Calendula officinalis (*Calendula*) (календула оффициналис (календула). . . . . 2,2 мкл
Hamamelis virginiana (*Hamamelis*) (гамамелис виргиниана (гамамелис) D1 . . . . . 0,22 мкл
Achillea millefolium (*Millefolium*) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум) D3. . . . . 2,2 мкл
Atropa belladonna (*Belladonna*) (атропа белладонна (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 оффициналис (календула). . . . . 15 мг
Hamamelis virginiana (*Hamamelis*) (гамамелис виргиниана (гамамелис) D2 . . . . . 15 мг
Achillea millefolium (*Millefolium*) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум) D3. . . . . 15 мг
Atropa belladonna (*Belladonna*) (атропа белладонна (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 калкареум) 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 для приема внутрь гомеопатические:* 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: бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Таблетки подъязычные 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 для приема внутрь гомеопатических

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 для приема внутрь гомеопатические. Внутрь,* за 15 мин до еды по 10 капель (предварительно разво-

дят 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. 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 подъязычные гомеопатические. Сублингвально: 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 и капель для приема внутрь гомеопатических*

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. 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 для приема внутрь гомеопатических

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 для приема внутрь гомеопатические.* 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 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 помещают в пачку картонную.

Таблетки для рассасывания гомеопатические. По 50 или 250 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 для приема внутрь гомеопатические.* Без рецепта.

Мазь для наружного применения гомеопатическая. Без рецепта.

Раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический. По рецепту.

Таблетки для рассасывания гомеопатические. Без рецепта.

ТРОМБОВАЗИМ® (TROMBOVAZIM)

Сибирский центр фармакологии и биотехнологии (Россия)

лиоф. д/р-ра д/инф., фл. 2000 ЕД, пач. картон. 2
Тромбовазим®

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий . . . . . 1 фл.

активное вещество:
Тромбовазим® (комплекс очищенных протеолитических ферментов — субтилизинов, продуцируемых микроорганизмами рода *Bacillus*, иммобилизованных радиационным способом на макроголе 1500 (полиэтиленоксиде 1500) с добавлением декстрана) ..... 200 ЕД
400 ЕД
600 ЕД
1000 ЕД
2000 ЕД

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Порошок:* лиофилизированный, светло-желтого или светло-коричневого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Фибринолитическое, тромболитическое, антитромботическое, кардиопротективное, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тромбовазим® является ферментным препаратом, обладающим фибринолитическим действием с комплексом эффектов, основным из которых является тромболитический. Тромболитическое действие препарата Тромбовазим® обусловлено разрушением фибрина и сохраняется в течение 2–3 ч после в/в инфузии.

Механизм действия препарата Тромбовазим® отличается от действия плазмина, поскольку Тромбовазим® не разрушает лизиновые связи специфичного хромогенного субстрата. Препарат обладает прямым тромболитическим действием на тромб, не связанным с воздействием на систему фибринолиза и активацией плазминогена. В дозах 20–60 ЕД/кг препарат обладает тромболитическим, антитромботическим, кардиопротективным и противовоспалительным действием.

Восстановление кровотока при остром инфаркте миокарда развивается в среднем в течение 2 ч от начала введения при инфузии с постоянной скоростью до 70 ЕД/мин.

В рекомендуемых дозах при в/в введении не снижает уровень фибриногена в крови. Может вызывать транзиторное снижение АЧТВ, что корригируется введением гепарина.

Препарат обладает антитромботическим действием, механизм которого основан на препятствии полимеризации фибрина. В связи с этим препарат может быть использован для профилактики артериальных тромбозов. Тромбовазим® обладает противовоспалительным и кардиопротективным действием, снижая выраженность ишемических повреждений. На экспериментальной модели адреналинового миокардита отмечалось достоверное 1,5-кратное снижение объема некроза сердечной мышцы к концу 3-х сут лечения и 2-кратное снижение дистрофических изменений на 7-е сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Общий клиренс препарата Тромбовазим® составляет 1,2 мл/мин, константа скорости элиминации при однократном введении препарата Тромбовазим® — 0,057 мин$^{-1}$. При однократном в/в введении $T_{1/2}$ препарата при измерении специфической активности в крови составляет 12 мин. Не установлено связывание препарата Тромбовазим® с белками плазмы крови и форменными элементами крови.

Основной путь выведения препарата — через почки в активном виде с сохранением специфической активности, определяемой по гидролизу хромогенных белковых субстратов. При нарушении функции почек возможно увеличение $T_{1/2}$ препарата Тромбовазим®. Частично Тромбовазим® метаболизируется и выводится печенью.

Препарат не обладает кумулятивным действием при соблюдении рекомендуемых доз и кратности введения, ко-

торые учитывают $T_{1/2}$ и другие фармакокинетические показатели.

ПОКАЗАНИЯ. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в первые 12 ч.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- высокий риск кровотечений при следующих состояниях:

- перенесенное обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 10 дней;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением в течение последних 3 мес;
- внутричерепное кровоизлияние, подозрение на наличие геморрагического инсульта;
- варикозное расширение вен пищевода;
- злокачественные и доброкачественные новообразования с повышенным риском развития кровотечения;

- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в*, инфузионно.

Предварительно следует развести препарат в 0,9% растворе натрия хлорида. Доза препарата составляет 30 ЕД/кг. Максимальная суточная доза препарата — 60 ЕД/кг. Максимальная курсовая доза не должна превышать 10000 ЕД.

Растворить содержимое флакона с препаратом в 10–20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В/в введение рассчитанной дозы препарата Тромбовазим® осуществляется в течение 30–60 мин со скоростью не более 60 ЕД/мин.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При быстром в/в введении возможно снижение АД. Возникшая гипотония не требует отмены препарата и устраняется снижением скорости введения препарата Тромбовазим®, применением ГКС в обычных терапевтических дозах. В 3% случаев применения препарата отмечается возникновение реперфузионных аритмий. Для снижения риска реперфузионного синдрома вводят инсулин-глюкозо-калиевую смесь, БКК, лидокаин. При применении препарата Тромбовазим® возможны аллергические реакции, для купирования которых рекомендуется использовать ГКС. При рекомендованной скорости введения возможно с частотой до 8% транзиторное повышение температуры тела до субфебрильных цифр, озноб. Данные симптомы купируются введением ГКС в обычных терапевтических дозах. Возможно раздражающее действие препарата на венозную стенку с появлением болезненности и гиперемии по ходу вены, в которую вводят раствор. Возникновение флебитов отмечалось в 3% случаев. При возникновении симптомов флебита не рекомендуется проводить инфузии в эту вену в дальнейшем. При необходимости следует использовать для в/в введения другую вену.

Среди пациентов, получивших терапию препаратом Тромбовазим®, не было отмечено случаев геморрагических осложнений. Однако следует проявлять настороженность в отношении возможности их возникновения ввиду предполагаемой вероятности геморрагических осложнений при использовании препаратов тромболитического действия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Следует соблюдать осторожность при совместном (особенно парентеральном) применении препарата Тромбовазим® с ЛС, обладающими гипотензивным действием, ввиду возможного резкого снижения АД.

Ввиду возможной инактивации протеиназ препарата Тромбовазим® нельзя одномоментно в/в вводить препарат с антибиотиками тетрацикли-

нового ряда и ингибиторами протеаз (апротинин).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно выраженное снижение АД. *Лечение:* введение симпатомиметиков, ГКС.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 ЕД, 400 ЕД, 600 ЕД, 1000 ЕД, 2000 ЕД.* В стеклянных флаконах вместимостью 10 см^3 по 200, 400, 600 ЕД. 1, 2, 3 фл. в пачке из картона. В стеклянных флаконах вместимостью 20 см^3 по 1000, 2000 ЕД. 1, 2 фл. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Урапидил (Urapidil*)*

Синонимы

Эбрантил®: капс. пролонг., р-р для в/в введ. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 439

Фамотидин (Famotidine*)*

Синонимы

Квамател®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. *(Gedeon Richter)* 184

ФЛОГЭНЗИМ (PHLOGENZYM®)

Mucos Pharma GmbH & Co, KG (Германия)

СОСТАВ

♣Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой . . . . 1 табл.

активные вещества:

бромелаин . . . . . 450 ЕД (FIP)

трипсин . . . . . 1440 ЕД (FIP) (24 μkat)

рутин (рутозид) . . . . 100 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 148,58 мг; кукурузный крахмал — 24 мг; стеарат магния — 12,72 мг; стеариновая кислота — 11,28 мг; вода очищенная — 6,6 мг; кремния диоксид коллоидный — 6,36 мг; тальк — 2,46 мг

оболочка: метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1) — 11,89 мг; макрогол 6000 — 0,67 мг; тальк — 4,08 мг; триэтилцитрат — 1,2 мг; ванилин — 0,15 мг

табл. п.о. раствор./кишечн., бл. 20, пач. картон. 2
Флогэнзим

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки двояковыпуклые круглой формы, покрытые оболочкой с гладкой поверхностью зеленовато-желтого цвета, характерным запахом; допускаются незначительные отклонения от однородности окраски: мраморность рисунка, точечные вкрапления.

Ядро таблетки на поперечном разрезе светло-желтого цвета, бугристое, оболочка — светло-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противовоспалительное, иммуномодулирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. ФЛОГЭНЗИМ представляет собой лекар-

Ф

ственный препарат новой генерации, состоящий из комбинации высокоактивных протеолитических энзимов (ферментов) растительного и животного происхождения, — бромелаина и трипсина в сочетании с рутином. В комбинации энзимы оказывают плейотропное (множественное) действие, обладая разнообразными фармакологическими действиями на патофизиологические и биохимические процессы. Энзимы препарата реализуют свои лечебные эффекты через *противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиагрегантное, фибринолитическое, тромболитическое, противоотечное и вторичное анальгезирующее действия*. Таблетки препарата, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, транзиторно проходят верхние отделы ЖКТ, не травмируя желудок, всасываются в тонком кишечнике путем резорбции интактных молекул (эндоцитоз, пиноцитоз). Протеазы препарата, связываясь с транспортными белками крови (alpha;-2-макроглобулин и alpha;-1-антитрипсин), образуют обратимый комплекс протеаза-антипротеаза, в котором замаскированы антигенные детерминанты экзогенных протеаз препарата, что предотвращает аллергические реакции. В результате образования комплекса с энзимами антипротеаза (α-2-макроглобулин) переходит в активную форму, которая выполняет функцию внеклеточного регулятора провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их перенос, клиренс и элиминацию.

Образование активного комплекса протеаза-антипротеаза позволяет безопасно перемещать протеолитические энзимы по сосудистому руслу к очагу воспаления и к месту травмы, независимо от места локализации в организме. Комплекс удерживает и замедляет выведение протеолитических энзимов препарата из организма, увеличивает время их циркуляции в сосудистом русле и соответственно терапевтический эффект. Попадая в очаг воспаления и раны, протеолитические энзимы расщепляют (гидролизуют) поврежденные белки, ткани и элиминируют (выводят) клеточные обломки (детрит), способствуя ускорению очищения и заживления раны.

Препарат положительно воздействует на ход воспалительного процесса, модулирует защитные реакции организма, что способствует физиологическому течению воспаления на разных стадиях. Протеолитические энзимы препарата ускоряют распад медиаторов воспаления, расщепляют иммунные комплексы и мембранные депозиты, повышают активность фагоцитов, естественных киллерных клеток, стимулируют интерферонотенез. Протеазы препарата снижают уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ-γ, ФНО-alpha;) и способствуют повышению продукции противовоспалительных цитокинов (в т.ч. ИЛ-4, ИЛ-10), регулируют уровень Ig и антител крови. Энзимы препарата ограничивают патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, восстанавливают иммунологическую реактивность организма.

Протеазы препарата снижают уровень трансформирующего фактора роста β, повышение которого приводит к избыточному рубцеванию. Протеолитические энзимы оказывают регуляторное воздействие на синхронизацию процессов образования базальной мембраны (ламинина), модуляцию раневого процесса и экспрессию факторов ангиогенеза (васкулоэндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов и ряда других факторов). Таким образом энзимы препарата способствуют улучшению репаративных процессов, предупреждению образования гипертрофических и келоидных рубцов, раз-

витию спаечной болезни после оперативных вмешательств на брюшной полости.

Энзимы препарата расщепляют и удаляют поврежденные ткани, ускоряют рассасывание гематом и отеков за счет нормализации проницаемости стенок сосудов, уменьшения инфильтрации интерстиция плазматическими белками, увеличения элиминации белкового детрита и депозитов фибрина, улучшения микроциркуляции и трофических процессов в зоне повреждения. Оптимизация протеолитическими энзимами воспалительного процесса за счет уменьшения онкотического давления и отека тканей, снижения давления на нервные окончания, устранения ишемии и нормализации микроциркуляции, прямого протеолиза медиаторов воспаления дает возможность протеазам оказывать вторичное анальгезирующее действие. Одновременно протеолитические энзимы обеспечивают стимуляцию процессов заживления и репарации, снижают риск тромбоэмболических осложнений при длительной иммобилизации, предупреждают развитие трофических нарушений и гнойных осложнений.

Энзимы препарата положительно влияют на улучшение микроциркуляции, повышение доставки кислорода и питательных веществ в рану, уменьшение воспаления в очаге повреждения, поддержание физиологического процесса регенерации и ускорение восстановления функции органов и тканей.

Препарат улучшает реологические свойства крови (вязкость и текучесть) за счет положительного воздействия на функциональное состояние клеток крови и сосудистой стенки, пластичности (деформабельность) эритроцитов, стабилизации проницаемости эндотелия, повышения фибринолитической активности сыворотки крови, уменьшения плотности адгезивных молекул, снижения агрегации (слипания) тромбоцитов.

Протеолитические энзимы уменьшают количество активированных форм тромбоцитов (сфероэхиноцитов) и микро- и макроагрегатов, т.о. уменьшая риск тромбообразования в сосудах, и одновременно участвуют в лизисе образовавшихся тромбов. Протеолитические энзимы уменьшают уровень атерогенных липидов, способствуя повышению ЛПВП, снижению риска развития атеросклероза и сосудистых нарушений.

Препарат улучшает кровоснабжение бронхов и легочной ткани при хронических заболеваниях дыхательных путей, в т.ч. обусловленных курением, улучшает вязкостные свойства бронхиального секрета, функцию мерцательного эпителия, восстанавливает дренажную функцию бронхов, разжижает мокроту, что облегчает дыхание и уменьшает кашель.

Протеолитические энзимы препарата повышают эффективность антибиотиков, одновременно снижая нежелательные эффекты антибиотикотерапии (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника). Протеазы улучшают расщепление субстратов, оптимизируют баланс микробиоты, способствуют восстановлению эндоэкологии кишечника.

ПОКАЗАНИЯ. В комплексной терапии и профилактике следующих заболеваний и состояний:

- *хирургия* — послеоперационное восстановление и реабилитация больных (улучшение репаративных процессов и регенерации), послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения, предупреждение развития спаечной болезни и образования келоидного рубца, снижение риска тромбоэмболических осложнений при длительной иммобилизации;
- *травматология* — переломы костей, повреждения сухожилий и связок,

ушибы и гематомы мягких тканей, спортивные травмы, ожоги, улучшение интеграции эндопротезов, остеосинтез;
- *ангиология* — острые тромбозы глубоких вен, тромбофлебиты поверхностных вен, посттромботическая болезнь, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и другие хронические ангиопатии, нарушения микроциркуляции, лимфатические отеки (лимфедема);
- *урология* — острые и хронические воспаления мочеполового тракта (цистит, уретрит, цистопиелит, простатит);
- *гинекология* — острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза (аднексит, сальпингоофорит), сосудистые осложнения климактерического периода, снижение частоты и выраженности осложнений заместительной гормональной терапии;
- *кардиология* — ИБС, профилактика приступов стенокардии, снижение риска сосудистых катастроф и повторных инфарктов;
- *гастроэнтерология* — гепатиты;
- *ревматология* — ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, реактивный артрит, ревматическое поражение мягких тканей;
- *неврология* — ишемический инсульт, рассеянный склероз;
- *пульмонология* — пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких;
- *стоматология* — предупреждение осложнений в послеоперационный период при экстракции зубов, гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, реабилитация и восстановление после хирургических вмешательств на челюстно-лицевой области, улучшение интеграции имплантатов, остеосинтез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови;
- детский возраст.

С осторожностью: проведение гемодиализа (после консультации с врачом).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Прием препарата с осторожностью после консультации с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Принимать не менее чем за 30 мин до еды, не раскусывая, запивая водой (200 мл). После операции препарат рекомендуется принимать со 2–3-го дня.

Лечение. Препарат принимают после травм и операций или остром воспалении для расщепления и удаления поврежденных тканей, рассасывания гематом, улучшения трофики тканей и репаративных процессов, уменьшения воспаления и отека, снижения риска осложнений — тромбоза, развития спаечной болезни, образования келоидного рубца и нагноения раны: по 3 табл. 3 раза в день в течение 2 нед. В случае необходимости для улучшения восстановления и заживления курс приема препарата может быть продлен до 4 нед и более по 2 табл. 3 раза в день.

Предупреждение осложнений. Для предупреждения отдаленных последствий после операции — тромбоэмболических осложнений, развития спаечной болезни брюшной полости, трофических нарушений при длительном постельном режиме и иммобилизации больного: препарат рекомендуется принимать продолжительным курсом в дозировке по 2 табл. 3 раза в день в течение 4 нед и более или на весь срок иммобилизации.

Применение с антибиотиками. При назначении антибиотиков препарат применяется для повышения эффективности антибиотикотерапии и уменьшения нежелательных эффектов антибиотиков. Препарат рекомендуется принимать в течение всего курса антибиотикотерапии по 2 табл. 3 раза в день.

Применение с гормонами. При назначении длительных курсов гормонов препарат рекомендуется принимать для снижения риска развития осложнений (тромбозов) по 2 табл. 3 раза в день в течение всего курса приема гормональных препаратов. При назначении заместительной гормональной терапии для снижения риска тромбоза вен нижних конечностей препарат рекомендуется принимать по 2 табл. 3 раза в день повторными курсами по 2 нед с перерывами по 3 недели 3–4 раза в год.

Профилактика. Для предупреждения тромбоза вен нижних конечностей и снижения риска сосудистых катастроф (инфаркта) препарат рекомендуется принимать по 2 табл. 3 раза в день курсом не менее 3–4 нед, повторяя курсы приема препарата 3–4 раза в год.

Изменение курса и дозировок препарата рекомендуется после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат хорошо переносится пациентами. В отдельных случаях может наблюдаться учащение стула, изменение консистенции и запаха стула, которые быстро купируются при временном снижении дозировки препарата. Изредка может возникать аллергическая реакция (кожная сыпь, зуд), которая исчезает после снижения дозы или отмены препарата. При нарушении условий применения препарата возможно возникновение тошноты, вздутия и болей в животе, головной боли, головокружения, экзантемы, общей слабости, ощущения переполненности кишечника. Данные состояния исчезают после снижения дозировки или временной отмены препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Случаев несовместимости с другими ЛС не отмечалось. Применение препарата совместно с антибиотиками повышает эффективность антибиотикотерапии. При применении с гормонами препарат снижает риск тромбообразования.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки препарата неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *В случае инфекционных процессов ФЛОГЭНЗИМ не заменяет антибиотики.*

В случае обострения основного заболевания при приеме препарата рекомендуется временное снижение дозы препарата или временная отмена препарата после консультации с врачом.

Пациентам, страдающим сахарным диабетом, следует учитывать, что каждая таблетка препарата содержит 0,015 ХЕ.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не является допингом, не оказывает негативного влияния на вождение автомобиля и выполнение работ, требующих высокой скорости психических и физических реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой:* в блистерах ПВХ/фольга алюминиевая по 20 шт.; во флаконах из ПЭВД по 800 шт.; в пачке картонной 2, 5 или 10 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Флупиртин (Flupirtine*)*

Синонимы

Катадолон®: капс. *(Teva)* 174
Катадолон® форте: табл. пролонг. *(Teva)* 178

ФРОМИЛИД® УНО (FROMILID® UNO)

Кларитромицин* **203**

KRKA (Словения)

табл. п.о. пролонг. 500 мг, бл. 7, пач. картон. 2

Фромилид® Уно

СОСТАВ

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

ядро

активное вещество:

кларитромицин . . . . . 500 мг (в пересчете на активное вещество 980–1020 мкг/мг)

вспомогательные вещества: натрия алгинат — 80 мг; натрия кальция алгинат — 90 мг; лактозы моногидрат — 225 мг; повидон — 30 мг; полисорбат 80 — 30 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 5 мг; магния стеарат — 10 мг; тальк — 30 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 14,45 мг; тальк — 1,33 мг; краситель хинолиновый желтый (Е104) — 0,5 мг; титана диоксид — 2,64 мг; пропиленгликоль — 1,08 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с маркировкой «U» на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антибактериальное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кларитромицин — полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов. Механизм действия связан с ингибированием синтеза белка микроорганизмов за счет взаимодействия с 50S-субъединицей рибосом микроорганизмов. Кларитромицин оказывает антибактериальное действие как на внеклеточных, так и на внутриклеточных возбудителей. Основное действие кларитромицина бактериостатическое. Как макролидный антибиотик кларитромицин оказывает бактерицидное действие на *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis.*

Активность кларитромицина против следующих возбудителей доказана как *in vitro*, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе «Показания».

Аэробные грамположительные микроорганизмы. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, метициллинчувствительный *Staphylococcus aureus.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы. *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila.*

Другие микроорганизмы. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae.*

Микобактерии *Mycobacterium avium complex (MAC)* — комплекс, включающий в себя *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare.*

Бета-лактамазы не влияют на активность кларитромицина.

Кларитромицин *in vitro* проявляет активность в отношении большинства

штаммов перечисленных ниже микроорганизмов.

Аэробные грамположительные микроорганизмы. *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.* группы *viridans*, *Streptococcus spp.* групп C, F, G, *Listeria monocytogenes.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы. *Bordetella pertussis, Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida.*

Анаэробные грамположительные микроорганизмы. *Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes.*

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы. *Bacteroides melaninogenicus.*

Спирохеты. *Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum.*

Микобактерии. *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum.*

Кампилобактерии. *Campylobacter jejuni.*

Метаболит кларитромицина 14-гидроксикларитромицин также обладает микробиологической активностью; при этом по отношению к *Haemophilus influenzae* он в 2 раза эффективнее кларитромицина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Кларитромицин хорошо всасывается из ЖКТ. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. Фромилид® уно является пролонгированной лекарственной формой препарата, обеспечивая продолжительное высвобождение кларитромицина в ЖКТ. Время достижения C_{max} в плазме при приеме 500 или 1000 мг 1 раз в сутки составляет примерно 6 ч. C_{ss} достигаются в течение 3 дней. При приеме таблеток кларитромицина с пролонгированным действием натощак биодоступность снижается на 30%, поэтому этот препарат рекомендуется принимать во время еды.

Кларитромицин пролонгированного действия хорошо проникает в легкие, кожу и мягкие ткани, достигая в них высоких концентраций, и при этом сохраняет терапевтические концентрации в плазме крови. Концентрация в цереброспинальной жидкости при пероральном приеме незначительна. Связывание с белками плазмы достигает 70%.

Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450ЗА (CYP3A) печени. Приблизительно 20–30% кларитромицина быстро гидроксилируется в печени изоферментами CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием 14-гидроксикларитромицина. $T_{1/2}$ при приеме 500 мг/сут — 5,3 ч, а для 14-гидроксикларитромицина — 7,7 ч. При приеме 2 табл. кларитромицина пролонгированного действия в сутки (1000 мг/сут) $T_{1/2}$ составляет 5,8 ч, а для его активного метаболита — 8,9 ч. Около 40% кларитромицина выводится в неизмененном виде почками и около 30% — кишечником.

Пожилые пациенты. У пожилых пациентов плазменные уровни кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина выше, а выведение медленнее, однако нет необходимости изменять дозу кларитромицина, кроме случаев выраженных нарушений функции почек.

Почечная недостаточность. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью в сравнении со здоровыми добровольцами после приема кларитромицина пролонгированного действия увеличиваются C_{max} кларитромицина в плазме крови, AUC, а также $T_{1/2}$ кларитромицина. Степень изменения коррелирует с уровнем почечной недостаточности. Не рекомендуется прием пролонгированного кларитромицина при Cl креатинина менее 30 мл/мин.

Печеночная недостаточность. У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

ПОКАЗАНИЯ. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные

чувствительными к препарату микроорганизмами:
- инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов (тонзиллит, фарингит, синусит, острый средний отит);
- инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, внебольничная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. фолликулит, рожа).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к кларитромицину или другим антибактериальным препаратам из группы макролидов;
- тяжелая хроническая почечная недостаточность (при Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- печеночная недостаточность тяжелой степени, гепатит (в анамнезе), порфирия;
- совместный прием с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином, эрготамином и другими алкалоидами спорыньи, мидазоламом, алпразоламом, триазоламом;
- эпизоды холестатической желтухи и/или нарушения функции печени, возникшие на фоне приема кларитромицина (в анамнезе);
- I триместр беременности;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: II–III триместры беременности, легкая и умеренная почечная недостаточность (Cl креатинина более 30 мл/мин), печеночная недостаточность, миастения *gravis*, одновременное применение ЛС, метаболизирующихся печенью.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Фромилид® уно возможно во II и III триместрах беременности только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды, проглатывая целиком, не разламывая и не разжевывая.

Взрослым — по 500 мг 1 раз в сутки. Для лечения тяжелых инфекций суточную дозу увеличивают до 2 табл. (по 500 мг) каждые 24 ч.

При тяжелых инфекциях — 2 табл. по 500 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 5–14 дней (внебольничная пневмония и синусит — 6–14 дней).

Пожилые пациенты. У пожилых пациентов нет необходимости изменять дозу кларитромицина, кроме случаев выраженных нарушений функции почек.

Почечная недостаточность. Не рекомендуется применение пролонгированного кларитромицина при Cl креатинина менее 30 мл/мин.

Печеночная недостаточность. У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (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: часто — диспепсия, тошнота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов; нечасто — рвота, диарея, стоматит, глоссит, кандидоз слизистой оболочки полости рта,

изменения цвета зубов и языка, острый панкреатит, гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит, холестатическая желтуха, псевдомембранозный колит, анорексия, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, метеоризм, гастрит; очень редко — сообщалось о случаях печеночной недостаточности с летальным исходом, в основном на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний и/или сопутствующей лекарственной терапии.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — усиленное потоотделение; частота неизвестна — лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой, акне, рожа, эритразма.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль; нечасто — парестезии, сонливость, беспокойство, галлюцинации, судороги, психоз, головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, кошмарные сновидения, деперсонализация, дезориентация, тремор, депрессия; частота неизвестна — мания.

Со стороны органов чувств: часто — искажение или потеря вкусовых ощущений (дисгевзия); нечасто — шум, звон в ушах, отдельные случаи потери слуха (после отмены препарата слух восстанавливается), вертиго; очень редко — случаи изменения обоняния.

Со стороны ССС: нечасто — желудочковая тахикардия, в т.ч. типа «пируэт» *(torsade des pointes)*, трепетание и мерцание желудочков, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Со стороны органов кроветворения: редко — тромбоцитопения (необычные кровотечения, кровоизлияния), лейкопения; частота неизвестна — агранулоцитоз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто — миалгия, артралгия; частота неизвестна — миопатия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — интерстициальный нефрит; частота неизвестна — почечная недостаточность.

Аллергические реакции: нечасто — кожная сыпь, зуд, крапивница, гиперемия кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактические реакции; частота неизвестна — пурпура Шенлейна-Геноха.

Лабораторные показатели: нечасто — повышение концентрации креатинина, гипогликемия (в т.ч. при одновременном применении гипогликемических ЛС), повышение активности ЩФ, повышение билирубина; частота неизвестна — повышение значения МНО, удлинение ПВ.

Прочие: вторичные инфекции (развитие устойчивости к микроорганизмам); нечасто — астения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол.* При одновременном применении с кларитромицином возможно увеличение концентрации препаратов в крови, увеличение интервала QT на ЭКГ, развитие аритмии, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Эрготамин, диэрготамин. При одновременном применении возможно развитие эффектов, связанных с острым отравлением препаратами группы дигидроэрготамина: спазм сосудов, ишемия конечностей, включая ЦНС.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин. Эти препараты являются сильными индукторами системы изофермента цитохрома P450, что может вызвать увеличение метаболизма кларитромицина и, следовательно, снижение его концентрации в плазме крови, ослабление терапевтического эффекта. Вместе с тем увеличивается уровень микробиологически активного метаболита 14-гидроксикларитромицина.

Флуконазол. Несмотря на увеличение равновесной C_{min} кларитромицина при его одновременном применении с флуконазолом, средняя C_{ss} активного метаболита кларитромицина практически не меняется. Поэтому коррекция дозы кларитромицина в случае его одновременного применения с флуконазолом не требуется.

Ритонавир. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина, снижение дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с Cl креатинина 30–60 мл/мин доза кларитромицина может быть уменьшена на 50% (не более 1 табл. препарата Фромилид® уно в день). Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) не следует принимать кларитромицин пролонгированного действия в связи с невозможностью адекватной коррекции дозы (см. «Противопоказания»).

Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид). Возможно возникновение тахикардии типа «пируэт» при одновременном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. Следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет увеличения интервала QT, а также контролировать концентрацию этих препаратов в сыворотке крови.

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A

Одновременное применение кларитромицина и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином пролонгированного действия. Теми же изоферментами CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, осуществляется метаболизм алпразолама, астемизола, карбамазепина, цилостазола, цизаприда, циклоспорина, дизопирамида, алкалоидов спорыньи, ловастатина, метилпреднизолона, мидазолама, омепразола, пероральных антикоагулянтов, пимозида, хинидина, рифабутина, силденафила, симвастатина, такролимуса, терфенадина, триазолама и винбластина. К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы изофермента цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Как и другие макролиды, кларитромицин увеличивает концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например ловастатин и симвастатин). В редких случаях возможно развитие рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно эти препараты.

Непрямые антикоагулянты. Возможно усиление их действия. Следует тщательно контролировать ПВ в случае одновременного применения этих препаратов.

Силденафил, тадалафил и варденафил. Каждый из этих ингибиторов ФДЭ-5 метаболизируется, по крайней мере частично, с участием изофермента CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Одновременное применение кларитромицина с данными препаратами может привести к увеличению ингибирующего воздействия на ФДЭ-5, поэтому следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин. Возможно повышение концентрации теофиллина или карбамазепина в системном кровотоке.

Толтеродин. В части популяции, характеризующейся низкой активностью изофермента CYP2D6, может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов

изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Триазолобензодиазепины. Необходимо избегать одновременного применения с пероральными бензодиазепинами, которые метаболизируются CYP3A, и кларитромицина. В случае их в/в введения при одновременном применении с кларитромицином необходимо тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При одновременном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС (сонливость, спутанность сознания).

Колхицин. При одновременном применении кларитромицина и колхицина, ингибирование Р-гликопротеида (*P-gp*) и/или CYP3A может привести к усилению эффекта колхицина. В отдельных случаях возможны отравления колхицином при одновременном применении кларитромицина с колхицином, в основном у пожилых пациентов; при наличии почечной недостаточности такие случаи заканчивались летальным исходом.

Дигоксин. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина ингибирование *P-gp* кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина, повышению концентрации дигоксина в сыворотке крови у пациентов, развитию клинических симптомов отравления дигоксином.

Зидовудин. Исследования взаимодействия таблеток кларитромицина с замедленным высвобождением с зидовудином не проводилось.

Двунаправленное взаимодействие ЛС

Атазанавир. Являясь субстратами и ингибиторами CYP3A, эти препараты взаимодействуют двунаправлено: увеличивается AUC атазанавира и кларитромицина, уменьшается AUC 14-гидроксикларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина, у больных с нормальной функцией почек не требуется уменьшение дозы, а при умеренной почечной недостаточности (Cl креатинина 30–60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена вдвое. Максимальная суточная доза кларитромицина при одновременном применении с ингибиторами протеаз не должна превышать 1000 мг/сут.

Итраконазол. Кларитромицин может увеличивать уровень итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может увеличить концентрацию кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир. При одновременном применении с кларитромицином в течение ограниченного времени коррекция дозы не требуется. При применении саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Верапамил. При одновременном применении с кларитромицином возможно повышение АД, брадиаритмия и лактоацидоз.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* боль в животе, тошнота, рвота, диарея, головная боль, нарушение сознания, параноидальное поведение, гипокалиемия, гипоксемия.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Большинство штаммов *Staphylococcus spp.*, устойчивых к метициллину и оксациллину, резистентны к кларитромицину.

Среди макролидных антибиотиков существует перекрестная резистентность. Лечение антибиотиками изменяет нормальную микрофлору кишечника, поэтому может наблюдаться суперинфекция, вызванная резистентными микроорганизмами. При развитии вторичной инфекции должна быть назначена адекватная терапия.

При возникновении во время или после лечения тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль активности печеночных ферментов в плазме крови.

При одновременном применении ЛС, метаболизирующихся в печени, рекомендуется измерять их концентрацию в сыворотке крови.

В случае одновременного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать ПВ.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Сведения о влиянии препарата Фромилид® уно на способность управлять автотранспортом и другими техническими устройствами отсутствуют. Однако учитывая возможное развитие побочных эффектов, необходимо соблюдать осторожность при выполнении работы, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.* По 5 или 7 табл. помещают в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. 1 блистер (по 5 табл.) помещают в пачку картонную; 1 или 2 блистера (по 7 табл.) помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Фуразидин (Furazidin)

Синонимы

Фурамаг®: капс. *(Олайнфарм)* 414

ФУРАМАГ® (FURAMAG)

Фуразидин **414**

Олайнфарм (Латвия)

капс. 25 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3

Фурамаг®

СОСТАВ

Капсулы . . . . 1 капс.

фуразидин калия . . . . . 25 мг / 50 мг

вспомогательные вещества: калия карбонат — 6,3/12,6 мг; магния гидроксикарбонат — 25/50 мг; тальк — 1,5/3 мг

капсула 25 мг: желатин — 96,27%; краситель железа оксид желтый

капс. 50 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3
Фурамаг®

(Е172) — 0,73%; титана диоксид (Е171) — 3%
капсула 50 мг: желатин — 97,48%; краситель хинолиновый желтый (Е104) — 1,2%; титана диоксид (Е171) — 1.32%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы по 25 мг:* твердые желатиновые капсулы № 4, коричневато-желтого цвета.
Капсулы по 50 мг: твердые желатиновые капсулы №3, желтого цвета.
Содержимое капсул: порошок от оранжево-коричневого до красновато-коричневого цвета, допускается наличие частиц белого, желтого, оранжевого и оранжево-коричневого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противомикробное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Противомикробное средство широкого спектра действия, относящееся к группе нитрофуранов.
Резистентность к Фурамагу® развивается медленно и не достигает высокой степени.
Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, патогенных штаммов *Staphylococcus spp.* и других микроорганизмов, резистентных к антибиотикам.
Эффективен в отношении грамположительных кокков (стрепто-, стафилококков), грамотрицательных палочек (эшерихий коли, сальмонелл, шигелл, протея, клебсиелл, энтеробактерий), простейших (лямблий). По отношению к *Staphylococcus spp., E.coli, Aerobacter aerogenes, Bact. citrovorum, Proteus mirabilis, Proteus morganii* Фурамаг®, по сравнению с другими нитрофуранами, более активен. Фурамаг® проявляет более высокую активность к *Enterococcus faecalis, Staphylococcus spp.* по сравнению с другими группами антимикробных препаратов.
Против бóльшей части бактерий бактериостатическая концентрация составляет от 1:100 000 до 1:200 000; бактерицидная — примерно в 2 раза больше. Под влиянием нитрофуранов в микроорганизмах происходит подавление дыхательной цепочки и цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), а также угнетение других биохимических процессов в микроорганизмах, в результате чего происходит разрушение их оболочки или цитоплазматической мембраны. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния больного возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. Нитрофураны, в отличие от многих других противомикробных средств, не только не угнетают иммунную систему организма, а наоборот, активизируют ее (повышают титр комплемента и способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы). Нитрофураны в терапевтических дозах стимулируют лейкопоэз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция происходит в тонкой кишке, пу-

тем пассивной диффузии. Всасывание нитрофуранов из дистального сегмента тонкой кишки превышает всасывание из проксимального и среднего сегмента в 2 и 4 раза соответственно (следует учитывать при одновременном лечении урогенитальных инфекций и заболеваний ЖКТ, в т.ч. хронических энтеритов). Нитрофураны плохо всасываются в толстой кишке.

Фурамаг®, являясь смесью фуразидина калия и магния гидроксикарбоната в соотношении 1:1, при пероральном введении имеет более высокую биодоступность, чем фуразидин (после приема капсулы Фурамага® в кислой среде желудка не происходит превращение фуразидина калия в плохо растворимый фуразидин). В организме препарат распределяется равномерно. Клинически важно высокое содержание действующего вещества в лимфе (задерживает распространение инфекции по лимфатическим путям). В желчи концентрация его в несколько раз выше, чем в сыворотке крови, а в ликворе — в несколько раз ниже, чем в сыворотке. В слюне содержание фуразидина составляет 30% от его концентрации в сыворотке крови. Концентрация фуразидина в крови и тканях сравнительно небольшая, что связано с быстрым его выделением, при этом концентрация в моче значительно выше, чем в крови. C_{max} в крови сохраняется от 3 до 7 или 8 ч, в моче фуразидин обнаруживается через 3–4 ч после применения.

В отличие от нитрофурантоина (фурадонина), после приема Фурамага® pH мочи не меняется. Через 4 ч после приема препарата концентрация фуразидина в моче значительно превышает ту концентрацию, которая образуется после приема той же дозы ЛС Фурагин. Выделение через почки происходит в ходе клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (85%), частично подвергается обратной реабсорбции в канальцах. При низких концентрациях препарата в моче преобладает процесс фильтрации и секреции, при высоких — уменьшается секреция и увеличивается реабсорбция. Фуразидин, являясь слабой кислотой, в кислой моче не диссоциирует, подвергается интенсивной реабсорбции, что может усилить развитие системных побочных эффектов. При защелачивании мочи выведение фуразидина усиливается.

Незначительно биотрансформируется (меньше 10%). При снижении выделительной функции почек интенсивность метаболизма возрастает.

ПОКАЗАНИЯ. Инфекции, вызванные чувствительными к фуразидину микроорганизмами.

- урогенитальные инфекции (острый цистит, уретрит, пиелонефрит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- тяжелые инфицированные ожоги;
- гинекологические инфекции;

Профилактически можно применять при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации и др.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препаратам группы нитрофурана;
- беременность;
- кормление грудью;
- тяжелая хроническая почечная недостаточность;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

С осторожностью: почечная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды, запивая большим количеством жидкости.

Взрослым — по 50–100 мг (2–4 капс. по 25 мг или 1–2 капс. по 50 мг) 3 раза в день.

Детям — по 25–50 мг (1–2 капс. по 25 мг) 3 раза в день, но не более 5 мг/кг/сут.

Курс лечения — 7–10 дней; при необходимости курс повторяют через 10–15 дней.

Для профилактики инфекции при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации и др. — взрослым по 50 мг; детям — по 25 мг однократно за 30 мин до процедуры.

Если не принята очередная доза, следует принять следующую в обычное время. Нельзя принимать двойную дозу для замещения пропущенной.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Фурамаг® малотоксичен. Редко наблюдались характерные для других нитрофуранов побочные действия: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, потеря аппетита, полиневрит, нарушения функции печени, аллергические реакции (кожная сыпь, папулезные высыпания).

Если в период лечения Фурамагом® обнаружились побочные действия, не указанные в настоящем описании, то необходимо информировать лечащего врача.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не следует применять Фурамаг® одновременно с ристомицином, хлорамфениколом, сульфаниламидами (повышается риск угнетения кроветворения).

В период лечения желательно воздержаться от употребления алкогольных напитков, т.к. могут усилиться побочные действия.

Не рекомендуется одновременно с нитрофуранами назначать препараты, способные «подкислять» мочу (в т.ч. аскорбиновую кислоту, кальция хлорид).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при передозировке наблюдают симптомы нейротоксического характера, атаксию и тремор.

Лечение: в случае отравления следует выпить большое количество жидкости. Для купирования острых симптомов применяют антигистаминные препараты. Для профилактики невритов возможно назначение витаминов (тиамина бромида).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Для уменьшения вероятности развития побочных действий Фурамаг® запивают большим количеством жидкости. При появлении побочных эффектов применение препарата прекращают (токсические явления чаще проявляются у больных со сниженной выделительной функцией почек).

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не отмечено.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 25 мг, 50 мг*. По 10 капс. в контурной ячейковой упаковке. По 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХАЙЛЕФЛОКС (HILEFLOX)

Левофлоксацин*..... ....**265**

HiGlance Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

табл. п.п.о. 750 мг, бл. 5, пач. картон. 1
Хайлефлокс

СОСТАВ

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

X

табл. п.п.о. 500 мг, бл. 5, пач. картон. 1

Хайлефлокс

активное вещество:
левофлоксацина гемигидрат..... 780,26 мг
(соответствует 750 мг левофлоксацина)
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 71,96 мг; МКЦ — 60,5 мг; повидон К30 — 7,5 мг; метилпарагидроксибензоат — 0,9 мг; пропилпарагидроксибензоат — 0,18 мг; тальк очищенный — 19,5 мг; магния стеарат — 9,6 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 9,6 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза; тальк очищенный; макрогол 6000; титана диоксид; краситель «Солнечный закат» желтый

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

активное вещество:
левофлоксацина гемигидрат..... 520,15 мг
(соответствует 500 мг левофлоксацина)
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 49,33 мг; МКЦ — 40 мг; повидон К30 — 5 мг; метилпарагидроксибензоат — 0,6 мг; пропилпарагидроксибензоат — 0,12 мг; тальк очищенный — 12 мг; магния стеарат — 6,4 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 6,4 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза; тальк очищенный; макрогол 6000; титана диоксид; краситель «Солнечный закат» желтый

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

активное вещество:
левофлоксацина гемигидрат..... ...260 мг
(соответствует 250 мг левофлоксацина)
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 18,64 мг; МКЦ — 30 мг; повидон К30 — 1,1 мг; метилпарагидроксибензоат — 0,3 мг; пропилпарагидроксибензоат — 0,06 мг; тальк очищенный — 10 мг; магния стеарат — 5 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 1,5 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза; тальк очищенный; макрогол 6000; титана диоксид; краситель «Солнечный закат» желтый

табл. п.п.о. 250 мг, бл. 10, пач. картон. 1

Хайлефлокс

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 750 мг:* овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до оранжевого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 500 мг: овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до оранжевого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 250 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до оранжевого цвета.

На изломе ядро от белого с желтым оттенком до желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антибактериальное широкого спектра.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Левофлоксацин — синтетический фторхинолон широкого спектра действия. Ингибирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах чувствительных микроорганизмов.

Левофлоксацин эффективен в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов:

аэробные грамположительные микроорганизмы — *Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus spp.* (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes, Staphylococcus spp.* (лейкотоксинсодержащие и коагулазоотрицательные метициллинчувствительные/умеренно чувствительные штаммы, в т.ч. метициллинчувствительные штаммы *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus spp.* (в т.ч. штаммы *Staphylococcus* групп C и G, *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes,* пенициллинчувствительные/умеренно чувствительные/резистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae,* пенициллинчувствительные/резистентные штаммы *Streptococcus* группы *viridans)*;

аэробные грамотрицательные микроорганизмы — *Acinetobacter spp.* (в т.ч. *Acinetobacter baumanii*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter spp.* (в т.ч. *Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus spp.* (в т.ч. *Haemophilus ducreyi, Haemophilus parainfluenzae,* ампициллиночувствительные/резистентные штаммы *Haemophilus influenzae*), *Helicobacter pylori, Klebsiella spp.* (в т.ч. *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae*), *Moraxela catarrhalis* (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii, Neisseria spp.* (в т.ч. *Neisseria meningitidis* продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу штаммы *Neisseria gonorroeae*), *Pasteurella spp.* (в т.ч. *Pasteurella conis, Pasteurella dagmatis, Pasteurella multocida*), *Proteus spp.* (в т.ч. *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*), *Providencia spp.* (в т.ч. *Providencia rettgeri, Providencia stuartii*), *Pseudomonas spp.* (в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*), *Serratia spp.* (в т.ч. *Serratia marcescens*), *Salmonella spp.;*

анаэробные микроорганизмы — *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterum spp., Veilonella spp.;*

другие микроорганизмы — *Bartonella spp., Chlamydia spp.* (в т.ч. *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis*), *Legionella pneumophila, Mycobacterium spp.* (в т.ч. *Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis*), *Mycoplasma spp.* (в т.ч. *Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae*), *Rickettsia spp., Ureaplasma urealyticum.*

Устойчивые микроорганизмы:
аэробные грамположительные микроорганизмы — *Corynebacterium jeikeium, Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательные метициллинрезистентные штаммы, в т.ч. метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus);*
аэробные грамотрицательные микроорганизмы — *Alcaligenes xylosoxidans;*
другие микроорганизмы — *Mycobacterium avium.*

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция:* после перорального приема левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции. Биодоступность — 99%. C_{max} в плазме достигается через 1–2 ч и для доз левофлоксацина 250, 500 и 750 мг равняется 2,8; 5,2 и 8 мкг/мл соответственно.

Распределение: после приема разовой или многократной дозы количество всосавшегося препарата прямо пропорционально принятой дозе. Равновесная концентрация (C_{SS}) в плазме достигается через 48 ч. Средний объем распределения (V_d) левофлоксацина варьирует от 74 до 112 л. Связывание с белками плазмы — 30–40%. Хорошо проникает в клетки, ткани, органы и секреты: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, альвеолярные макрофаги (концентрация в тканях легких в 2–5 раз превышает концентрацию в плазме), органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты.

Метаболизм: левофлоксацин подвергается ограниченному метаболизму в печени (окисление и/или дезацетилирование).

Выведение: выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. $T_{1/2}$ левофлоксацина — 6–8 ч. Менее 5% принятой дозы выводится в виде десметил- и N-оксид-метаболитов. В неизмененном виде почками выводится 70% принятой внутрь дозы в течение 24 ч и 87% — за 48 ч. 4% принятой внутрь дозы выводится кишечником в течение 72 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:
- инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, обострение хронического бронхита);
- острый бактериальный синусит;
- инфекции мочевыводящих путей и почек (включая острый пиелонефрит);
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы);
- хронический бактериальный простатит;
- интраабдоминальная инфекция (в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную микрофлору);
- туберкулез (в составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к левофлоксацину, другим фторхинолонам или другим компонентам препарата в анамнезе;
- эпилепсия;
- поражение сухожилий, связанное с приемом хинолонов в анамнезе;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации.

С осторожностью — пожилой возраст (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевы-

вая, запивая достаточным количеством воды.

Взрослым пациентам с нормальной функцией почек (Cl креатинина >50 мл/мин) применять в соответствии с представленными в таблице схемами:

Инфекции	Доза, мг	Кратность приема в сутки	Продолжительность лечения, дни
Госпитальная пневмония	750	1	7–14
Внебольничная пневмония	500	1–2	7–14
	750	1	5*
Обострение хронического бронхита	500	1	7
Острый бактериальный синусит	500	1	10–14
	750	1	5
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	250	1	3
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, в т.ч. острый пиелонефрит	250	1	10**
	750	1	5***
Неосложненные инфекции кожи и подкожных тканей	500	1	7–10
Осложненные инфекции кожи и подкожных тканей	750	1	7–14
Хронический бактериальный простатит	500	1	28
	750	1	10
Интраабдоминальная инфекция (в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную микрофлору)	500	1	7–14
Туберкулез (в составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм)	750	1	До 3 мес

* Данный режим показан для лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

** Данный режим показан для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*,и острого пиелонефрита, вызванного *Escherichia coli*.

*** Данный режим показан для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, и острого пиелонефрита, вызванного *Escherichia coli*, включая случаи с сопутствующей бактериемией.

Корректировка дозы левофлоксацина у взрослых пациентов с нарушениями функции почек (Cl креатинина <50 мл/мин)

Доза при нормальной функции почек каждые 24 ч	Cl креатинина от 20 до 49 мл/мин	Cl креатинина от 10 до 19 мл/мин	Cl креатинина менее 10 мл/мин, в т.ч. при гемодиализе или хроническом амбулаторном перитонеальном диализе
750 мг	750 мг каждые 48 ч	Начальная доза 750 мг, затем 500 мг каждые 48 ч	Начальная доза 750 мг, затем 500 мг каждые 48 ч
500 мг	Начальная доза 500 мг, затем 250 мг каждые 24 ч	Начальная доза 500 мг, затем 250 мг каждые 48 ч	Начальная доза 500 мг, затем 250 мг каждые 48 ч
250 мг	Коррекция дозы не требуется	250 мг каждые 48 ч. При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей коррекция дозы не требуется	Информация о коррекции дозы отсутствует

При нарушении функции печени корректировка дозы не требуется, т.к.

X

объем метаболизма левофлоксацина в печени ограничен.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, тремор, беспокойство, парестезии, страх, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения, слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности.

Со стороны ССС: снижение АД, сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала QT, мерцательная аритмия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея (в т.ч. с кровью), нарушение пищеварения, снижение аппетита, боль в животе, псевдомембранозный колит; повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит, дисбактериоз.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь, нервозность).

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, мышечная слабость, миалгия, рабдомиолиз, разрыв сухожилий, тендинит.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии.

Аллергические реакции: зуд и гиперемия кожи, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм, удушье, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

Прочие: фотосенсибилизация, астения, обострение порфирии, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Левофлоксацин увеличивает период полувыведения циклоспорина.

Эффект левофлоксацина снижают ЛС, угнетающие моторику кишечника, сукральфат, алюминий- или магнийсодержащие антацидные ЛС и препараты железа.

НПВС и теофиллин при одновременном применении с левофлоксацином повышают риск развития судорог у предрасположенных пациентов, а ГКС повышают риск разрыва сухожилий.

При одновременном приеме левофлоксацина с гипогликемическими препаратами возможны изменения уровня глюкозы в крови, включая гипергликемию и гипогликемию.

Левофлоксацин усиливает эффект варфарина.

Циметидин и ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение левофлоксацина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, эрозивные поражения слизистых оболочек ЖКТ, удлинение интервала QT, спутанность сознания, головокружение, судороги.

Лечение: промывание желудка, при необходимости — симптоматическая терапия. Специфического антидота не существует, диализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. После нормализации температуры тела рекомендуется продолжать лечение не менее 48–72 ч.

Левофлоксацин принимают не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема антацидов магния/алюминия или сукральфата, или других препаратов,

содержащих кальций, железо или цинк.

Вследствие возможной фотосенсибилизации в период лечения и в течение 5 дней после окончания лечения левофлоксацином необходимо избегать солнечного и искусственного УФ-облучения. При развитии фототоксичности лечение препаратом следует прекратить.

При появлении признаков тендинита и псевдомембранозного колита левофлоксацин немедленно отменяют.

Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог.

При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможен риск гемолитических реакций.

У больных сахарным диабетом во время лечения левофлоксацином следует тщательно следить за уровнем глюкозы в крови.

При одновременном применении левофлоксацина и варфарина показан мониторинг ПВ, МНО или других антикоагуляционных тестов, а также мониторинг признаков кровотечения.

На фоне приема левофлоксацина может нарушаться способность пациента к концентрации внимания и быстрота психомоторных реакций. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 750 мг.*

Дозировка 250 мг: в блистере из ПВХ/алюминия 3, 5 или 10 табл. 1 или 10 блистеров помещены в пачку картонную. 2 блистра по 5 табл. помещены в пачку картонную. *Для стационаров:* в пакете из ПВХ 100, 500 или 1000 табл. 1 пакет помещен в банку ПЭ высокой плотности.

Дозировки 500 мг, 750 мг: в блистере из ПВХ/алюминия 5, 7 или 10 табл. 1 или 10 блистеров помещены в пачку картонную. 2 блистра по 5 табл. помещены в пачку картонную. *Для стационаров:* в пакете из ПВХ 100, 500 или 1000 табл. 1 пакет помещен в банку ПЭ высокой плотности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХАЙРУМАТ (HIRUMAT)

Ибупрофен* + Парацетамол 153

HiGlance Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

табл. 400 мг + 325 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Хайрумат

СОСТАВ

Таблетки .... 1 табл.
активные вещества:
ибупрофен .... 400 мг
парацетамол. .... 325 мг
вспомогательные вещества:
МКЦ — 20 мг, крахмал кукурузный — 136,44 мг, тальк — 10 мг, магния стеарат — 10 мг, кремния

X

диоксид коллоидный — 6,06 мг, карбоксиметилкрахмал натрия — 10 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белого или почти белого цвета овальные двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, жаропонижающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный препарат.

Действие препарата обусловлено входящими в его состав компонентами.

Ибупрофен — НПВС, оказывает анальгетическое, противовоспалительное, жаропонижающее действие. Угнетая ЦОГ-1 и -2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество ПГ (медиаторы боли, воспаления и гипертермической реакции), как в очаге воспаления, так и в здоровых тканях, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления.

Парацетамол — неизбирательно блокирует ЦОГ, преимущественно в ЦНС, слабо влияет на водно-солевой обмен и слизистую оболочку ЖКТ. Оказывает обезболивающее и жаропонижающее действие. В воспаленных тканях пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ-1 и -2, что объясняет низкий противовоспалительный эффект.

Эффективность комбинации выше, чем отдельных компонентов.

Ослабляет артралгию в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Ибупрофен.* Хорошо абсорбируется из ЖКТ. Всасывание незначительно уменьшается при приеме препарата после еды. T_{max} при приеме натощак составляет 45 мин, при приеме после еды — 1,5–2,5 ч, в синовиальной жидкости — 2–3 ч (концентрация ибупрофена выше, чем в плазме крови). Связь с белками плазмы — 90%.

Подвергается пресистемному и постсистемному метаболизму в печени. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы ибупрофена медленно трансформируется в активную S-форму. В метаболизме препарата принимает участие изофермент цитохрома P450 CYP2C9.

Имеет двухфазную кинетику элиминации с $T_{1/2}$ 2–2,5 ч. Выводится почками (в неизмененном виде — не более 1%) и в меньшей степени — с желчью.

Парацетамол. Абсорбция — высокая. T_{max} достигается через 0,5–2 ч. C_{max} в плазме крови — 5–20 мкг/мл. Связь с белками плазмы — 15%. Проникает через ГЭБ. Менее 1% от принятой кормящей матерью дозы парацетамола попадает в грудное молоко. Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме достигается при его назначении в дозе 10–15 мг/кг.

Метаболизируется в печени (90–95%): 80% вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов; 17% подвергается гидроксилированию с образованием 8 активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом с образованием уже неактивных метаболитов. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме парацетамола участвует также изофермент цитохрома P450 CYP2E1.

$T_{1/2}$ — 1–4 ч. Выводится почками в виде метаболитов, только 3% в неизмененном виде. У пожилых больных

снижается Cl препарата и увеличивается $T_{1/2}$.

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 индивидуальная чувствительность к компонентам препарата (в т.ч. к другим НПВС);
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- генетическое отсутствие глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- заболевания системы крови;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- прогрессирующие заболевания почек;
- тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника;
- беременность (III триместр);
- период лактации;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью: бронхиальная астма, бронхоспазм, хроническая сердечная недостаточность, вирусный гепатит, алкогольное поражение печени, печеночная и/или почечная недостаточность, 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, пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. См. «Противопоказания».

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды, не разжевывая, достаточным количеством воды.

Взрослым обычно начальная доза — 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 пищеварительной системы:* диспептические явления, диарея, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, кровотечения из ЖКТ, нарушение функции печени, НПВП-гастропатия (тошнота, рвота, боль в животе, изжога, снижение аппетита, метеоризм, боль и дискомфорт в эпига-

стральной области), раздражение, сухость слизистой оболочки полости рта или боль во рту, изъязвление слизистой оболочки десен, афтозный стоматит, панкреатит, запор, гепатит.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм.

Со стороны органов чувств: снижение слуха, звон или шум в ушах, обратимый токсический неврит зрительного нерва, нечеткость зрительного восприятия или диплопия, сухость и раздражение глаз, отек конъюнктивы и век (аллергического генеза), скотома.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, 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, зуд, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции, анафилактический шок, бронхоспазм, лихорадка, мультиформная 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: отеки, усиление потоотделения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Сочетание с этанолом, ГКС, кортикотропином повышает риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ.

Ибупрофен усиливает действие прямых (гепарин) и непрямых (производные кумарина и индандиона) антикоагулянтов, тромболитиков (алтеплаза, анистреплаза, стрептокиназа, урокиназа), антиагрегантов, колхицина — повышается риск развития геморрагических осложнений.

Усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических ЛС.

Ослабляет эффекты гипотензивных ЛС и диуретиков (за счет ингибирования синтеза почечных ПГ).

Увеличивает концентрацию в крови дигоксина, препаратов лития и метотрексата.

Кофеин усиливает анальгезирующее действие ибупрофена.

Циклоспорин и препараты золота повышают нефротоксичность.

Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота, пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию ибупрофена.

Дифлунисал повышает плазменную концентрацию парацетамола на 50%, что повышает риск развития гепатотоксичности.

Миелотоксические ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата.

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой ибупрофен снижает ее противовоспалительное и антиагрегантное действие.

Индукторы микросомального окисления в печени (фенитоин, этанол, барбитураты, флумецинол, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, что обу-

словливает возможность развития тяжелой интоксикации при передозировке.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы* нарушения функции печени под действием парацетамола могут появиться через 12–48 ч после передозировки. При тяжелой передозировке — печеночная недостаточность с прогрессирующей энцефалопатией, кома, смерть; острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом (в т.ч. при отсутствии тяжелого поражения печени); аритмия, панкреатит.

Лечение: назначение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона: метионина — через 8–9 ч и ацетилцистеина — через 12 ч после передозировки. Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При одновременном применении с антикоагулянтами непрямого действия необходим контроль свертывающей системы крови.

При применении препарата более 5–7 дней следует контролировать показатели периферической крови и функциональное состояние печени.

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 48 ч до исследования. Парацетамол искажает результаты лабораторных исследований содержания глюкозы и мочевой кислоты в плазме крови.

Следует избегать одновременного применения препарата с другими ЛС, содержащими парацетамол и/или НПВС. В период лечения не рекомендуется прием алкогольсодержащих напитков.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Соблюдать осторожность и избегать управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 400 мг + 325 мг.*

Для аптек: в блистерах ПВХ/Ал или Ал/Ал 5, 7 или 10 табл. 1 блистер по 5 табл. помещен в пачку картонную; 1, 5 или 10 блистеров по 10 табл. помещены в пачку картонную; 1 или 10 блистеров по 7 табл. помещены в пачку картонную; 1 блистер по 5, 7 или 10 табл. помещен в пачку картонную с перфорацией, защищенную пленкой ПВХ с внутренней стороны пачки (2 перфорации в виде овала на пачке по 5 табл., 4 перфорации в виде овала на пачке по 7 или 10 табл.).

Для стационаров: в пакете ПЭ 100, 500, 1000 табл. 1 пакет помещен в банку из ПЭ высокой плотности. На банку наклеивают этикетку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Хлоргексидин (Chlorhexidine*)*

Синонимы

Гексикон®: р-р д/наружн. прим., супп. ваг. *(STADA CIS)* 129
Гексикон® Д: супп. ваг. *(STADA CIS)* 129

ЦИБОР® 2500 (ZIBOR 2500)

Бемипарин натрия* *73*

Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)

р-р для п/к введ. 2500 МЕ, шпр. 0,2 мл, уп. контурн. яч. 2, пач. картон. 5
Цибор® 2500

СОСТАВ

Раствор для подкожного введения. . . . . . 1 шприц
активное вещество:
бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина натриевая соль) . . . . . 2500 МЕ антифактора-Ха
вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 0,2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина натриевая соль) — действующее вещество Цибора® 2500 — получают путем деполимеризации гепарина натрия, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Средняя молекулярная масса — 3000–4200 Да. Молекулярно-массовое распределение бемипарина натрия следующее:
- низкомолекулярная фракция (не более 2000 Да) — не более 35%;
- фракция с молекулярной массой (2000–6000 Да) — 50–75%;
- высокомолекулярная фракция (не менее 6000 Да) — не более 15%.

Антифактор-Ха активность бемипарина натрия составляет 80–120 МЕ/мг, а антифактор-IIа активность составляет 5–20 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество. Соотношение активностей антифактор-Ха/антифактор-IIа приблизительно равно 8.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антикоагулянтное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени — на IIа).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка.

Абсорбция. После п/к введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах — 2500 и 3500 МЕ — достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка (0,34±0,08) и (0,45±0,07) МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIа активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается.

Максимальная антифактор-Ха активность в плазме при введении препарата в терапевтических дозах — 5000, 7500, 10000 и 12500 МЕ — достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка (0,54±0,06); (1,22±0,27); (1,42±0,19) и (2,03±0,25) МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIа активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10000 и 12500 МЕ.

Элиминация. При введении бемипарина натрия в дозе 2500–12500 МЕ $T_{1/2}$ составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней;
- подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе;
- активные кровотечения и нарушение свертываемости крови;
- тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы;
- травмы или оперативные вмешательства в области ЦНС, органов зрения и слуха;
- синдром ДВС в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении;
- острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит;
- органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия);
- детский возраст.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

. В связи с отсутствием достоверных клинических данных, подтверждающих безопасность применения препарата при беременности, применять Цибор® 2500 при беременности следует только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому при необходимости применения Цибора® 2500 в период лактации грудное вскармливание на период приема препарата следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

. *П/к.*

Общехирургические вмешательства с умеренным риском венозной тромбоэмболии. В день хирургического вмешательства вводят 2500 МЕ антифактора-Ха за 2 ч до начала или через 6 ч после операции. В последующие дни вводят по 2500 МЕ антифактора-Ха каждые 24 ч.

Ортопедические операции с высоким риском венозной тромбоэмболии. В день хирургического вмешательства вводят 3500 МЕ антифактора-Ха за 2 ч до начала или через 6 ч после операции. В последующие дни вводят по 3500 МЕ антифактора-Ха каждые 24 ч. Для выполнения данного режима дозирования необходимо использовать препарат Цибор® 3500.

Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение не менее 7–10 дней после хирургического вмешательства до момента снижения риска развития тромбоэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Профилактика тромбоэмболии у пациентов без хирургического вмешательства. Рекомендованная суточная доза бемипарина натрия — 2500 или 3500 МЕ, в зависимости от степени риска развития тромбоэмболии.

Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение периода риска развития тромбоэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска. Бемипарин натрия можно вводить в суточной дозе 3500 МЕ пациентам, получающим лечение антикоагулянтами по поводу тромбоза глубоких вен с легочной эмболией или без нее, в качестве терапевтической альтернативы лечению пероральными антикоагулянтами или же в тех случаях, когда последние противопоказаны. Продолжительность курса лечения — не более 3 мес.

Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. У пациентов, находящихся на повторном гемодиализе с длительностью сеансов не более 4 ч, при условии отсутствия риска кровотечений, профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения в процессе гемодиализа достигается путем введения однократной дозы в форме болюсной инъекции препарата в артериальное русло в начале сеанса диализа. Однократная доза для пациентов с массой тела менее 60 кг составляет 2500 МЕ, для пациентов с массой тела более 60 кг — 3500 МЕ.

Коррекция доз для пожилых пациентов не требуется.

Данных, позволяющих дать рекомендации по коррекции доз бемипарина натрия для пациентов с нарушением функции печени и почек, не имеется.

Способ применения (техника проведения подкожной инъекции). Шприцы готовы для непосредственного применения и не требуют стерилизации. Препарат вводят в подкожно-жировой слой переднебоковой области живота или заднебоковой области поясницы (талии), попеременно с правой и с левой стороны. Иглу вводят на всю глубину перпендикулярно (вертикально), а не под углом, в складку кожи, формируемую большим и указательным пальцами. Складку кожи не расправляют, удерживая ее до завершения инъекции. Место инъекции не растирать!

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или эк-

химоз в месте инъекции (приблизительно у 15% пациентов).
Долгосрочная терапия гепарином может приводить к развитию остеопороза.
Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой для других низкомолекулярных гепаринов, и приводится ниже.
Очень часто (≥1/10) — экхимоз в месте инъекции.
Часто (≥1/100, <1/10) — гематома и боль в месте инъекции, кровотечение (в области кожи, слизистых оболочек, ран, ЖКТ, мочеполового тракта), легкое преходящее повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ) и ГГТ.
Нечасто (≥1/1000, <1/100) — кожные аллергические реакции (крапивница, зуд), легкая преходящая тромбоцитопения I типа (см. «Особые указания»).
Редко (<1/1000) — анафилактические реакции (тошнота, рвота, лихорадка, одышка, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, крапивница, зуд), тяжелая тромбоцитопения II типа, некроз кожи в месте инъекции, эпидуральная и спинномозговая гематома после эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Бемипарин натрия нельзя смешивать в одном контейнере с другими препаратами для парентерального введения.
Не рекомендуется одновременное назначение бемипарина натрия с антагонистами витамина К и другими антикоагулянтами, ацетилсалициловой кислотой и другими салицилатами и НПВС, тиклопидином, клопидогрелом и другими ингибиторами агрегации тромбоцитов, системными ГКС и декстраном в связи с потенцированием фармакологического действия бемипарина натрия и повышением риска возникновения кровотечений. В случае неизбежности соответствующей комбинированной терапии бемипарин натрия следует применять под тщательным клиническим и лабораторным контролем.
Одновременное применение лекарственных препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке, также необходимо осуществлять только под тщательным медицинским контролем.
Применение бемипарина натрия, как и других препаратов гепарина, одновременно с нитроглицерином для в/в введения приводит к снижению эффективности антикоагулянта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможны проявления геморрагического синдрома.
Лечение: незначительные кровотечения редко требуют специального лечения; значительные (с риском тромбоза) — могут потребовать назначения протамина сульфата (протамина сульфат приводит к частичному снижению антифактора-Ха активности бемипарина натрия в течение 2 ч после в/в введения в дозе 1,4 мг/100 МЕ антифактора-Ха).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Бемипарин натрия нельзя вводить в/м.
Во избежание риска развития гематом в период терапии препаратом Цибор® 2500 не следует использовать в/м путь введения для других лекарственных препаратов.
Различные низкомолекулярные гепарины не всегда обладают эквивалентной активностью, поэтому для каждого препарата данного класса необходимо соблюдение специфического режима дозирования и способа применения.
Бемипарин натрия, как и другие низкомолекулярные гепарины, может подавлять надпочечниковую секрецию альдостерона, что может приводить к гиперкалиемии, в осо-

бенности у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предшествующим метаболическим ацидозом, повышенной концентрацией калия в плазме или у пациентов, принимающих калийсберегающие препараты. Риск развития гиперкалиемии повышается пропорционально длительности терапии, но такая гиперкалиемия, как правило, обратима. У пациентов группы риска перед началом терапии препаратом Цибор® 2500 необходимо определять электролиты плазмы и регулярно контролировать соответствующие показатели в процессе лечения, в особенности если продолжительность терапии препаратом превышает семь дней.

В редких случаях в начале терапии гепарином наблюдается легкая преходящая тромбоцитопения I типа (количество тромбоцитов — 100000–150000/мм^3), связанная с временной активацией тромбоцитов (см. «Побочные действия»). Как правило, такое состояние не вызывает осложнений и не требует прекращения терапии препаратом Цибор® 2500.

В редких случаях при терапии гепарином наблюдается развитие тяжелой иммунной тромбоцитопении II типа с количеством тромбоцитов значительно ниже 100000/мм^3 (см. «Побочные действия»). Такая реакция обычно возникает между 5-м и 21-м днями терапии. У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе это осложнение может развиться в более ранние сроки.

Рекомендуется проводить подсчет тромбоцитов перед началом терапии препаратом Цибор® 2500, в первый день терапии, далее — регулярно с 3–4-дневными интервалами и по окончании терапии препаратом. В случае значительного снижения числа тромбоцитов (от 30 до 50%), сочетающегося с положительными или неизвестными результатами исследований *in vitro* на наличие антитромбоцитарных антител в присутствии бемипарина натрия или других низкомолекулярных гепаринов и/или гепаринов необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Цибор® 2500 и назначить альтернативное лечение.

Как и при назначении других гепаринов, при применении бемипарина натрия наблюдались случаи некроза кожи, иногда с предшествующим покраснением или болезненными эритематозными пятнами (см. «Побочные действия»). В таких случаях терапию препаратом Цибор® 2500 следует немедленно прекратить.

Профилактическое применение гепарина в сочетании с проведением эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции в редких случаях может приводить к развитию эпидуральной или спинномозговой гематомы, вследствие чего может развиться длительный или устойчивый паралич (см. «Побочные действия»). Риск развития гематомы повышается при использовании эпидурального или спинномозгового катетера для проведения анестезии, при сопутствующем применении препаратов, влияющих на свертываемость крови, таких как НПВС, ингибиторы агрегации тромбоцитов или антикоагулянты (см. «Взаимодействие»), а также при травматической или повторной пункции.

При принятии решения об интервале времени между последним введением гепарина в профилактической дозе и введением либо удалением эпидурального или спинномозгового катетера необходимо учитывать характеристику препарата и профиль пациента. После удаления катетера следующую дозу бемипарина натрия можно вводить

не ранее чем через 4 ч и только после завершения хирургической процедуры.

При принятии решения о назначении терапии антикоагулянтами в контексте проведения эпидуральной или спинномозговой анестезии необходимо соблюдать исключительную осторожность, включая частый контроль с целью обнаружения признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боли в спине, нарушение чувствительности и моторики (онемение и слабость нижних конечностей), а также дисфункции кишечника и мочевого пузыря. Средний медицинский персонал должен быть обучен выявлению данных признаков и симптомов. Пациенты должны быть проинструктированы на предмет необходимости немедленного информирования медсестер или врачей при возникновении указанных симптомов.

При подозрении на наличие эпидуральной или спинномозговой гематомы необходимо срочное установление диагноза с принятием терапевтических мер, вплоть до медуллярной декомпрессии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для подкожного введения, 2500 МЕ.* По 0,2 мл препарата в шприце *HYPAK® SCF®* из боросиликатного стекла (тип I, Евр.Ф.) с номинальной вместимостью 0,5 мл.

По 2 шприца в контурной ячейковой упаковке (блистере). По 1, 5, 15 или 50 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЦИБОР® 3500 (ZIBOR 3500)

Бемипарин натрия* *73*

Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)

р-р для п/к введ. 3500 МЕ, шпр. 0,2 мл, уп. контурн. яч. 2, пач. картон. 5

Цибор® 3500

СОСТАВ

Раствор для подкожного введения. . . . . 1 шприц

активное вещество:
бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина натриевая соль) . . . . . 3500 МЕ антифактора-Ха

вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 0,2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина натриевая соль) — действующее вещество Цибора® 3500 — получают путем деполимеризации гепарина натрия, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиней.

Ц

Средняя молекулярная масса — 3000–4200 Да. Молекулярно-массовое распределение бемипарина натрия следующее:

- низкомолекулярная фракция (не более 2000 Да) — не более 35%;
- фракция с молекулярной массой (2000–6000 Да) — 50–75%;
- высокомолекулярная фракция (не менее 6000 Да) — не более 15%.

Антифактор-Ха активность бемипарина натрия составляет 80–120 МЕ/мг, а антифактор-IIа активность составляет 5–20 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество. Соотношение активностей антифактор-Ха/антифактор-IIа приблизительно равно 8.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антикоагулянтное*.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени — на IIа).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка.

Абсорбция. После п/к введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах — 2500 МЕ и 3500 МЕ — достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка (0,34±0,08) и (0,45±0,07) МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIа активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается.

Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах — 5000, 7500, 10000 и 12500 МЕ — достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка (0,54± 0,06); (1,22±0,27); (1,42±0,19) и (2,03±0,25) МЕ антифактор-Ха/ мл соответственно. Антифактор-IIа активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10000 и 12500 МЕ.

Элиминация. При введении бемипарина натрия в дозе 2500–12500 МЕ $T_{1/2}$ составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней;
- подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе;

- активные кровотечения и нарушение свертываемости крови;
- тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы;
- травмы или оперативные вмешательства в области ЦНС, органов зрения и слуха;
- синдром ДВС в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении;
- острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит;
- органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия);
- детский возраст.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В связи с отсутствием достоверных клинических данных, подтверждающих безопасность применения препарата при беременности, применять Цибор® 3500 при беременности следует только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому при необходимости применения Цибора® 3500 в период лактации грудное вскармливание на период приема препарата следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *П/к.*

Общехирургические вмешательства с умеренным риском венозной тромбоэмболии. В день хирургического вмешательства вводят 2500 МЕ антифактора-Ха за 2 ч до начала или через 6 ч после операции. В последующие дни вводят по 2500 МЕ антифактора-Ха каждые 24 ч. Для выполнения данного режима дозирования необходимо использовать препарат Цибор® 2500.

Ортопедические операции с высоким риском венозной тромбоэмболии. В день хирургического вмешательства вводят 3500 МЕ антифактора-Ха за 2 ч до начала или через 6 ч после операции. В последующие дни вводят по 3500 МЕ антифактора-Ха каждые 24 ч.

Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение не менее 7–10 дней после хирургического вмешательства до момента снижения риска развития тромбоэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Профилактика тромбоэмболии у пациентов без хирургического вмешательства. Рекомендованная суточная доза бемипарина натрия — 2500 или 3500 МЕ, в зависимости от степени риска развития тромбоэмболии.

Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение периода риска развития тромбоэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска. Бемипарин натрия можно вводить в суточной дозе 3500 МЕ пациентам, получающим лечение антикоагулянтами по поводу тромбоза глубоких вен с легочной эмболией или без нее, в качестве терапевтической альтернативы лечению пероральными антикоагулянтами или же в

тех случаях, когда последние противопоказаны. Продолжительность курса лечения — не более 3 мес.

Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. У пациентов, находящихся на повторном гемодиализе с длительностью сеансов не более 4 ч, при условии отсутствия риска кровотечений, профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения в процессе гемодиализа достигается путем введения однократной дозы в форме болюсной инъекции препарата в артериальное русло в начале сеанса диализа. Однократная доза для пациентов с массой тела менее 60 кг составляет 2500 МЕ, для пациентов с массой тела более 60 кг — 3500 МЕ.

Коррекция доз для пожилых пациентов не требуется.

Данных, позволяющих дать рекомендации по коррекции доз бемипарина натрия для пациентов с нарушением функции печени и почек, не имеется.

Способ применения (техника проведения подкожной инъекции). Шприцы готовы для непосредственного применения и не требуют стерилизации. Препарат вводят в подкожно-жировой слой переднебоковой области живота или заднебоковой области поясницы (талии), попеременно с правой и с левой стороны. Иглу вводят на всю глубину перпендикулярно (вертикально), а не под углом, в складку кожи, формируемую большим и указательным пальцами. Складку кожи не расправляют, удерживая ее до завершения инъекции. Место инъекции не растирать!

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции (приблизительно у 15% пациентов). Долгосрочная терапия гепарином может приводить к развитию остеопороза.

Частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует таковой для других низкомолекулярных гепаринов и приводится ниже.

Очень часто (≥1/10) — экхимоз в месте инъекции.

Часто (≥1/100, <1/10) — гематома и боль в месте инъекции, кровотечение (в области кожи, слизистых оболочек, ран, ЖКТ, мочеполового тракта), легкое преходящее повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ) и ГГТ.

Нечасто (≥1/1000, <1/100) — кожные аллергические реакции (крапивница, зуд), легкая преходящая тромбоцитопения I типа (см. «Особые указания»).

Редко (<1/1000) — анафилактические реакции (тошнота, рвота, лихорадка, одышка, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, крапивница, зуд), тяжелая тромбоцитопения II типа, некроз кожи в месте инъекции, эпидуральная и спинномозговая гематома после эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Бемипарин натрия нельзя смешивать в одном контейнере с другими препаратами для парентерального введения.

Не рекомендуется одновременное назначение бемипарина натрия с антагонистами витамина К и другими антикоагулянтами, ацетилсалициловой кислотой и другими салицилатами и НПВС, тиклопидином, клопидогрелом и другими ингибиторами агрегации тромбоцитов, системными ГКС и декстраном в связи с потенцированием фармакологического действия бемипарина натрия и повышением риска возникнове-

ния кровотечений. В случае неизбежности соответствующей комбинированной терапии бемипарин натрия следует применять под тщательным клиническим и лабораторным контролем.

Одновременное применение лекарственных препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке, также необходимо осуществлять только под тщательным медицинским контролем.

Применение бемипарина натрия, как и других препаратов гепарина, одновременно с нитроглицерином для в/в введения приводит к снижению эффективности антикоагулянта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможны проявления геморрагического синдрома.

Лечение: незначительные кровотечения редко требуют специального лечения; значительные (с риском тромбоза) могут потребовать назначения протамина сульфата (протамина сульфат приводит к частичному снижению антифактор-Ха активности бемипарина натрия в течение 2 ч после в/в введения в дозе 1,4 мг/100 МЕ антифактора-Ха).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Бемипарин натрия нельзя вводить в/м.

Во избежание риска развития гематом в период терапии препаратом Цибор® 3500 не следует использовать внутримышечный путь введения для других лекарственных препаратов.

Различные низкомолекулярные гепарины не всегда обладают эквивалентной активностью, поэтому для каждого препарата данного класса необходимо соблюдение специфического режима дозирования и способа применения.

Бемипарин натрия, как и другие низкомолекулярные гепарины, может подавлять надпочечниковую секрецию альдостерона, что может приводить к гиперкалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предшествующим метаболическим ацидозом, повышенной концентрацией калия в плазме или у пациентов, принимающих калийсберегающие препараты. Риск развития гиперкалиемии повышается пропорционально длительности терапии, но такая гиперкалиемия, как правило, обратима. У пациентов группы риска перед началом терапии препаратом Цибор® 3500 необходимо определять электролиты плазмы и регулярно контролировать соответствующие показатели в процессе лечения, в особенности если продолжительность терапии препаратом превышает семь дней.

В редких случаях в начале терапии гепарином наблюдается легкая преходящая тромбоцитопения I типа (количество тромбоцитов — 100000–150000/мм^3), связанная с временной активацией тромбоцитов (см. «Побочные действия»). Как правило, такое состояние не вызывает осложнений и не требует прекращения терапии препаратом Цибор® 3500.

В редких случаях при терапии гепарином наблюдается развитие тяжелой иммунной тромбоцитопении II типа с количеством тромбоцитов значительно ниже 100000/мм^3 (см. «Побочные действия»). Такая реакция обычно возникает между 5-м и 21-м днями терапии. У пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией в анамнезе это осложнение может развиться в более ранние сроки.

Рекомендуется проводить подсчет тромбоцитов перед началом терапии препаратом Цибор® 3500, в первый день терапии, далее — регулярно с 3–4-дневными интервалами и по окончании терапии препаратом. В

случае значительного снижения числа тромбоцитов (от 30 до 50%), сочетающегося с положительными или неизвестными результатами исследований *in vitro* на наличие антитромбоцитарных антител в присутствии бемипарина натрия или других низкомолекулярных гепаринов и/или гепаринов, необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Цибор® 3500 и назначить альтернативное лечение.

Как и при назначении других гепаринов, при применении бемипарина натрия наблюдались случаи некроза кожи, иногда с предшествующим покраснением или болезненными эритематозными пятнами (см. «Побочные действия»). В таких случаях терапию препаратом Цибор® 3500 следует немедленно прекратить.

Профилактическое применение гепарина в сочетании с проведением эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции в редких случаях может приводить к развитию эпидуральной или спинномозговой гематомы, вследствие чего может развиться длительный или устойчивый паралич (см. «Побочные действия»). Риск развития гематомы повышается при использовании эпидурального или спинномозгового катетера для проведения анестезии, при сопутствующем применении препаратов, влияющих на свертываемость крови, таких как НПВС, ингибиторы агрегации тромбоцитов или антикоагулянты (см. «Взаимодействие»), а также при травматической или повторной пункции.

При принятии решения об интервале времени между последним введением гепарина в профилактической дозе и введением либо удалением эпидурального или спинномозгового катетера необходимо учитывать характеристику препарата и профиль пациента. После удаления катетера следующую дозу бемипарина натрия можно вводить не ранее чем через 4 ч и только после завершения хирургической процедуры.

При принятии решения о назначении терапии антикоагулянтами в контексте проведения эпидуральной или спинномозговой анестезии необходимо соблюдать исключительную осторожность, включая частый контроль с целью обнаружения признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боли в спине, нарушение чувствительности и моторики (онемение и слабость нижних конечностей), а также дисфункции кишечника и мочевого пузыря. Средний медицинский персонал должен быть обучен выявлению данных признаков и симптомов. Пациенты должны быть проинструктированы на предмет необходимости немедленного информирования медсестер или врачей при возникновении указанных симптомов. При подозрении на наличие эпидуральной или спинномозговой гематомы необходимо срочное установление диагноза с принятием терапевтических мер, вплоть до медуллярной декомпрессии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

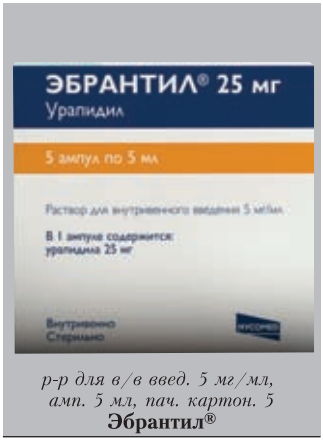
ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для подкожного введения 3500 МЕ.* По 0,2 мл препарата в шприце *HYPAK® SCF®* из боросиликатного стекла (тип I, Евр.Ф.) с номинальной вместимостью 0,5 мл. По 2 шприца в контурной ячейковой упаковке (блистере). По 1, 5, 15 или 50 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭБРАНТИЛ® (EBRANTIL®)

Урапидил*..... 403

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



р-р для в/в введ. 5 мг/мл, амп. 5 мл, пач. картон. 5
Эбрантил®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения .... 1 мл
активное вещество:
урапидила гидрохлорид ... 5,47 мг (соответствует 5 мг урапидила)
вспомогательные вещества: пропиленгликоль; натрия гидрофосфата дигидрат; натрия дигидрофосфата дигидрат; вода для инъекций

Капсулы пролонгированного действия ....1 капс.
активное вещество:
урапидил..... ....30 мг
вспомогательные вещества: сахарная крупка — 62,43 мг; метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:2) — 0,62 мг; тальк — 1,18 мг; диэтилфталат — 0,06 мг; фумаровая кислота — 8,88 мг; гипромеллоза — 11,28 мг; этилцеллюлоза — 1,75 мг; стеариновая кислота — 0,47 мг; гипромеллозы фталат — 0,72 мг
оболочка капсулы: желатин — 32,707 мг; титана диоксид (Е171) — 1,2 мг; краситель железа оксид желтый — 0,293 мг; вода очищенная — 5,8 мг
чернила черные очищенные для маркировки: (шеллак, краситель железа оксид черный (Е172), пропиленгликоль) — не более 0,19мг
сахарная крупка: сахароза — 80–91,5%; кукурузный крахмал — 8,5–20%; вода очищенная — не более 1,5%

Капсулы пролонгированного действия ....1 капс.
активное вещество:
урапидил..... ....60 мг
вспомогательные вещества: сахарная крупка — 124,86 мг; метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:2) — 1,24 мг; тальк — 2,35 мг; диэтилфталат — 0,12 мг; фумаровая кислота — 17,77 мг; гипромеллоза — 22,55 мг; этилцеллюлоза — 3,51 мг; стеариновая кислота — 0,95 мг; гипромеллозы фталат — 1,43 мг
оболочка капсулы: желатин — 52,071 мг; титана диоксид (Е171) — 1,764 мг; индигокармин — 0,03 мг; вода очищенная — 9,135 мг
сахарная крупка: сахароза — 80–91,5%; кукурузный крахмал — 8,5–20%; вода очищенная — не более 1,5%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Раствор для в/в введения: прозрачный бесцветный.
Капсулы 30 мг: желатиновые твердые (№4) с непрозрачными корпусом и крышечкой желтого цвета, с нанесенной на корпус надписью черного цвета «Ebr 30».

р-р для в/в введ. 5 мг/мл, амп., 10 мл, пач. картон. 5
Эбрантил®

Капсулы 60 мг: желатиновые твердые (№2) с непрозрачными корпусом и светло-голубой крышечкой.

Содержимое капсул: гранулы желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гипотензивное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Раствор*

Эбрантил® относится к препаратам, блокирующим постсинаптические α_1-адренорецепторы, благодаря чему снижается периферическое сопротивление. Кроме того, препарат Эбрантил® регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса и обладает слабым β-адреноблокирующим действием. ЧСС, сердечный выброс при его введении не меняются. Низкий сердечный выброс может повышаться за счет снижения сосудистого сопротивления. Ортостатических явлений, как правило, препарат Эбрантил® не вызывает. Блокирует вазоконстрикцию, вызываемую α_2-адренорецепторами, и не вызывает рефлекторной тахикардии, обусловленной вазодилатацией.

Препарат Эбрантил® сбалансированно снижает сАД и дАД, уменьшая периферическое сопротивление.

Урапидил снижает пред- и постнагрузку на сердце, повышает эффективность сердечного сокращения, тем самым, при отсутствии аритмии, препарат увеличивает сниженный минутный объем сердца.

Механизм действия. Препарат Эбрантил® имеет центральный и периферический механизмы действия.

Преимущественно блокирует периферические постсинаптические α_1-адренорецепторы, т.о. препарат блокирует сосудосуживающее действие катехоламинов.

В ЦНС урапидил влияет на активность сосудодвигательного центра, что проявляется в предотвращении рефлекторного изменения тонуса симпатической нервной системы.

Урапидил не влияет на показатели углеводного обмена, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержки жидкости в организме.

Капсулы

Урапидил имеет центральный и периферический механизм действия. Блокирует постсинаптические α_1-адренорецепторы, благодаря чему снижается ОПСС.

Регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса за счет стимуляции серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов сосудодвигательного центра (предотвращает рефлекторное увеличение тонуса симпатической нервной системы).

ЧСС и сердечный выброс не меняются. Низкий сердечный выброс может повышаться за счет снижения ОПСС.

Стимулирует пресинаптические α_2-адренорецепторы.

Снижает сАД и дАД, не вызывает рефлекторной тахикардии.

Снижает пред- и постнагрузку на сердце, повышает эффективность сер-

дечного сокращения, т.о. (при отсутствии аритмии) увеличивает сниженный минутный объем сердца.

Не влияет на показатели углеводного обмена, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержки жидкости в организме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Раствор*

После в/в введения 25 мг урапидила наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата: сначала — быстрое снижение (α-фаза), а затем — медленное (β-фаза).

Период распределения препарата составляет около 35 мин.

V_d — 0,8 л/кг (0,6–1,2 л/кг). Бóльшая часть урапидила метаболизируется в печени. Основной метаболит — гидроксилированное в 4-м положении бензольного кольца производное, которое практически не обладает антигипертензивной активностью.

О-деметилированный метаболит образуется в очень малых количествах и практически также активен, как урапидил. 50–70% урапидила и его метаболитов (15% — в виде активного препарата) выводится почками, остальное выводится через кишечник в виде метаболитов (в основном в виде неактивного парагидроксилированного урапидила).

$T_{1/2}$ после в/в болюсного введения составляет 2,7 ч (1,8–3,9 ч). Связывание с белками плазмы крови — 80%. Относительно низкая степень связывания с белками плазмы крови минимизирует вероятность взаимодействия урапидила с ЛС, сильно связывающимися с белками плазмы крови.

У пожилых пациентов, а также у пациентов с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью V_d и клиренс урапидила снижены, а $T_{1/2}$ увеличен.

Урапидил проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Капсулы

После приема внутрь 80–90% урапидила всасывается в ЖКТ. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 80%, а V_d — 0,77 л/кг.

C_{max} в плазме крови достигается через 4–6 ч после приема препарата внутрь; $T_{1/2}$ составляет примерно 4,7 ч (3,3–7,6 ч).

Метаболизируется преимущественно в печени. Основной метаболит — гидроксилированное производное (в 4-м положении бензольного кольца), которое практически не обладает антигипертензивной активностью. О-деметилированный метаболит образуется в очень малых количествах и практически так же активен, как урапидил.

50–70% урапидила и его метаболитов (15% — в виде активного вещества) выводится почками, остальное выводится через кишечник в виде метаболитов (в основном в виде неактивного парагидроксилированного урапидила).

У пожилых и у пациентов с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью V_d и клиренс снижены, а $T_{1/2}$ увеличен.

Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Относительная биодоступность капсул пролонгированного действия, по сравнению с раствором урапидила для приема внутрь, составляет 92% (83–103%).

ПОКАЗАНИЯ. *Раствор*

- гипертонический криз;
- рефрактерная гипертензия или тяжелая степень ее выраженности;
- управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции.

Капсулы

Артериальная гипертензия тяжелой степени (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Раствор*

- повышенная чувствительность к препарату;
- аортальный стеноз;
- открытый Боталлов проток;
- беременность;
- период лактации (эффективность и безопасность не установлены);
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: пожилой возраст, нарушение функции печени и/или почек, гиповолемия.

Капсулы

- повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность, период лактации;
- непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы.

С осторожностью: нарушение функции печени, средняя/тяжелая степень почечной недостаточности, хроническая сердечная недостаточность, стеноз аортального или митрального клапана, эмболия легочной артерии, нарушение сократимости миокарда вследствие заболевания сердечной сумки (в т.ч. тампонада, хронический перикардит), одновременное применение с циметидином, пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Капсулы*

Эбрантил® не следует применять во время беременности и в период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по его применению.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Раствор, в/в.*

Вводят струйно или путем длительной инфузии в положении больного лежа.

Гипертонический криз, тяжелая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия

1. *В/в:* 10–50 мг препарата Эбрантил® медленно вводят под контролем АД. Снижение АД ожидается в течение 5 мин после введения. В зависимости от терапевтического эффекта, возможно повторное введение препарата Эбрантил®.

2. *В/в капельная или непрерывная инфузия* с помощью перфузионного насоса. Поддерживающая доза — в среднем 9 мг/ч, т.е. 250 мг препарата Эбрантил® (10 амп. по 5 мл или 5 амп. по 10 мл) в 500 мл раствора для инфузий (1 мг = 44 капли = 2,2 мл).

Максимальное допустимое соотношение — 4 мг препарата Эбрантил® на 1 мл раствора для инфузий.

Рекомендуемая максимальная начальная скорость — 2 мг/мин.

Скорость капельного введения зависит от показателей АД пациента.

Раствор для капельной инфузий, предназначенный для поддержания АД, готовится следующим образом.

Обычно 250 мг препарата (10 амп. по 5 мл или 5 амп. по 10 мл) препарата Эбрантил® добавляют к 500 мл раствора для инфузий, например физиологического раствора, 5 или 10% раствора декстрозы (глюкозы).

Если для введения поддерживающей дозы используется перфузионный насос, то 100 мг (4 ампулы по 5 мл или 2 ампулы по 10 мл) препарата Эбрантил® вводят в шприц перфузионного насоса и разводят до 50 мл физиологическим раствором, 5 или 10% раствором декстрозы (глюкозы).

Управляемое (контролируемое) снижение АД при его повышении во время и/или после хирургической операции.

Непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью в/в введения.

Схема дозирования представлена на рисунке.

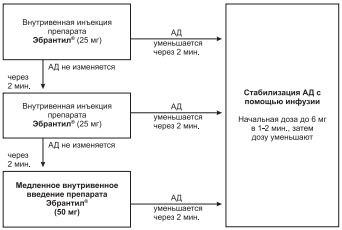


Рисунок. Схема дозирования препарата Эбрантил®.

Примечания:

- если ранее использовались другие гипотензивные средства, то препарат Эбрантил®, можно вводить только через промежуток времени, достаточный, чтобы подействовал(и) ранее введенный(е) препарат(ы); дозу препарата Эбрантил® следует соответственно скорректировать;
- при использовании гипотензивных средств у пожилых пациентов необходимо соблюдать осторожность; начальная доза должна быть снижена по сравнению с рекомендуемой, поскольку чувствительность у пожилых пациентов к препаратам такого ряда часто изменена (V_d снижен, а $T_{1/2}$ увеличен).

Введение препарата может быть однократным или многократным. Инъекционное введение препарата можно сочетать с последующей капельной инфузией. Парентеральную терапию можно повторить при новом повышении АД.

Капсулы, внутрь.

Принимают утром и вечером, одновременно с приемом пищи, запивая небольшим количеством воды.

Дозу препарата необходимо подбирать индивидуально.

По 1 капс. 30 мг препарата Эбрантил® 2 раза в день. При необходимости доза препарата Эбрантил® может быть увеличена до 120 мг (по 2 капс. 30 мг или по 1 капс. 60 мг 2 раза в день).

Максимальная суточная доза составляет 180 мг, разделенная на два приема. *Применение у пожилых пациентов, а также пациентов с нарушением функции печени и/или тяжелой и средней степенью тяжести почечной недостаточностью.* При применении препарата Эбрантил® у данной категории пациентов может потребоваться уменьшение дозы в зависимости от показателей АД и лабораторных показателей функции печени и/или почек.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Раствор*

Большинство из следующих побочных эффектов обусловлены резким падением АД, однако опыт клинического применения показывает, что они исчезают в течение нескольких минут даже после проведения капельной инфузии препарата Эбрантил®. При тяжелых побочных эффектах может потребоваться прекращение лечения.

Перечень побочных явлений с указанием частоты их развития представлен в таблицах.

Таблица 1

Побочные эффекты препарата Эбрантил® (раствор для в/в введения)

Система органов	Частота			
	Часто (≥ 1:100, <1:10)	Иногда (≥1:1000, < 1:100)	Редко (≥1:10000, <1:1000)	Очень редко (<1:10000)
Со стороны сердечно-сосудистой системы		Сердцебиение; тахикардия; брадикардия; чувство сдавления в груди; одышка; аритмии		

Э

Система органов	Частота			
	Часто (≥ 1:100, <1:10)	Иногда (≥1:1000, < 1:100)	Редко (≥1:10000, <1:1000)	Очень редко (<1:10000)
Со стороны ЖКТ	Тошнота	Рвота		
Со стороны лабораторных показателей				Тромбоцитопения
Со стороны ЦНС	Головокружение; головная боль; утомляемость			Чувство беспокойства
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Приапизм	
Со стороны мочевыделительной системы	Протеинурия		Нефропатия, нефротический синдром	
Со стороны кожных покровов		Повышенное потоотделение	Аллергические реакции (кожный зуд, покраснение кожи, экзантема)	

Капсулы

Таблица 2

Побочные эффекты препарата Эбрантил (капсулы пролонгированного действия)

Система органов	Частота		
	Часто (≥ 1:100, <1:10)	Иногда (≥1:1000, < 1:100)	Очень редко (<1:10000)
Со стороны ССС		Ощущение сердцебиения, тахикардия, брадикардия, чувство сдавления или боли в груди (симптомы, типичные для приступа стенокардии), ортостатическая гипотензия	
Со стороны ЖКТ	Тошнота	Рвота, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта	
Лабораторные показатели			Обратимое повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения
Со стороны ЦНС	Головокружение, головная боль		
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Приапизм
Со стороны мочевыделительной системы			Генерализованные отеки, учащенное мочеиспускание и учащение случаев недержания мочи

Система органов	Частота		
	Часто (≥ 1:100, <1:10)	Иногда (≥1:1000, < 1:100)	Очень редко (<1:10000)
Со стороны кожных покровов		Аллергические реакции (кожный зуд, сухость кожи, экзантема)	
Со стороны дыхательной системы		Заложенность носа	

* В очень редких случаях наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов при применении урапидила, однако невозможно было установить какую-либо причинную связь с терапией препаратом Эбрантил® (например посредством иммуногематологических исследований).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Гипотензивное действие урапидила может усиливаться при совместном приеме с α-адреноблокаторами или другими гипотензивными средствами, а также при гиповолемии (тошнота, рвота) и при приеме этанола.

При одновременном приеме циметидина C_{max} урапидила в плазме крови может увеличиваться на 15%.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Раствор*

Симптомы: головокружение, ортостатический коллапс, утомляемость, заторможенность.

Лечение: при резком падении АД необходимо приподнять пациенту ноги и начать инфузионную терапию для увеличения ОЦК. При неэффективности этих мер можно начать инфузию вазоконстрикторов под контролем АД. В очень редких случаях необходимо в/в введение катехоламинов (0,5–1 мг эпинефрина (адреналина), разведенного в 10 мл физиологического раствора).

Капсулы

Симптомы: выраженное снижение АД, головокружение, повышенная утомляемость, заторможенность, коллапс.

Лечение: в течение первых 4 ч после передозировки возможно промывание желудка и применение активированного угля. При выраженном снижении АД — пациенту придать горизонтальное положение, ноги приподнять, проводить мероприятия по увеличению ОЦК; симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Раствор*

Возможно одновременное применение с другими назначаемыми внутрь гипотензивными средствами.

Нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет.

Капсулы

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В период терапии препаратом Эбрантил® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для в/в введения, 5 мг/мл:* в ампулах нейтрального бесцветного стекла (тип I, Европейская фармакопея) с точкой разлома и двумя маркирующими полосками, по 5 мл; в ампулах нейтрального бесцветного стекла (тип I, Европейская фармакопея) с точкой разлома и одной маркирующей полосками, по 10 мл; в упаковках контурных ячейковых пластиковых по 5 шт.; в пачке картонной 1 упаковка.

Капсулы пролонгированного действия 30 и 60 мг: во флаконах из ПЭ, укупоренных навинчивающимися ПЭ крышками с полостями, содержащими силикагель, и кольцами, обеспечивающими контроль первого вскрытия, по 30, 50 или 100 шт.; в пачке картонной 1 флакон.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭКСПОРТАЛ® (EXPORTALE)

Лактитол *259*

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия)

пор. д/р-ра для приема внутрь, пак. бум. ламин. 10 г, стрип 2, пач. картон. 10
пор. д/р-ра для приема внутрь, пак. бум. ламин. 5 г, стрип 2, пач. картон. 3
Экспортал®

СОСТАВ

♣Порошок для приготовления раствора для приема внутрь .... 1 уп.
активное вещество:
лактитола моногидрат — 5 г или 10 г в пакетике; 200 г или 500 г — в пластиковых контейнерах

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Порошок:* белый, кристаллический.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Слабительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. В толстом кишечнике лактитол расщепляется под действием флоры кишечника на низкомолекулярные органические кислоты, что приводит к повышению осмотического давления в толстом кишечнике, увеличению объема каловых масс, их размягчению, облегчению дефекации и нормализации работы кишечника. Слабительный эффект обычно наступает в течение 24 ч после применения препарата (отсроченность обусловлена прохождением препарата через ЖКТ). В начале курса лечения возможна задержка слабительного действия препарата, эффект может наступить на 2-й или 3-й день его применения.

У больных с печеночной энцефалопатией или комой (или прекомой) эффект достигается за счет миграции аммиака из крови в толстый кишечник (благодаря снижению pH, увеличению осмотического давления в просвете кишечника), удаления из толстой кишки задержанных ионов аммония и других азотсодержащих токсических веществ. Лактитол подавляет протеолитические бактерии и увеличивает количество ацидофильных бактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Лактитол осуществляет свой эффект только в толстом кишечнике, куда он полностью попадает после приема внутрь. Абсорбируется в минимальных количествах в неизмененном виде (не более 0,5–2% от принятой дозы).

ПОКАЗАНИЯ

- запор, дисбактериоз кишечника;
- необходимость регулирования стула в медицинских целях (очищение кишечника при подготовке к эндоскопическим и рентгенологическим исследованиям, хирургическим вмешательствам на прямой кишке, анальном сфинктере и области, прилегающей к нему);
- печеночная энцефалопатия, печеночная прекома и кома, гипераммониемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость лактитола;
- галактоземия;
- непроходимость кишечника;
- подозрение на органические повреждения ЖКТ;
- абдоминальные боли;

• ректальные кровотечения неясного генеза.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды, смешивая с различными напитками (в т.ч. вода, чай, кофе, соки) или жидкой пищей.

Запор и дисбактериоз. Препарат следует принимать однократно, всю суточную дозу сразу, за один прием. Взрослые — 20 г/сут (4 ч. ложки порошка); дети 12–16 лет — 10–20 г/сут (2–4 ч. ложки порошка); 6–12 лет — 5–10 г/сут (1–2 ч. ложки порошка); 1–6 лет — 2,5–5 г/сут (0,5–1 ч. ложка порошка).

Препарат должен вызывать стул 1 раз в сутки; после наступления стабильного слабительного эффекта в течение нескольких дней применения препарата его дозу можно снизить. В ряде случаев для получения необходимого эффекта достаточно бывает половины рекомендованной суточной дозы. Минимальный курс терапии, после которого следует обратиться за консультацией к врачу, — 5 мес. Применение препарата у детей рекомендуется проводить под наблюдением врача.

Регулирование стула в медицинских целях. По 20 г препарата, разведенного в 1 л воды, принимают 3 раза (в 12, 15 и 18 ч) накануне проведения медицинских процедур.

Печеночная энцефалопатия, печеночная прекома и кома, гипераммониемия. Доза препарата должна быть подобрана индивидуально для каждого пациента, в зависимости от степени выраженности заболевания и индивидуальной реакции на препарат. Начальная суточная доза обычно составляет 0,5–0,7 г/кг. Эту дозу разделяют на 3 разовые дозы. Должна быть подобрана доза, вызывающая два мягких стула в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В начале лечения возможно ощущение дискомфорта в животе, метеоризм. Эти явления, как правило, исчезают при продолжении применения препарата, по мере адаптации к нему.

В случае применения повышенных доз в течение длительного времени при лечении печеночной энцефалопатии у пациента, вследствие диареи, может развиться электролитный дисбаланс.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме препарата Экспортал® с кишечнорастворимыми препаратами pH-зависимого высвобождения следует учитывать, что лактитол понижает pH в кишечнике. Не рекомендуется применять Экспортал® в течение 2 ч после приема других ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* понос; в редких случаях — рвота.

Лечение: снижение дозы препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лактитол имеет низкую калорийность (2 ккал/г), не влияет на уровень глюкозы в крови и может применяться у больных сахарным диабетом.

На протяжении всего курса применения препарата желательно повышенное потребление жидкости.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Применение препарата Экспортал® не оказывает влияние на психомоторные функции, связанные с вождением автомобиля или управлением машинами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Порошок для приготовления раствора для приема внутрь.* В однодозовых пакетиках (саше), изготовленных из бумаги с ПЭ покрытием или из Буфлена — комбинированный материал на основе бумаги, алюминия и ПЭ — по 5 или 10 г, 2 пакетика соединены в 1 стрип (разделяются по перфорированной полосе). 3, 5, 6 или 10 стрипов или 6, 10, 12 или 20 пакетиков в пачке из картона. 200 или 500 г в пластиковом контейнере.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ЭЛИКВИС® (ELIQUIS®)

Апиксабан* 54

Bristol-Myers Squibb

табл. п.п.о. 5 мг,
бл. ПВХ/ПВДХ 10, пач. картон. 6
Эликвис®

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

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 антитромботического эффекта апиксабана не требуется наличие 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 индивидуальны. 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.

У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, максимальная и минимальная анти-FXa активность апиксабана в равновесном состоянии составляет 1,3 МЕ/мл (5/95 процентили — 0,67–2,4 МЕ/мл) и 0,84 МЕ/мл (5/95 процентили — 0,37–1,8 МЕ/мл), таким образом, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6.

На фоне терапии апиксабаном не требуется проведение рутинного мониторинга его антикоагуляционного эффекта, однако выполнение теста анти-FXa активности *Rotachrom* может быть полезным для принятия решения о продолжении терапии.

В сравнении с варфарином на фоне применения препарата Эликвис® 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, его 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 примерно 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, бóльшая часть — 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 — 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).

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек. Нарушение функции почек не оказывает влияние на C_{max} апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям клиренса 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 Cl 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.

Пациенты 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 исследований, 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 активность, 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 2-й и 3-й фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
- профилактика инсультов, системной тромбоэмболии и снижение смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий. Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;

- клинически значимое кровотечение;
- тяжелые нарушения функции печени;
- нарушение функции почек с Cl креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- возраст до 18 лет.

Не рекомендуется одновременно применять апиксабан с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений.

С осторожностью: апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью); выполнении спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной/эпидуральной пункции (см. «Особые указания»); 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 рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного).

Риск развития кровотечений

Препарат рекомендуется применять с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови; обострения язвенной болезни ЖКТ; бактериальный эндокардит; тромбоцитопения; тромбоцитопатии; геморрагический инсульт в анамнезе; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также органе зрения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия.

Кроме того, следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с НПВС (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 оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, т.о. эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучалась.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Имеются лишь ограниченные сведения о применении Эликвис® в период беременности. Применение апиксабана при беременности не рекомендуется.

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.

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.

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.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 1 табл. 5 мг 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

1. Пациенты с фибрилляцией предсердий в сочетании с двумя или более из следующих характеристик — возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг или концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) — рекомендованная доза препарата Эликвис® снижается до 1 табл. 2,5 мг 2 раза в сутки.

2. 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 (исключение составляют пациенты, указанные в п. 1). 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.

3. 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.

4. Пожилые пациенты. Коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п. 1).

5. Масса тела. Коррекция дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п. 1).

6. Пол. Коррекция дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

7. 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.

Хирургические и инвазивные процедуры

Эликвис® следует отменить за 2–3 дня до плановой операции или инвазивной процедуры. В случае, если отложить процедуры невозможно, следует соблюдать особую осторожность, учитывая повышенный риск кровотечения. Также следует оценить соотношение рисков кровотечения и отдаления сроков операции.

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 сопровожда-

ться 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 результатов 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 кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза.

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 кетоконазолом, 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. Коррекция дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью.

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 ацетилсали-

циловой кислотой (в дозе 325 мг, 1 раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было.

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) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению времени кровотечения или дальнейшему 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.

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 (IC50) >45 мкмоль/л) и в то же время слабо подавлял активность изофермента CYP2C19 (IC50 >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:* возрастает риск кровотечений. В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сут в течение 3–7 дней (25 мг, 2 раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг, 1 раз в сутки в

течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.

Лечение: можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. Антидот препарата неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. 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.

Было показано, что у пациентов высокого риска после острого коронарного синдрома, с наличием множественных как кардиальных, так и некардиальных сопутствующих заболеваний, наблюдалось 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 т.ч. 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.

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®. 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 онемение или слабость нижних конечностей, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря).

При развитии таких нарушений необходимо выполнение экстренного обследования и лечения. Перед выполнением вмешательств на эпидуральных или субарахноидальных про-

странствах у пациентов, получающих антикоагулянты, в т.ч. с целью профилактики тромбозов, необходима оценка соотношения потенциальной пользы и рисков.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Эликвис® не оказывает существенного влияния на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.* По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки. По 1, 2 или 6 блистеров в картонной пачке.

По 10 табл. в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки. 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 алюминиевой фольги. По 2, 6 или 10 перфорированных блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭНЕМА КЛИН (ENEMA KLEEN)

ООО «КДК-Фарм» (Россия)

р-р д/ректр. введ., клизма 120 мл, пак. ПЭ 1, пач. картон. 1
Энема Клин

СОСТАВ

Раствор для ректального введения . . . . . 120 мл

активное вещество:

натрия гидрофосфата гептагидрат . . . . . 7,2 г

натрия дигидрофосфата моногидрат . . . . . 19,2 г

вспомогательные вещества: фосфорная кислота — q.s. до pH 5; натрия бензоат — 0,48 г; вода — до 120 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачный, бесцветный, без запаха, не содержащий посторонних видимых включений.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Слабительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Энема Клин — солевое слабительное, действие которого основано на увеличении, с помощью осмотических процессов, задержки воды в просвете кишечника. Накопление жидкости в кишке приводит к усилению перистальтики и последующему очищению кишечника.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Время наступления эффекта — 5–7 мин после введения.

ПОКАЗАНИЯ

- запор;
- подготовка к эндоскопическому исследованию прямой кишки;
- подготовка к рентгенологическому исследованию органов брюшной полости;

- подготовка к хирургическим операциям на органах брюшной полости, родам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- гиперчувствительность;
- непроходимость кишечника;
- перфорация кишечника;
- детский возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат может применяться при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Ректально,* по 120 мл (1 фл.).
Перед применением лечь на левый бок, согнув правую ногу в колене, снять защитный колпачок со смазанного наконечника флакона и аккуратно ввести наконечник в анальное отверстие, надавив с небольшим усилием в направлении пупка. Выдавить содержимое флакона и вынуть наконечник из анального отверстия. Необязательно выдавливать содержимое до конца, поскольку флакон содержит 15 мл избытка препарата. Рекомендуемое положение тела следует сохранять до наступления позывов к опорожнению.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции, тошнота, рвота, боли в животе, местнораздражающее действие.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не выявлено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В случае появления тошноты, рвоты, болей в брюшной полости следует проконсультироваться с врачом.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для ректального введения.* В пластиковом флаконе с пластиковым наконечником (клизма), снабженным односторонненепропускающим клапаном и защитным колпачком, 120 мл. 1 клизма в ПЭ пакете в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭНИКСУМ® (ENIXUM)

Эноксапарин натрия* **469**

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия)

СОСТАВ
Раствор для инъекций . . . . . 1 мл
активное вещество:
эноксапарин натрия . . . 10000 анти-Ха МЕ (100 мг)
вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* бесцветная или желтоватая, или коричневато-желтоватая прозрачная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антикоагулянтное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эноксапарин натрия — низкомолекулярный гепарин. Средняя молекулярная масса около 4500 Да. В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает высокой активностью в отношении фактора Ха свертывания крови (анти-Ха активность примерно 100 МЕ/мл) и низкой активностью в отношении фактора IIа свертывания (анти-IIа или антитромбиновая активность примерно 28 МЕ/мл). Антикоагулянтная активность эноксапарина опосредована антитромбином III.
При применении в профилактических дозах эноксапарин натрия незначительно изменяет АЧТВ, практически не оказывает воздействие на агрегацию тромбоцитов и уровень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.
Анти-IIа активность эноксапарина в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIа активность наблюдается примерно через 3–4 ч после п/к введения и достигает 0,13 и 0,19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг — при двукратном введении и

1,5 мг/кг — при однократном введении соответственно.

Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3–5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0,2, 0,4, 1 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг, 1 и 1,5 мг/кг соответственно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетика эноксапарина натрия в указанных режимах дозирования носит линейный характер. Вариабельность внутри и между группами пациентов низкая. После повторного п/к введения 40 мг эноксапарина натрия 1 раз в сутки и в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в сутки у здоровых добровольцев C_{ss} достигается ко 2-му дню, причем AUC в среднем на 15% выше, чем после однократного введения. После повторных п/к введений эноксапарина натрия в суточной дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки C_{ss} достигается через 3–4 дня, причем AUC в среднем на 65% выше, чем после однократного введения, и средние значения C_{max} составляют соответственно 1,2 и 0,52 МЕ/мл.

Биодоступность эноксапарина натрия при п/к введении, оцениваемая на основании анти-Ха активности, близка к 100%.

V_d анти-Ха активности эноксапарина натрия составляет примерно 5 л и приближается к объему крови.

Эноксапарин натрия является препаратом с низким клиренсом. После в/в введения в течение 6 ч в дозе 1,5 мг/кг среднее значение клиренса анти-Ха в плазме составляет 0,74 л/ч.

Эноксапарин натрия в основном метаболизируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью.

Выведение препарата носит монофазный характер с $T_{1/2}$ — 4 ч (после однократного п/к введения) и 7 ч (после многократного введения препарата).

Выведение через почки активных фрагментов препарата составляет примерно 10% от введенной дозы, и общая экскреция активных и неактивных фрагментов составляет примерно 40% от введенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. Выведение замедлено ввиду физиологического снижения функции почек. Это изменение не влияет на дозирование и режим введения при профилактической терапии, если функция почек таких пациентов остается в приемлемых пределах, т.е. снижена незначительно. Перед началом лечения низкомолекулярными гепаринами у пациентов старше 75 лет необходимо систематически проводить обследование функции почек.

Нарушение функции почек. Клиренс эноксапарина натрия уменьшается у больных со сниженной функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина менее 30 мл/мин) при повторном п/к введении AUC в состоянии равновесия увеличивается на 65%.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Эноксапарин натрия вводится в артериальную ветвь диализной системы в дозах, достаточных для предотвращения коагуляции в системе. В основном фармакокинетические параметры остаются без изменений, за исключением случаев передозировки, при которой препарат попадает в общий кровоток и может индуцировать высокую анти-Ха активность, связанную с конечной почечной недостаточностью.

Пациенты с избыточной массой тела. У людей с избыточной массой тела при п/к введении препарата клиренс несколько меньше. Если не делать поправку дозы с учетом массы тела больного, то после однократного п/к введения 40 мг эноксапарина натрия анти-Ха активность будет на 50% выше у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27% выше у мужчин с мас-

сой тела менее 57 кг по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях;
- профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс *NYHA*), острую дыхательную недостаточность; острые инфекционные заболевания; острые стадии ревматических заболеваний в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования (см. «Особые указания»);
- лечение тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбоэмболией легочной артерии;
- профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при продолжительности сеанса не более 4 ч);
- лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой;
- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины;
- состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающаяся аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства);
- геморрагический инсульт;
- неконтролируемое кровотечение;
- эноксапарин- и гепарининдуцированная тромбоцитопения;
- не рекомендуется применение у беременных женщин с искусственными клапанами сердца;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда), тяжелый васкулит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки или другие эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; недавно перенесенный ишемический инсульт; неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия; диабетическая или геморрагическая ретинопатия; тяжелый сахарный диабет; недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операция; проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), спинномозговая пункция (недавно перенесенная); недавние роды; эндокардит бактериальный (острый или подострый); перикардит или перикардиальный выпот; почечная и/или печеночная недостаточность; внутриматочная контрацепция; тяжелая травма (особенно ЦНС), открытые раны на больших поверхностях; одновременный прием препаратов, оказывающих влияние на систему гемостаза. Отсутствуют данные по клиническому применению препарата при следующих заболеваниях: активный туберкулез, лучевая терапия (недавно перенесенная).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В настоящее время имеющиеся

клинические данные недостаточны для определения возможного тератогенного или фетотоксического эффектов эноксапарина натрия при назначении его с профилактической целью во время беременности. Эниксум® не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Во время лечения препаратом не следует проводить спинальную или эпидуральную анестезию. Если планируется эпидуральная анестезия, превентивное лечение эноксапарином натрия следует прекратить, если это возможно, по крайней мере за 12 ч до анестезии.

Эноксапарин натрия не рекомендуется применять у беременных с протезированными сердечными клапанами.

На время лечения эноксапарином натрия грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *П/к* (глубоко), в особых случаях (см. ниже) в артериальный контур во время сеанса гемодиализа и *в/в*.

Препарат нельзя вводить в/м.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях: пациентам с умеренным риском развития тромбозов и эмболий (общехирургические операции) рекомендуемая доза препарата составляет 20–40 мг 1 раз в сутки п/к. Первая инъекция производится за 2 ч до хирургического вмешательства.

Пациентам с высоким риском развития тромбозов и эмболий (ортопедические операции), рекомендованная доза препарата составляет 40 мг 1 раз в сутки п/к; первая доза вводится за 12 ч до хирургического вмешательства или 30 мг 2 раза в сутки с началом введения через 12–24 ч после операции.

Длительность лечения составляет в среднем 7–10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии (например в ортопедии Эниксум® применяют 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 нед).

Особенности назначения препарата при спинальной/эпидуральной анестезии, а также при чрескожной коронарной ангиопластике (ЧКА) описаны в разделе «Особые указания».

Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями: рекомендуемая доза эноксапарина натрия — 40 мг 1 раз в сутки п/к в течение 6–14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбоэмболией легочной артерии: Эниксум® вводится п/к, из расчета 1,5 мг/кг 1 раз в сутки или в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки. У больных с осложненными тромбоэмболическими нарушениями препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг 2 раза в день. Длительность лечения составляет в среднем 10 дней. Желательно сразу же начать терапию антикоагулянтами для приема внутрь, при этом терапию эноксапарином натрия следует продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта. При необходимости контроль антикоагулянтного эффекта следует оценивать по анти-Ха активности.

Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа: доза эноксапарина натрия составляет 1 мг/кг. Для больных с высоким риском кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг/кг при одинарном сосудистом доступе.

При гемодиализе Эниксум® следует ввести в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для 4-часового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец (например

при более продолжительном гемодиализе), можно дополнительно ввести препарат Эниксум® в дозе 0,5–1 мг/кг.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой: Эниксум® вводится из расчета 1 мг/кг каждые 12 ч п/к, при одновременном назначении ацетилсалициловой кислоты внутрь в дозе 100–325 мг 1 раз в сутки.

Средняя продолжительность лечения составляет 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного).

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству: лечение начинают с в/в болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг и сразу же после него (в пределах 15 мин) проводят п/к введение эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг (причем при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 100 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся каждые 12 ч из расчета 1 мг/кг (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 100 мг).

У лиц 75 лет и старше не применяется первоначальное в/в болюсное введение.

Эноксапарин натрия вводится п/к в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч (причем при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 75 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся каждые 12 ч из расчета 0,75 мг/кг (т.е. при весе более 100 кг доза может превышать 75 мг).

При комбинации с тромболитиками (фибринспецифическими и фибриннеспецифическими) эноксапарин натрия должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. Как можно скорее после выявления острого инфаркта миокарда, с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты и, если нет противопоказаний, он должен продолжаться в течение не менее 30 дней в дозах от 75 до 325 мг ежедневно.

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом — 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации составляет менее 8 дней.

Болюсное введение эноксапарина натрия должно проводиться через венозный катетер, и эноксапарин натрия не должен смешиваться или вводиться вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в системе следов других ЛС и их взаимодействия с эноксапарином натрия, венозный катетер должен промываться достаточным количеством 0,9% раствора натрия хлорида или декстрозы перед и после в/в болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия может безопасно вводиться с 0,9% раствором натрия хлорида и 5% раствором декстрозы.

Для проведения болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев 40, 60, 80 и 100 мг удаляют излишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 30 мг (0,3 мл). Доза 30 мг может непосредственно вводиться в/в. Для проведения в/в болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер могут использоваться предварительно заполненные шприцы для п/к введения препарата без устройства для защиты иглы 40, 60, 80 и 100 мг. Шприцы 20 мг не используются, т.к. в них недостаточно препарата для болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия.

У пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство, в случае, если последняя п/к инъекция эноксапарина натрия была проведена менее чем за 8 ч до разду-

вания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительное введение эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя п/к инъекция эноксапарина натрия проводилась более чем за 8 ч до раздувания баллонного катетера, следует произвести в/в дополнительное болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 0,3 мг/кг.

Для повышения точности дополнительного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении чрескожных коронарных вмешательств рекомендуется развести препарат инфузионным раствором (0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы) до концентрации 3 мг/мл. Разведение раствора рекомендуется производить непосредственно перед использованием.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 3 мг/мл с помощью предварительно наполненного шприца рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором, из которой с помощью обычного шприца извлекается часть раствора до необходимого объема. Эноксапарин натрия (содержимое шприца для п/к введения) вводится в оставшийся в емкости инфузионный раствор.

Таблица 1

Объем предварительно наполненного шприца, мл	Количество оставляемого в емкости инфузионного раствора, мл
0,3	10
0,6	20

Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарина натрия осторожно перемешивается. Для введения с помощью шприца извлекается необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывается по формуле: объем разведенного раствора = масса тела пациента, кг × 0,1 или с помощью представленной ниже таблицы.

Таблица 2

Объемы, которые должны вводиться в/в после разведения

Масса тела пациента, кг	Необходимая доза (0,3 мг/кг), мг	Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 3 мг/мл, мл
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. За исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (см. выше) для всех других показаний снижение доз эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста, если у них отсутствует нарушение функции почек, не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью. При тяжелом нарушении функции почек (Cl эндогенного креатинина менее 30 мл/мин) необходимо корректировать дозу препарата Эниксум®, т.к. у этих пациентов происходит накопление препарата.

Таблица 3

Рекомендации по коррекции режима дозирования при применении препарата с лечебной целью

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
1 мг/кг п/к 2 раза в сутки	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки
1,5 мг/кг п/к 1 раз в сутки	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки
однократно: болюсное в/в введение 30 мг плюс 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки	однократно: болюсное в/в введение 30 мг плюс 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки
Пожилые пациенты в возрасте старше 75 лет (только при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST)	
0,75 мг/кг п/к 2 раза в сутки без первоначального болюсного введения	1 мг/кг п/к 1 раз в сутки без первоначального болюсного введения

Таблица 4

Рекомендации по коррекции режима дозирования при применении препарата с профилактической целью

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
40 мг п/к 1 раз в сутки	20 мг п/к 1 раз в сутки
20 мг п/к 1 раз в сутки	20 мг п/к 1 раз в сутки

Данный режим дозирования не применим в случае гемодиализа.

При легкой (Cl креатинина 50–80 мл/мин) и умеренной (Cl креатинина 30–50 мл/мин) почечной недостаточности коррекция дозы не требуется, однако следует более тщательно проводить лабораторный контроль терапии.

Пациенты с печеночной недостаточностью. В связи с отсутствием клинических исследований следует соблюдать осторожность при назначении эноксапарина натрия пациентам с нарушением функции печени.

Техника п/к введения

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению. Инъекции желательно проводить в положении больного лежа. Эниксум® вводят глубоко п/к. При использовании предварительно заполненных шприцев на 20, 30 и 40 мг перед инъекцией не следует удалять пузырьки воздуха из шприца во избежание потери препарата. Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую верхне- или нижнебоковую части передней брюшной стенки.

Иглу необходимо ввести вертикально (не сбоку) на всю ее длину в толщу кожи, удерживая складку кожи большим и указательным пальцами до завершения инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация ВОЗ нежелательных лекарственных реакций по частоте возникновения: очень часто — 1/10 назначений (≥10%); часто — 1/100 назначений (≥1%, но <10%); нечасто — 1/1000 назначений (≥0,1%, но <1%); редко — 1/10000 назначений (≥0,01%, но <0,1%); очень редко — менее 1/10000 назначений (<0,01%); частота неизвестна — не может быть установлена на основании доступных данных.

Кровотечение: возможно возникновение кровотечения, особенно при наличии сопутствующих факторов риска — органические изменения со склонностью к кровотечению, возраст, почечная недостаточность, низкая масса тела и некоторые комбинации лекарственных препаратов (см. «Взаимодействие»). В клинических исследованиях большие кровотечения (приводящие к клинически значимым осложнениям и/или сопровождающиеся снижением гемоглобина на 2 г/л и более и/или требующие переливания 2 и более доз компонентов крови) при назначении эноксапарина развивались у 4,2% па-

циентов и в некоторых из этих случаев носили летальный характер. Возможны точечные кровоизлияния (петехии), экхимозы. Очень часто — кровотечения при профилактике венозных тромбозов при хирургических вмешательствах и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее; часто — кровотечения при профилактике венозных тромбозов у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; нечасто — забрюшинные кровотечения или внутричерепные кровоизлияния при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее; редко — забрюшинные кровотечения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов, и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. В случае кровотечения необходимо отменить введение препарата, установить причину кровотечения и начать соответствующую терапию. При применении эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии и послеоперационного использования проникающих катетеров описаны случаи нейроаксиальных гематом (0,01–0,1% случаев), которые приводили к неврологическим нарушениям различной степени выраженности, включая длительно сохраняющийся или необратимый паралич (см. «Особые указания»).

Тромбоцитопения и тромбоцитоз: в течение первых дней после начала терапии может развиваться незначительно выраженная преходящая бессимптомная тромбоцитопения. Очень часто — тромбоцитоз при профилактике венозных тромбозов при хирургических вмешательствах и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее; часто — тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов при хирургических вмешательствах и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее; нечасто — тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; очень редко — возможно развитие аутоиммунной тромбоцитопении в сочетании с тромбозом, который иногда осложнялся инфарктом органа или ишемией конечности.

Аллергические реакции: часто — крапивница, зуд, покраснение кожных покровов; редко — анафилактические и анафилактоидные реакции, аллергический васкулит.

Со стороны кожи и реакции в месте введения: часто — гематома, боль в месте инъекции; редко — буллезный дерматит; очень редко — некроз кожи, которому предшествует появление пурпуры или инфильтрированных и болезненных эритематозных бляшек. В этих случаях терапию препаратом следует прекратить. В некоторых случаях в месте введения препарата возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов, содержащих препарат, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата.

Со стороны ССС: редко — тромбоз искусственных клапанов сердца (обычно при неадекватной дозировке).

Изменения лабораторных показателей: очень часто — бессимптомное и обратимое повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН); редко — гипоальдостеронизм, гиперкалиемия (в особенности у пациентов с хронической почечной недоста-

точностью и сахарным диабетом, метаболическим ацидозом).

Прочее: в случае продолжительного лечения повышается риск развития остеопороза.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нельзя смешивать Эниксум® с другими ЛС в одном шприце.

Не следует чередовать применение эноксапарина натрия с другими низкомолекулярными гепаринами, т.к. они отличаются друг от друга способом производства, молекулярной массой, специфической анти-Ха активностью, единицами измерения и дозировкой. Вследствие этого, препараты низкомолекулярных гепаринов характеризуются различной фармакокинетикой и биологической активностью (анти-IIa активность, взаимодействие с тромбоцитами).

Эниксум® не рекомендуется применять в комбинации со следующими ЛС:

- салицилаты и ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие — повышение риска возникновения кровотечения (за счет угнетения функции тромбоцитов под действием салицилатов и повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки);
- НПВС для системного применения — повышение риска возникновения кровотечения (угнетение функции тромбоцитов под действием НПВС и повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки). Если нельзя избежать одновременного применения, необходимо проводить тщательный клинический контроль состояния пациента;
- декстран (парентеральное введение) — повышение риска возникновения кровотечения (угнетение функции тромбоцитов под действием декстрана 40).

Возможно возникновение гиперкалиемии при одновременном применении с солями калия, калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензина II, циклоспоринами, такролимусом и триметопримом.

Противосвертывающий эффект эноксапарина натрия усиливается при одновременном применении с пероральными антикоагулянтами.

При одновременном применении с ингибиторами агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота в антиагрегантных дозах при кардиологических и неврологических заболеваниях, клопидогрел, абциксимаб, тиклопидин, эптифибатид, тирофибан, берапрост, илопрост) возрастает риск возникновения кровотечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* геморрагические осложнения при случайной передозировке при п/к введении эноксапарина натрия. При приеме внутрь даже больших доз всасывание препарата маловероятно.

Лечение: нейтрализуют действие эноксапарина натрия медленным в/в введением протамина сульфата (или гидрохлорида). Перед применением протамина сульфата, в связи с возможностью возникновения побочных явлений (в частности анафилактический шок), необходимо тщательно взвесить соотношение польза/риск.

1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг эноксапарина натрия, если препарат вводился не более чем за 8 ч до введения протамина сульфата.

0,5 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг эноксапарина натрия, если он вводился более 8 ч назад или при необходимости введения второй дозы протамина сульфата.

Если же после введения эноксапарина натрия прошло 12 ч и более, введение протамина сульфата не требует-

ся. Однако даже при введении больших доз протамина сульфата анти-Ха активность эноксапарина натрия полностью не нейтрализуется (максимально на 60%).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При назначении препарата в профилактических целях не была выявлена тенденция к увеличению кровоточивости. При назначении препарата в лечебных целях существует риск развития кровотечений у пациентов старшего возраста (особенно старше 80 лет). Рекомендуется проведение тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Перед началом терапии рекомендуется отменить другие лекарственные препараты, влияющие на систему гемостаза, из-за опасности развития кровотечения (салицилаты, ацетилсалициловая кислота, НПВС, включая кеторолак, декстран 40, тиклопидин, клопидогрел, ГКС, тромболитики, антикоагулянты, антиагреганты, включая антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), за исключением тех случаев, когда их применение строго показано.

В случае необходимости сочетанного применения эноксапарина натрия с указанными лекарственными препаратами необходимо проводить тщательное наблюдение за состоянием больного и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

У пациентов с нарушением функции почек существует риск развития кровотечения в результате увеличения анти-Ха активности эноксапарина натрия. В связи с тем, что анти-Ха активность значительно возрастает у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (Cl креатинина менее 30 мл/мин), рекомендуется проводить коррекцию дозы, как при профилактическом, так и при терапевтическом назначении эноксапарина натрия у таких пациентов. Пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина соответственно 50–80 или 30–50 мл/мин) коррекция дозы не требуется, но следует тщательно контролировать состояние таких пациентов.

При однократном п/к введении эноксапарина натрия в дозе 40 мг анти-Ха активность увеличивается на 52% у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27% у мужчин с массой тела менее 57 кг по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

Риск иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, существует и при использовании низкомолекулярных гепаринов. Если развивается тромбоцитопения, то ее признаки обычно выявляются между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапарином натрия. В связи с этим следует регулярно контролировать количество тромбоцитов до начала применения препарата и в ходе его применения. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Эниксум® и перевести пациента на другую терапию.

Спинальная/эпидуральная анестезия

Как и при применении других антикоагулянтов, описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при использовании эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении эноксапарина натрия в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при увеличении дозы препарата, а также при использовании проникающих эпидуральных катетеров после операции или при сопутствующем использовании дополнительных препаратов, оказывающих такое же влияние на гемостаз, как НПВС (см. «Взаимодействие»). Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинномозговой

пункции, а также у пациентов, имеющих анамнестические указания на перенесенные операции в области позвоночника или деформацию позвоночника.

Для снижения риска кровотечения из спинномозгового канала при эпидуральной или спинальной анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. «Фармакокинетика»). Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия. Установка или удаление катетера должны проводиться спустя 10–12 ч после применения профилактических доз эноксапарина натрия при тромбозе глубоких вен. В тех случаях, когда пациенты получают более высокие дозы эноксапарина натрия (1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки), данные процедуры следует отложить на более длительный промежуток времени (24 ч). Последующее введение препарата должно осуществляться не ранее чем через 2 ч после удаления катетера.

Если больному назначена антикоагулянтная терапия во время проведения спинальной/эпидуральной анестезии, необходимо особо тщательное постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как боли в спине, нарушения сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушения функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента следует проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При обнаружении симптомов, характерных для гематомы ствола мозга, необходима срочная диагностика и лечение, включающее, при необходимости, декомпрессию спинного мозга.

Гепарининдуцированная тромбоцитопения

С крайней осторожностью следует назначать Эниксум® пациентам, в анамнезе которых имеются сведения о возможной тромбоцитопении, вызванной гепарином, в сочетании с тромбозом или без него. Риск гепарининдуцированной тромбоцитопении может сохраняться в течение нескольких лет. Если анамнестически предполагается наличие тромбоцитопении, вызванной гепарином, то тесты на агрегацию тромбоцитов *in vitro* имеют ограниченное значение при прогнозировании риска ее развития. Решение о назначении эноксапарина натрия в таком случае можно принимать только после консультации с соответствующим специалистом.

ЧКА

С целью уменьшения риска кровотечения, связанного с ЧКА, при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, следует строго придерживаться рекомендованных интервалов между введением препарата Эниксум® и извлечением катетера. Необходимо достижение гемостаза в месте пункции периферической артерии после ЧКА. Если используется закрывающее устройство, то катетер можно извлечь сразу после завершения процедуры. Если используется метод ручной компрессии, то катетер не следует удалять в течение 6 ч после последнего п/к введения эноксапарина натрия. Если необходимо продолжить терапию, то следующую расчетную дозу эноксапарина натрия следует вводить не ранее чем через 6–8 ч после удаления катетера. За местом введения следует вести наблюдение, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

Искусственные клапаны сердца

Исследования эффективности и безопасности применения эноксапари-

на натрия в предотвращении тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца не проводились. Профилактические дозы эноксапарина натрия недостаточны для предотвращения тромбоза искусственных клапанов. Отмечены случаи тромбоза протезированных сердечных клапанов у беременных при применении эноксапарина натрия в лечебных дозах. Применение препарата Эниксум® у данной категории пациентов не может быть рекомендовано (см. «Противопоказания»).

Лабораторные тесты

В дозах, используемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, Эниксум® существенно не влияет на время кровотечения и общие коагуляционные показатели, а также на агрегацию тромбоцитов или на их связывание с фибриногеном. При повышении дозы эноксапарина натрия может удлиняться АЧТВ и время свертывания крови. Увеличение этих показателей не находится в прямой линейной зависимости от увеличения антитромботической активности эноксапарина натрия, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний, профилактическое назначение эноксапарина натрия оправдано, только если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из следующих факторов риска венозного тромбообразования:

- возраст 75 лет и старше;
- злокачественные новообразования;
- тромбозы и эмболии в анамнезе;
- ожирение;
- гормональная терапия;
- сердечная недостаточность;
- хроническая дыхательная недостаточность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нет данных, указывающих на отрицательное влияние эноксапарина натрия на способность к вождению автотранспорта и другую потенциально опасную деятельность, требующую повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ (100 мг)/мл.* В шприцах стеклянных, с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 и 1 мл. 1 или 2 шприца в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ или полиэтилентерефталата и пленки из комбинированного материала или полипропиленовой, или пленки ПЭ, или бумаги упаковочной с полимерным покрытием, или бумаги для упаковывания медицинских изделий, или фольги. 1 или 5 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Эноксапарин натрия* (Enoxaparin sodium*)

Синонимы

Клексан®: р-р д/ин. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. 203

Эниксум®: р-р д/ин. *(Сотекс ФармФирма)*. 458

Эпоэтин альфа* (Epoetin alfa*)

Синонимы

Бинокрит®: р-р для в/в и п/к введ. *(Сандоз ЗАО)*. 81

ЭРАЛЬФОН® (ERALFON)

Эпоэтин альфа* 469

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия)

р-р для в/в и п/к введ., шпр. с устр. д/защит. игл. 3, уп. контурн. яч. 2, пач. картон. 1000 МЕ в 0,3 мл; 2000 МЕ в 0,5 мл; 3000 МЕ в 0,3 мл; 4000 МЕ в 0,4 мл; 10000 в 1,0 мл; 20000 МЕ в 0,6 мл; 40000 МЕ в 1,0 мл
Эральфон®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . . 1 амп. (1 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 1000 МЕ / 2000 МЕ / 4000 МЕ / 10000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 2,5/2,5/2,5/2,5 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 5,8/5,8/5,8/5,8 мг или натрия цитрата дигидрат — 4,776/4,776/4,776/4,776 мг; натрия хлорид — 5,84/5,84/5,84/5,84 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,057/0,057/0,057/0,057 мг; вода для инъекций — до 1 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . 1 шприц (0,3 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 1000 МЕ / 2000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 0,75/0,75 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 1,74/1,74 мг или натрия цитрата дигидрат — 1,4328/1,4328 мг; натрия хлорид — 1,752/1,752 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0171/0,0171 мг; вода для инъекций — до 0,3 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . 1 шприц (0,5 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 2000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 1,25 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 2,9 мг или натрия цитрата дигидрат — 2,388 мг; натрия хлорид — 2,92 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0285 мг; вода для инъекций — до 0,5 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . . . 1 шприц (0,4 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 4000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 1 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 2,32 мг или натрия цитрата дигидрат — 1,9104 мг; натрия хлорид — 2,336 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0228 мг; вода для инъекций — до 0,4 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . . . 1 шприц (0,6 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 10000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 1,5 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 3,48 мг или натрия цитрата дигидрат — 2,8656 мг; натрия хлорид — 3,504 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0342 мг; вода для инъекций — до 0,6 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . . . 1 шприц (1 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 10000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 2,5 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 5,8 мг или натрия цитрата дигидрат — 4,776 мг; натрия хлорид — 5,84 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,057 мг; вода для инъекций — до 1 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . . . 1 шприц (0,3 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (эритропоэтин человека рекомбинантный) . . . . . 3000 МЕ 5000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 0,75/0,75 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 1,74/1,74 мг или натрия цитрата дигидрат — 1,4328/1,4328 мг; натрия хлорид — 1,752/1,752 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0171/0,0171 мг; вода для инъекций — до 0,3 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . . . 1 шприц (0,5 или 0,6 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (эритропоэтин человека рекомбинантный) . . . . . 20000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 1,25/1,5 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 2,9/3,48 мг или натрия цитрата дигидрат — 2,388/2,8656 мг; натрия хлорид — 2,92/3,504 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0285/0,0342 мг; вода для инъекций — до 0,5/0,6 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . . . 1 шприц (1 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (эритропоэтин человека рекомбинантный) . . . . . 40000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 2,5 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 5,8 мг или натрия цитрата дигидрат — 4,776 мг; натрия хлорид — 5,84 мг; лимонной кислоты моно-

гидрат — 0,057 мг; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Стимулирующее гемопоэз.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эпоэтин альфа — гликопротеид, специфически стимулирующий эритропоэз, активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Рекомбинантный эпоэтин альфа синтезируется в клетках млекопитающих, в которые встроен ген, кодирующий человеческий эритропоэтин. По своему составу, биологическим и иммунологическим свойствам эпоэтин альфа идентичен природному эритропоэтину человека. Введение эпоэтина альфа приводит к повышению уровней гемоглобина и гематокрита, улучшению кровоснабжения тканей и работы сердца. Наиболее выраженный эффект от применения эпоэтина альфа наблюдается при анемиях, обусловленных хронической почечной недостаточностью. В очень редких случаях, при длительном применении эритропоэтина для терапии анемических состояний, может наблюдаться образование нейтрализующих антител к эритропоэтину с развитием парциальной красноклеточной аплазии или без нее.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/в введении эпоэтина альфа у здоровых лиц и больных с уремией $T_{1/2}$ — 5–6 ч. При п/к введении эпоэтина альфа его концентрация в крови нарастает медленно и достигает максимума в период от 12 до 18 ч после введения, $T_{1/2}$ — 16–24 ч. Биодоступность эпоэтина альфа при п/к введении — 25–40%. Не кумулирует.

ПОКАЗАНИЯ

- анемия у больных с хронической почечной недостаточностью, в т.ч. находящихся на гемодиализе;
- профилактика и лечение анемии у больных с со́лидными опухолями, анемия у которых стала следствием проведения противоопухолевой терапии;
- профилактика и лечение анемии у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вызванной применением зидовудина, при уровне эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл;
- профилактика и лечение анемии у больных с миеломной болезнью, неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности, хроническим лимфолейкозом, ревматоидным артритом;
- лечение и профилактика анемии у недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела (до 1,5 кг);
- в рамках предепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством у больных с уровнем гематокрита, равным 33–39%, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа;
- перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл у взрослых пациентов, не имеющих анемии или с легкой и средней степенью анемии (уровень гемоглобина 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату или его компонентам;
- парциальная красноклеточная аплазия после ранее проведенной терапии каким-либо эритропоэтином;

- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии;
- тяжелые окклюзионные заболевания коронарных, сонных, мозговых и периферических артерий и их последствия, включая острый и недавно перенесенный инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (в рамках предепозитной программы сбора крови перед хирургическими операциями).
- *С осторожностью:* злокачественные новообразования; эпилептический синдром, в т.ч. в анамнезе; тромбоцитоз, тромбоз (в анамнезе); серповидно-клеточная анемия; железо-, B_{12}- или фолиеводефицитные состояния; порфирия; хроническая печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В связи с тем, что нет достаточного опыта применения эритропоэтина при беременности и лактации у человека, эпоэтин альфа следует назначать только в том случае, если ожидаемые преимущества от его применения превышают возможный риск для плода и матери. Неизвестно, выделяется ли эпоэтин альфа с грудным молоком.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в, п/к.*

Лечение анемии у больных с хронической почечной недостаточностью

Взрослые, находящиеся на гемодиализе. Эральфон® вводят п/к или в/в в конце сеанса диализа. При изменении способа введения препарат вводят в прежней дозе, затем дозу при необходимости корректируют (при п/к способе введения препарата для достижения одинакового терапевтического эффекта требуется доза на 20–30% меньше, чем при в/в введении). Лечение препаратом включает два этапа.

1. *Этап коррекции:* при п/к введении препарата начальная разовая доза — 30 МЕ/кг 3 раза в неделю. При в/в введении препарата начальная разовая доза — 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. Период коррекции длится до момента достижения оптимального уровня гемоглобина (100–120 г/л у взрослых и 95–110 г/л у детей) и гематокрита (30–35%). Эти показатели необходимо контролировать еженедельно.

Возможны следующие ситуации:

- гематокрит повышается от 0,5 до 1% в неделю. В этом случае дозу не изменяют до достижения оптимальных показателей;
- скорость прироста гематокрита менее 0,5% в неделю. В этом случае необходимо повышение разовой дозы в 1,5 раза;
- скорость прироста более 1% в неделю. В этом случае необходимо снизить разовую дозу препарата в 1,5 раза;
- гематокрит остается низким или снижается. Необходимо проанализировать причины резистентности, прежде чем увеличить дозу препарата. Эффективность терапии зависит от правильно подобранной индивидуальной схемы лечения.

2. *Этап поддерживающей терапии:* для поддержания гематокрита на уровне 30–35% дозу препарата, применяемую на этапе коррекции, следует уменьшить в 1,5 раза. Затем поддерживающую дозу препарата подбирают индивидуально, с учетом динамики уровней гематокрита и гемоглобина.

Дети, находящиеся на гемодиализе. Начальная доза — 50 ЕД/кг 3 раза в неделю. При необходимости разовую дозу повышают 1 раз в 4 нед на 25 ЕД/кг до достижения оптимальной концентрации гемоглобина. Поддерживающая доза у детей с массой тела менее 10 кг — 75–150 ЕД/кг (в среднем 100 ЕД/кг) 3 раза в неделю; 10–30 кг — 60–150 ЕД/кг (в среднем

75 ЕД/кг) 3 раза в неделю; более 30 кг — 30–100 ЕД/кг (в среднем 33 ЕД/кг) 3 раза в неделю.

Взрослые преддиализные пациенты. Начальная доза вводится п/к или в/в 3 раза по 50 ЕД/кг в неделю. При необходимости разовую дозу увеличивают 1 раз в 4 нед на 25 ЕД/кг до достижения оптимальной концентрации гемоглобина. Поддерживающая доза — 17–33 ЕД/кг 3 раза в неделю.

Профилактика и лечение анемии у больных с солидными опухолями

Перед началом лечения рекомендуется провести определение уровня эндогенного эритропоэтина. При концентрации сывороточного эритропоэтина менее 200 МЕ/мл начальная доза препарата составляет при в/в способе введения 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Если через 4 нед лечения уровень гемоглобина повышается и составляет не менее 10 г/л или количество ретикулоцитов увеличилось более чем на 40000 клеток/мкл свыше исходного уровня, то доза препарата остается прежней (150 МЕ/кг 3 раза в неделю).

Если через 4 нед лечения повышение уровня гемоглобина составляет менее 10 г/л и повышение количества ретикулоцитов составляет менее 40000 клеток/мкл по сравнению с исходным уровнем, то в течение следующих 4 нед дозу увеличивают до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю. Если после дополнительных 4 нед лечения при дозе препарата 300 МЕ/кг уровень гемоглобина повысился и составляет не менее 10 г/л или количество ретикулоцитов увеличивается более чем на 40000 клеток/мкл, то сохраняют существующую дозу препарата (300 МЕ/кг 3 раза в неделю). Если через 4 нед лечения в дозе 300 МЕ/кг уровень гемоглобина повысился менее чем на 10 г/л и повышение количества ретикулоцитов составляет менее 40000 клеток/мкл по сравнению с исходным уровнем, лечение следует прекратить. В случае повышения уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в течение месяца, дозу препарата необходимо уменьшить на 25%. Если уровень гемоглобина превышает 140 г/л, необходимо приостановить лечение до снижения уровня гемоглобина ниже 120 г/л и затем продолжить введение препарата в дозе на 25% ниже первоначальной.

Терапия препаратом должна продолжаться в течение 1 мес после окончания курса химиотерапии.

Уровень ферритина сыворотки (или уровень сывороточного железа) необходимо определять у всех пациентов до начала и в процессе лечения препаратом. При необходимости назначается дополнительный прием железа.

Профилактика и лечение анемии у больных с ВИЧ-инфекцией

Рекомендуется до начала лечения препаратом Эральфон® определить исходный уровень эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови. Проведенные исследования показывают, что при уровне эритропоэтина более 500 МЕ/мл эффект от терапии препаратом маловероятен.

Лечение препаратом включает 2 этапа.

1. *Этап коррекции:* препарат назначается в дозе 100 МЕ/кг 3 раза в неделю п/к или в/в в течение 8 нед. Если по истечении 8 нед терапии не удалось достичь удовлетворительного эффекта (например снизить потребность в гемотрансфузиях или добиться повышения уровня гемоглобина), доза может поэтапно увеличиваться (не чаще чем 1 раз в 4 нед) на 50–100 МЕ/кг 3 раза в неделю. Если не удалось достигнуть удовлетворительного эффекта от терапии препаратом Эральфон® в дозе 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, то появление ответа на дальнейшую терапию в более высоких дозах маловероятно.

2. *Этап поддерживающей терапии:* после достижения удовлетворительного эффекта в фазе коррекции анемии поддерживающая доза должна

обеспечить уровень гематокрита в пределах 30–35% в зависимости от изменения дозы зидовудина, наличия сопутствующих инфекционных или воспалительных заболеваний. При гематокрите более 40% следует прекратить введение препарата до снижения гематокрита до 36%. При возобновлении терапии доза эпоэтина альфа должна быть снижена на 25% с последующей корректировкой для поддержания требуемого уровня гематокрита. Уровень ферритина сыворотки (или уровень сывороточного железа) необходимо определять у всех пациентов до начала и в процессе лечения препаратом. При необходимости назначается дополнительный прием железа.

Профилактика и лечение анемии у больных с миеломной болезнью, ходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности и хроническим лимфолейкозом

У этих больных целесообразность лечения эпоэтином альфа обусловливается неадекватным синтезом эндогенного эритропоэтина на фоне развития анемии. При уровне гемоглобина ниже 100 г/л и сывороточного эритропоэтина ниже 100 МЕ/мл Эральфон® вводят п/к в стартовой дозе 100 МЕ/кг 3 раза в неделю. Лабораторный контроль гемодинамических показателей проводят еженедельно. При необходимости дозу препарата корректируют в сторону увеличения или уменьшения каждые 3–4 нед. Если при достижении недельной дозы 600 МЕ/кг увеличение уровня гемоглобина не наблюдается, дальнейшее применение эпоэтина альфа следует отменить как неэффективное.

Профилактика и лечение анемии у больных с ревматоидным артритом

У больных с ревматоидным артритом наблюдается подавление синтеза эндогенного эритропоэтина под влиянием повышенной концентрации провоспалительных цитокинов. Лечение анемии у этих больных проводят препаратом при п/к введении в дозе 50–75 МЕ/кг 3 раза в неделю. При увеличении уровня гемоглобина менее чем на 10 г/л через 4 нед лечения дозу препарата увеличивают до 150–200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Дальнейшее повышение дозы представляется нецелесообразным.

Лечение и профилактика анемии у недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела

Эральфон® вводят п/к в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю, начиная с 6-го дня жизни до достижения целевых показателей уровней гемоглобина и гематокрита, но не более 6 нед.

Взрослые пациенты, участвующие в программе сбора аутологичной крови перед хирургическими вмешательствами

Рекомендуется использовать в/в путь введения препарата. Эпоэтин альфа следует вводить по окончании процедуры сбора крови.

Перед назначением препарата следует учесть все противопоказания к сбору аутологичной крови. Перед хирургическим вмешательством Эральфон® следует назначать 2 раза в неделю в течение 3 нед. При каждом посещении врача у больного забирают порцию крови (если гематокрит ≥33% и/или уровень гемоглобина ≥110 г/л) и сохраняют для аутологичной трансфузии. Рекомендуемая доза препарата Эральфон® — 600 МЕ/кг в/в 2 раза в неделю.

Уровень ферритина сыворотки (или уровень сывороточного железа) необходимо определять у всех пациентов до начала и в процессе лечения препаратом. При необходимости назначается дополнительный прием железа.

При наличии анемии ее причина должна быть установлена до начала терапии эпоэтином альфа. Необходимо в кратчайшие сроки обеспечить адекватное поступление железа в организм, назначив перорально препарат

железа в дозе 200 мг/сут (из расчета на двухвалентное железо), и поддерживать поступление железа на данном уровне в течение всего курса терапии.

Пациенты в пред- и послеоперационном периоде, не участвующие в программе сбора аутологичной крови

Рекомендуется использовать п/к введение препарата в дозе 600 МЕ/кг в неделю в течение 3 нед, предшествующих операции (21-й, 14-й и 7-й дни перед операцией), и в день операции. При необходимости, когда по медицинским показаниям необходимо сократить предоперационный период, Эральфон® можно назначать ежедневно в дозе 300 МЕ/кг в течение 10 дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции. Если уровень гемоглобина в предоперационном периоде достигает 150 г/л и выше, применение эпоэтина альфа следует прекратить. До начала терапии эпоэтином альфа необходимо убедиться в отсутствии у пациентов дефицита железа.

Все пациенты должны получать адекватное количество железа (перорально 200 мг/сут из расчета на двухвалентное железо) на протяжении всего курса лечения. По возможности, следует обеспечить дополнительное пероральное поступление железа до начала терапии эпоэтином альфа для обеспечения адекватного депо железа в организме больного.

Указания по применению

Устройство и порядок работы со шприцем с автоматическим устройством защиты иглы

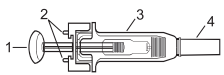


Рисунок 1. Перед инъекцией.

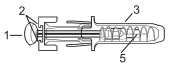


Рисунок 2. После инъекции.

Составные части:

1. Шток.
2. Зажимы.
3. Защитный кожух.
4. Защитный колпачок.
5. Игла.

После завершения инъекции игла и шприц переместятся назад в защитное устройство.

Внимание! Следует избегать контакта с зажимами во время подготовки шприца! Устройство активируется путем нажатия на шток до зажимов.

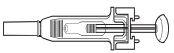


Рисунок 3. Внимательно осмотреть преднаполненный стеклянный шприц с защитным устройством. Снять защитный колпачок с иглы.

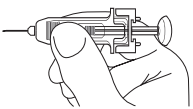


Рисунок 4. Провести инъекцию согласно стандартной процедуре.

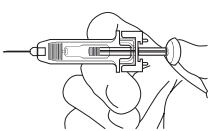


Рисунок 5. Нажать на шток большим пальцем и удерживать до тех пор, пока вся доза препарата не будет введена. Защитное устройство не активируется, пока вся доза препарата не будет введена.

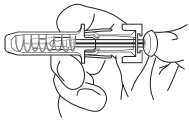


Рисунок 6. Извлечь иглу, отпустить шток, позволить защитному кожуху переместиться вперед до тех пор, пока игла полностью не будет защищена и заблокирована на месте.

Порядок работы со шприцем с неавтоматическим устройством защиты иглы

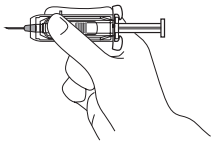


Рисунок 7. Провести инъекцию согласно стандартной процедуре. *Внимание!* При проведении инъекции необходимо держать пальцы на защитном кожухе, чтобы предотвратить преждевременную активацию защитного устройства.

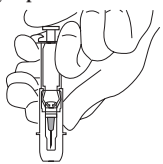


Рисунок 8. После инъекции переместить защитное устройство вдоль иглы. Звуковой щелчок укажет на правильность действия. Во время всей процедуры пальцы должны находиться позади иглы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В начале лечения может отмечаться гриппоподобная симптоматика: головокружение, сонливость, лихорадочное состояние, головная боль, миалгия, артралгия.

Со стороны ССС: дозозависимое повышение АД, ухудшение течения артериальной гипертензии (чаще всего у пациентов с хронической почечной недостаточностью), в отдельных случаях — гипертонический криз, резкое повышение АД с симптомами энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания) и генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитоз, в отдельных случаях — тромбозы шунта или артериовенозной фистулы (в т.ч. пациенты на гемодиализе со склонностью к артериальной гипотензии или с аневризмой, стенозом), аплазия эритроцитарного ростка.

Аллергические реакции: кожная сыпь (слабо или умеренно выраженная), экзема, крапивница, зуд, ангионевротический отек.

Местные реакции: гиперемия, жжение, слабая или умеренная болезненность в месте введения (чаще возникают при п/к введении).

Со стороны лабораторных показателей: снижение концентрации ферритина в сыворотке, при уремии — гиперкалиемия, гиперфосфатемия.

Прочие: осложнения, связанные с нарушением дыхания или со снижением АД, иммунные реакции (индукция образования антител), обострение порфирии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Снижает концентрацию циклоспорина из-за увеличения степени связывания его с эритроцитами (может возникнуть необходимость в коррекции дозы циклоспорина).

Фармацевтически несовместим с растворами других ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое. При высоком уровне гемоглобина — кровопускание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время лечения необходимо еженедельно контролировать АД и проводить общий анализ крови (включая тромбоциты, гематокрит, ферритин). В пред- и послеоперационном периоде уровень гемоглобина следует контролировать чаще, если исходный уровень составлял <140 г/л. Необходимо помнить, что эпоэтин альфа при лечении анемии не заменяет гемотрансфузию, но снижает необходимость ее повторного применения.

У больных с контролируемой артериальной гипертензией или тромботическими осложнениями в анамнезе может потребоваться повышение дозы гипотензивных ЛС и/или антикоагулянтов соответственно. При назначении пациентам с печеночной недостаточностью возможно замедление метаболизма эпоэтина альфа и выраженное усиление эритропоэза. Безопасность применения препарата у этой категории пациентов не установлена. Хотя препарат стимулирует эритропоэз, нельзя полностью исключить возможность воздействия эпоэтина альфа на рост некоторых типов опухолей, в т.ч. костного мозга.

Следует учитывать возможность того, что предоперационное повышение уровня гемоглобина может служить предрасполагающим фактором к развитию тромботических осложнений. Перед проведением планового хирургического вмешательства пациенты должны получать адекватную профилактическую антиагрегантную терапию. В пред- и послеоперационном периоде препарат не рекомендуют назначать пациентам с исходным уровнем гемоглобина более 150 г/л.

У взрослых пациентов с хронической почечной недостаточностью, клинически выраженной ИБС или хронической сердечной недостаточностью уровень гемоглобина не должен превышать 100–120 г/л.

Перед началом лечения следует исключить возможные причины неадекватной реакции на препарат (дефицит железа, фолиевой кислоты, цианокобаламина, тяжелое отравление солями алюминия, сопутствующие инфекции, воспалительные процессы и травмы, скрытые кровотечения, гемолиз, фиброз костного мозга различной этиологии) и при необходимости скорректировать лечение.

До начала лечения следует оценить запасы железа в организме. У большинства больных с хронической почечной недостаточностью, онкологических и ВИЧ-инфицированных пациентов концентрация ферритина в плазме уменьшается одновременно с увеличением уровня гематокрита. Концентрацию ферритина необходимо определять в течение всего курса лечения. Если она составляет менее 100 нг/мл, рекомендуется заместительная терапия препаратами железа для приема внутрь из расчета 200–300 мг/сут (100–200 мг/сут для детей). Недоношенным детям пероральная терапия препаратами железа в дозе 2 мг/сут должна назначаться как можно раньше. Пациенты, сдающие аутологичную кровь и находящиеся в пред- или послеоперационном периоде, должны также получать адекватное количество железа внутрь в дозе 200 мг/сут.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью коррекция анемии может вызвать улучшение аппетита и увеличение всасывания калия и белков. Может потребоваться периодическая коррекция параметров диализа для поддержания концентрации мочевины, креатинина и калия в пределах нормы.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью необходимо конт-

ролировать уровень электролитов в сыворотке крови.

По имеющимся данным, применение эпоэтина альфа у преддиализных пациентов не ускоряет прогрессирование хронической почечной недостаточности. Из-за повышения гематокрита часто требуется увеличить дозу гепарина во время гемодиализа. При неадекватной гепаринизации возможны закупорка диализной системы, тромбоз сосудистого доступа, особенно у больных с тенденцией к гипотензии или осложнениями артериовенозной фистулы (в т.ч. стеноз, аневризма). У таких больных рекомендуется профилактика тромбозов.

При применении у женщин репродуктивного возраста с анемией на фоне хронической почечной недостаточности возможно возобновление менструаций. Пациентку следует предупредить о возможности наступления беременности и необходимости применения надежных методов контрацепции до начала терапии. В экспериментальных исследованиях на крысах и кроликах не обнаружено тератогенное действие при в/в введении в дозах до 500 ЕД/кг/сут; в более высоких дозах отмечено слабое, статистически незначимое снижение фертильности.

Учитывая возможный более выраженный эффект препарата, его доза не должна превышать дозу рекомбинантного эритропоэтина, использовавшегося в предыдущем курсе лечения. В течение первых 2 нед дозу не изменяют, оценивают соотношение доза/ответ. После этого доза может быть уменьшена или увеличена (см. «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения, до установления оптимальной поддерживающей дозы, пациентам с хронической почечной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (увеличение риска повышения АД в начале терапии).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и подкожного введения 1000 МЕ, 2000 МЕ, 4000 МЕ или 10000 МЕ.* В ампулах бесцветного нейтрального стекла с цветным кольцом разлома или цветной точкой и насечкой по 1 мл. На ампулах дополнительно нанесено 1, 2 или 3 цветных кольца и/или двухмерный штрихкод, и/или буквенно-цифровая кодировка, или без дополнительных колец, двухмерного штрихкода, буквенно-цифровой кодировки. По 5 амп. в контурной ячейковой упаковке с покрытием или без него. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

Пачка с двух сторон заклеивается наклейками из самоклеящегося материала для контроля вскрытия.

В шприце с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 0,3 мл (1000 МЕ), 0,4 мл (4000 МЕ). 1, 2 или 3 шприца в контурной ячейковой упаковке с покрытием. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

Пачка с двух сторон заклеивается наклейками из самоклеящегося материала для контроля вскрытия.

В шприце с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 0,3 мл (2000 МЕ), 0,5 мл (2000 МЕ), 0,6 мл (10000 МЕ), 1 мл (10000 МЕ). 1, 2 или 3 шприца в контурной ячейковой упаковке с покрытием. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона. 5 контурных ячейковых упаковок по 2 шприца без

устройства для защиты иглы в пачке из картона.

Пачка с двух сторон заклеивается наклейками из самоклеящегося материала для контроля вскрытия.

Раствор для внутривенного и подкожного введения 3000 МЕ, 5000 МЕ или 20000 МЕ. В шприце с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 0,3 мл (3000 МЕ), 0,3 мл (5000 МЕ), 0,5 или 0,6 мл (20 000 МЕ). 1 или 3 шприца в контурной ячейковой упаковке с покрытием. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

Пачка с двух сторон заклеивается наклейками из самоклеящегося материала для контроля вскрытия.

Раствор для внутривенного и подкожного введения 40 000 МЕ. В шприце с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 1 мл (40000 МЕ). 1, 2 или 3 шприца в контурной ячейковой упаковке с покрытием. 1 контурная ячейковая упаковка по 1, 2 или 3 шприца или 2 контурные ячейковые упаковки по 2 или 3 шприца в пачке из картона с наклейками для контроля вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГЛАВА 2. НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Новые возможности в послеродовом обезболивании

Халикова Е.Ю., Алексеева Т.М., Лапкина И.В.
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Статистические данные, посвященные эффективности и безопасности обезболивания в современной практике убедительно доказывают, что проблема адекватности анальгезии продолжает существовать. Данные, опубликованные *Apfelbaum* в журнале *Anesthesiology* в 2003, свидетельствуют о том, что около 40% больных в раннем послеоперационном периоде испытывали боль, описываемую ими как интенсивную и крайне интенсивную.

Современные схемы послеоперационного обезболивания однозначно предполагают мультимодальный характер обезболивания и сочетание анальгетиков с методами локальной и регионарной анестезии. В группе анальгетических препаратов предпочтения отдают НПВС как группе препаратов, имеющих анальгетический эффект, сравнимый с опиоидными препаратами, меньшую частоту побочных эффектов в виде тошноты, рвоты и кожного зуда, отсутствие эффекта угнетения сознания и дыхания.

НПВС представлены на рынке достаточно большим количеством разнообразных препаратов. Одним из последних препаратов этой группы, появившихся в арсенале врача, является дексketопрофена трометамол (S(+)-энантиомер кетопрофена). В настоящее время этот препарат лицензирован во многих странах мира. Оральная форма разрешена к использованию в Европейских странах *(Mutual Recognition Procedure)* с 13 февраля 1998 г., а его инъекционная форма – с 25 октября 2002 г.

Авторы данной статьи провели исследование сравнительной эффективности и безопасности дексketопрофена трометамола в клиниках Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Исследование проводилось в 2011–2012 гг. Была разработана анкета, включающая шкалы оценки интенсивности боли в первые сутки после операции.

Целью данного исследования явилось определение времени наступления анальгетического эффекта, его мощности, потребности в комбинации с другими анальгетиками. Оценивалась также степень послеоперационной кровопотери.

Материалы и методы

В исследование вошли 108 больных в первые сутки после плановых урологических операций и плановых операций эндопротезирования коленного и бедренного суставов. Распределение больных по нозологиям представлена в таблице 1.

Таблица 1

	Нозология	Количество больных
1	Эндопротезирование бедренного сустава и коленного суставов	47
4	Резекция почки	18
5	Нефрэктомия	8
6	Трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы и мочевого пузыря	35

Критериями включения являлись:
- возраст старше 18 лет;
- сопутствующие заболевания находились или в стадии ремиссии, или компенсации.

Критериями исключения являлись хронические гематологические заболевания, сопровождающиеся нарушениями свертываемости крови.

Для оценки анальгетической активности использовались следующие шкалы (табл. 2):

На правах рекламы

Таблица 2

ВАШ	Визуальная аналоговая шкала	Стандартная 100 мм горизонтальная линия. Левый конец шкалы соответствует значению «отсутствие боли», правый – «максимальная боль, которую можно представить»
ИБ	Интенсивность боли	Интенсивность боли, оцениваемая по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)
РИБ	Разница в интенсивности боли между двумя временными точками	$ИБ_{исх.} – ИБ_t$

Все больные получали декскетопрофена трометамол по требованию, как первый анальгетик в послеоперационном периоде. Анальгетик вводился в/в, в дозе 50 мг (в разведении до 10 мл в физиологическом растворе в течении 30 с, согласно инструкции). Оценка интенсивности боли проводили по шкале ВАШ через 5, 10, 30 и 60 мин после первого введения.

Оценивалась суточная потребность в анальгетиках, а также степень кровопотери (дренажи), уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрита.

Результаты и их обсуждение

Интенсивность боли (ИБ) исходно несколько выше в группе резекции почки – 8,4±0,71 балла, против 6,23±0,18 – в группе, где выполнялась ТУР предстательной железы. Декскетопрофена трометамол эффективно устранял боль практически у всех групп пациентов (рис. 1), кроме группы пациентов с резекцией почки.

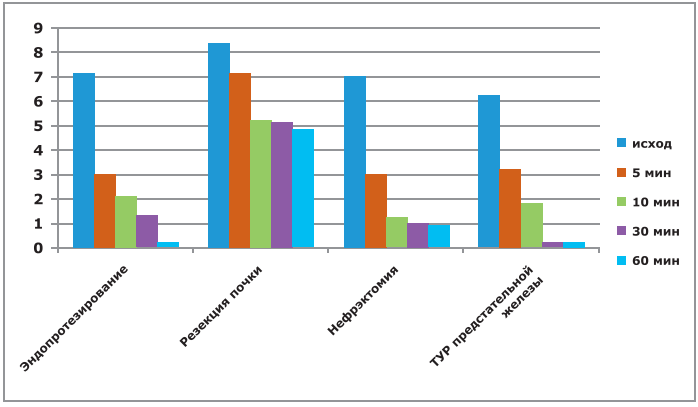


Рисунок 1.

Необходимо отметить быстрое наступление анальгетического эффекта. В течение 5 мин после в/в введения интенсивность болевого синдрома снижалась более чем на половину (3,21±0,3), и практически полный анальгетический эффект достигался в течение 30 мин (0,21±0,2).

Мультимодальная аналгезия

Современная тактика терапии болевого синдрома после операций средней и высокой травматичности (эндопротезирование суставов, нефрэктомия, резекция почки) предполагает мультимодальные принципы лечения боли. Различный механизм действия и точки приложения на болевой дуге применяемых препаратов значительно повышает качество послеоперационного обезболивания. Сочетание

НПВС с парацетамолом на сегодняшний день — самая используемая комбинация в мире (доказательства I уровня, Кокрановская база данных).

В нашем исследовании больным во всех группах непосредственно перед операцией проводилась инфузия парацетамола в дозе 1000 мг. В послеоперационном периоде парацетамол не назначался в группе с ТУР предстательной железы как операции средней травматичности. В этой группе достаточный анальгетический эффект был достигнут через 10 мин, после введения декскетопрофена в дозе 50 мг. В группах с операциями высокой травматичности (эндопротезирование суставов и нефрэктомия) первое введение декскетопрофена сочеталось с инфузией парацетамола, 1000 мг. Достаточный анальгетический эффект в этих группах был также достигнут уже через 10 мин.

В группе пациентов с резекцией почки у всех пациентов проводилась комбинация декскетопрофена, 50 мг с парацетамолом, 1000 мг. Тем не менее, болевой синдром оставался достаточно интенсивным в течение часа (5–4 по ВАШ) и шестерым больным (30%) потребовалось дополнительное введение опиоидов (промедол 20 мг).

Суточная потребность в анальгетиках отражена в таблице 3.

Таблица 3

	Нозология	Травматичность операции	Декскеторофен, мг/сут	Парацетамол, мг/сут	Наркотические анальгетики
1	Эндопротезирование бедренного сустава и коленного суставов	высокая	100±25	1000±500	Промедол, 20 мг (двое больных из 47)
2	Резекция почки	высокая	125±25	1750±250	Промедол 20 мг (6 больных из 18)
3	Нефрэктомия	высокая	125±25	1000±150	–
4	ТУР предстательной железы и мочевого пузыря	средняя	100±25	–	–

Если сравнивать разницу интенсивности боли (РИБ) через 30 мин и через час (рис. 2), можно видеть, что при операциях средней травматичности декскетопрофен эффективно снижал боль в режиме монотерапии, а при операциях высокой травматичности — в схемах мультимодальной аналгезии.

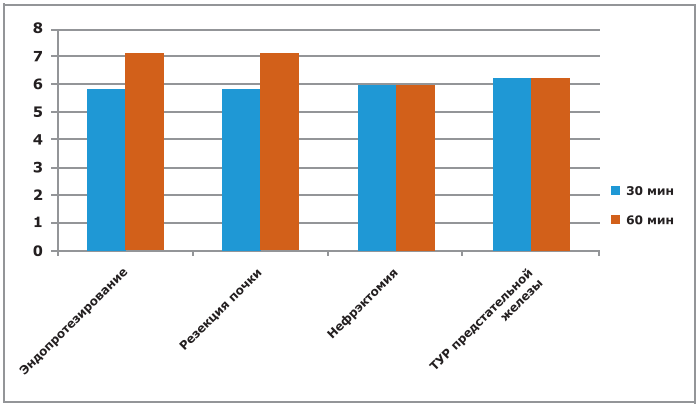


Рисунок 2.

Побочные эффекты

Потенциальный риск развития **кровотечения** при использовании НПВС нельзя исключать, т.к. эти препараты подавляют агрегацию тромбоцитов и таким образом продлевают время кровотечения в результате ингибирования синтеза ПГ.

В нашем исследовании проводился учет количества потерь по дренажам в послеоперационном периоде в исследуемых группах, а также уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрита на утро после операции. Сравнение проводилось с ретроспективной группой (2008–2009 гг.), с тем же спектром операций. В контрольной группе в послеоперационном периоде больные в качестве обезболивающих препаратов получали только наркотические анальгетики. В таблице 4 приведены количество потерь по дренажам и показатели красной крови в исследуемых группах.

Таблица 4

	Эндопротезирование суставов		Резекция почки		Нефрэктомия		ТУР предстательной железы	
группы	Исследования	Контроль	Исследования	Контроль	Исследования	Контроль	Исследования	Контроль
Дренажи (мл)	530±240	600±210	220±60	190±80	80±45	65±28	–	–
Эритроциты	3,12±0,24	2,98±1,06	3,35±0,21	3,1±0,51	3,8±0,12	4,01±0,12	3,51±0,12	3,82±0,18
Гемоглобин	92±12,2	90±21,6	108±16,1	106±18,1	121±12,3	129±11,6	113±2,6	117±3,4
Гематокрит	32±2,8	31±2,6	34±3,7	33±4,3	37±2,5	39±1,9	29±4,1	33±2,6

Таким образом, не было выявлено статистически значимых клинических и лабораторных изменений, свидетельствующих об увеличении послеоперационной кровопотери в исследуемой группе.

По итогам приведенного клинического исследования, сделаны **выводы**:

- При операциях средней травматичности декскетопрофена трометамол продемонстрировал хорошую анальгетическую эффективность в режиме монотерапии.
- При операциях высокой травматичности декскетопрофена трометамол продемонстрировал хорошую анальгетическую эффективность в режиме мультимодальной анальгезии (в сочетании с парацетамолом).
- Декскетопрофен обеспечивал **быстрое** наступление анальгезии, у пациентов с послеоперационной болью при внутривенном введении.
- Декскетопрофен не вызывал клинически значимое увеличение кровопотери после урологических операций, а также операций эндопротезирования коленного и бедренного суставов.

Заключение. Декскетопрофен является эффективным препаратом с выраженной анальгетической активностью. Наиболее значимыми преимуществами декскетопрофена являются быстрое начало действия препарата, эффективное обезболивание и низкая частота побочных эффектов.

Библиография

1. Barbanoj M.J., Antonijoan R.M. et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen.// Clin. Pharmacokinet., 2001.- 40(4).- P. 245–262.
2. Debré F., Zapata A. et al. The analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol i.v. in renal colic: a double-blind randomised, active, controlled trial versus ketoprofen.// 10-th World Congress on Pain, IASP, San Diego, California, 2002.
3. Green G.A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2.// Clin Cornerstone, 2001.- 3(5).- P. 50–60.

4. Herrero J.F., Romero-Sandoval E.A. et al. Antinociception and the new COX inhibitors: research approaches and clinical perspectives.// CNS Drug Rev, 2003.- 9(3).- P. 227–252.
5. Jamali F. and Brocks D.R. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers.// Clin. Pharmacokinet, 1990.- 19(3).- P. 197–217.
6. Laporte J.R., Ibanez L. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents.// Drug Saf, 2004.- 27(6).- P. 411–420.
7. Leman P., Kapadia Y. et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury.// Emerg. Med. J., 2003.- 20(6).- P. 511–513.
8. Lopez-Munoz F.J., Ventura R. et al. Antinociceptive effects of S(+)-ketoprofen and other analgesic drugs in a rat model of pain induced by uric acid.// J. Clin. Pharmacol., 1998.- 38(12 Suppl).- P. 11–21.
9. Marenco J., Pérez M. et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in symptomatic treatment of knee ostearthritis.// Clin. Drug Invest.- 2000.- 19.- P. 247–256.
10. Mauleon D., Artigas R., et al. Preclinical and clinical development of dexketoprofen.// Drugs.- 1996.- 52.- Suppl. 5.- P. 24–45; discussion 45–46.
11. Mazario J., Roza C. et al.. The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as μ-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats.// Brain Res., 1999.- 816(2).- P. 512–517.
12. McGurk M., Robinson P. et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain.// J. Clin. Pharmacol.- 1998.- 38(12 Suppl).- P. 46–54.
13. Metscher B., Kubler U. et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago// Fortschr. Med. Orig.- 2000.- 118(4).-P. 147–151.
14. Moore R. Andrew and Jodie Barden Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain BMC// Clinical Pharmacology.- October 2008.
15. Vallés J., Artigas R., et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in subjects with mild and moderate chronic renal insufficiency// Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.- 2006d.- 28 Suppl A.- P. 21–28.
16. Zeilhofer H.U. and Brune K. «Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases».// Trends Pharmacol Sci.- 2006.- 27(9).- P. 467–474.

Статья была опубликована в журнале «Регионарная анестезия и лечение острой боли» Т.VI.- № 2.- 2012.- С. 62–66.

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия
(Взаимодействие пенициллинов)

проф. Г.Л. Вышковский
проф. Е.Г. Лобанова

Осознавая значимость проблемы лекарственного взаимодействия в клинической практике, издательство РЛС® уже выпустило четыре справочника 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. Справочники по взаимодействию лекарств получили положительную оценку читателей (врачи, фармацевты, студенты).

Продолжая разработку проблемы взаимодействия, издательство РЛС® предлагает вашему вниманию новый 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.

Создавая таблицы лекарственного взаимодействия, мы предполагали, что они смогут обеспечить врачу оперативный доступ к информации по совместному применению лекарств и, как следствие, оптимальному подбору средств для полифармакотерапии в режиме реального времени.

Данные по лекарственному взаимодействию постоянно дополняются. С 2011 года в таблицы включены не только новые сведения по взаимодействию действующих веществ, но и имеющиеся сведения по взаимодействию действующих веществ и фармакологических групп.

Хочется надеяться, что таблицы лекарственного взаимодействия будут всегда в зоне вашего внимания – в виде закладки в книге или истории болезни, таблички на стене в ординаторской, кабинете заведующего отделением или главврача, в аптеке. Пусть они помогут вам и вашим пациентам.

Взаимодействие пенициллинов

Фармгруппы	амоксициллин	амоксициллин + сульбактам	ампициллин	бензатина бензилпенициллин	оксациллин	феноксиметил-пенициллин
Аминогликозиды	↕	↕	↕	↕		
Антациды		↓				
Антикоагулянты			⇇			
Антикоагулянты непрямые		⇇				
Бактериостатические ЛС	↓↓	↓↓		↓↓	↓↓	↓↓
Бактерицидные ЛС		↑↑				
Гепатотоксичные ЛС					?	
Глюкокортикоиды				↓		
Контрацептивы пероральные эстрогенсодержащие	⇉	⇉	⇉			
Линкозамиды		↓↓				
Макролиды		↓↓				
Салицилаты						↑↑
Слабительные ЛС		↓				
Сульфаниламиды		↓↓				
Тетрациклины		↓↓			↓↓	
Цефалоспорины		↑↑		↕		

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

↑↑ ⇇	усиление/удлинение эффекта
↓ →	возможно ослабление/укорочение эффекта
↓↓ ⇉	ослабление/укорочение эффекта
↕	взаимное усиление/удлинение эффекта
?	взаимодействие возможно
	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.

Шок (НЛР)

проф. Г.Л. Вышковский
проф. Е.Г. Лобанова

В течение ряда лет в справочниках РЛС® серии **Доктор** публикуется приложение, посвященное неблагоприятным лекарственным реакциям (НЛР). Актуальность этих данных обусловлена по-прежнему 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, актуальна 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, могут дополняться в ходе постмаркетинговых исследований, и врач должен быть в курсе этих обновлений.

Для справочника **Доктор. Хирургия и интенсивная терапия** 2014 г. (18-й выпуск) редколлегией РЛС® создана подборка ЛС, спектр побочного действия которых включает шок (анафилактический, септический, кардиогенный и др.).

Уверены, что представленные в приложении сведения помогут врачам при постановке диагноза, молодым специалистам — в процессе формирования клинико-фармакологического мышления и, в конечном итоге, будут способствовать повышению эффективности и безопасности лечения пациентов.

Торговое название (фирма)	Шок
Авелокс® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Очень редко — анафилактический/анафилактоидный шок (в т.ч. потенциально угрожающий жизни).
Актовегин® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока.
Амарил® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	В редких случаях — возможны аллергические и псевдоаллергические реакции, которые иногда могут прогрессировать вплоть до анафилактического шока.
Амарил® М (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	*Глимепирид:* аллергические или псевдоаллергические реакции, которые могут переходить в тяжелую форму, вплоть до развития анафилактического шока.
Амбробене (Teva)	*Таблетки, капсулы пролонгированного действия, сироп, раствор для внутривенного введения:* очень редко (<0,01%) — анафилактические реакции, в т.ч. анафилактический шок. *Раствор для приема внутрь и ингаляций:* частота не установлена — анафилактические реакции, в т.ч. анафилактический шок.

Торговое название (фирма)	Шок
АмброГЕКСАЛ® (Сандоз ЗАО)	Очень редко (< 0,01%) – анафилактический шок. *Раствор для приема внутрь и ингаляций (дополнительно):* в связи с наличием в составе натрия метабисульфита (консервант) возможно развитие реакций повышенной чувствительности (особенно у больных бронхиальной астмой), которые проявляются в т.ч. в виде шока.
Амоксиклав® (Сандоз ЗАО)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Аспирин® Кардио (Bayer Pharmaceuticals AG)	Аллергические реакции, в т.ч. такие тяжелые реакции, как анафилактический шок.
Аэртал® (Gedeon Richter)	Редко – анафилактическая реакция (включая шок).
Биопарокс® (Les Laboratoires Servier)	Очень редко – анафилактический шок.
Бромгексин 8 (Krewel Meuselbach GmbH)	Очень редко – анафилактическая реакция, вплоть до шока.
Бусерелин (Фарм-Синтез ЗАО)	Очень редко – анафилактический и/или анафилактоидный шок.
Веноплант (Dr. Willmar Schwabe)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Гадовист® (Bayer Pharmaceuticals AG)	*При проведении клинических исследований и в ходе посмаркетинговых исследований у пациентов, получавших препарат Гадовист®:* нечасто – анафилактические и анафилактоидные реакции, в т.ч. анафилактический шок (случаи, связанные с угрозой для жизни и/или со смертельным исходом).
Генсулин М30 (GlaxoSmithKline)	Крайне редко – анафилактический шок.
Глюкованс® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Очень редко – анафилактический шок.
Гордокс® (Gedeon Richter)	Риск развития тяжелых аллергических/анафилактических реакций возрастает, если в течение 6 мес апротинин применялся более чем 2 раза. Даже в том случае, если при повторном применении апротинина не наблюдалось симптомов аллергических реакций, последующее применение препарата может привести к развитию анафилактического шока, в редких случаях с летальным исходом; очень редко – анафилактический шок (потенциально опасный для жизни).
Граноцит® 34 (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	Крайне редко – развитие анафилактического шока.
Джевтана® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	Часто – септический шок (все случаи ≥3-й степени тяжести); септический шок в некоторых случаях приводили к смертельному исходу.
Диувер (Teva)	Тяжелые анафилактические или анафилактоидные реакции вплоть до шока, которые до настоящего времени были описаны лишь после внутривенного введения.
Ибуклин® (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Иммунал® (Сандоз ЗАО)	В отдельных случаях возможно развитие реакций повышенной чувствительности, в т.ч. анафилактического шока.
Интратект (Biotest Pharma)	В единичных случаях – анафилактический шок, даже если пациент при предыдущем введении препарата не проявлял повышенной чувствительности.

Торговое название (фирма)	Шок
Калгель® (GlaxoSmithKline)	Возможны аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
КардиАСК® (Канонфарма продакшн ЗАО)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Кетонал® (Сандоз ЗАО)	Частота неизвестна — анафилактические реакции (включая анафилактический шок).
Контролок® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Очень редкие (<1/10000, включая отдельные случаи) — анафилактические реакции, включая анафилактический шок.
Коплавикс® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	*В ходе клинических исследований, по результатам спонтанных сообщений:* в т.ч. анафилактический шок.
Кордарон® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	*Раствор для инъекций:* очень редко — анафилактический шок.
Ксарелто® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Геморрагические осложнения могут проявляться в т.ч. шоком.
Ксефокам® рапид (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Редко — системные анафилактические реакции (включая шок).
Лантус® СолоСтар® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	Редко — аллергические реакции. Аллергические реакции немедленного типа на инсулин развиваются редко. Подобные реакции на инсулин (включая инсулин гларгин) или вспомогательные вещества могут проявляться развитием в т.ч. шока и могут таким образом представлять угрозу жизни больного.
Леволет® Р (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Очень редко — анафилактический шок.
Лордестин (Gedeon Richter)	*По данным постмаркетинговых исследований:* аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Методжект (Medac)	Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.
Мидокалм® (Gedeon Richter)	В редких случаях встречаются аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Мидокалм®-Рихтер (Gedeon Richter)	Редко — аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Нейролипон (Фармак ПАО)	Возможны аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.
Нейролипон (Фармак ПАО)	Аллергические реакции, редко возможно развитие анафилактического шока.
Нео-зекст (Сандоз ЗАО)	Редко — реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактическая реакция/шок.
Неогепатект (Biotest Pharma)	В единичных случаях — анафилактический шок, даже если пациент при предыдущем введении не проявлял чрезмерной чувствительности.
НеоЦитотект (Biotest Pharma)	В единичных случаях — анафилактический шок, даже если у пациента при предыдущем введении отсутствовали проявления гиперчувствительности.
Нивалин® (Sopharma AD)	В единичных случаях наблюдаются острые реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок с потерей сознания.

Торговое название (фирма)	Шок
Новиган® (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Нольпаза (KRKA)	Очень редко – анафилактические реакции, включая анафилактический шок.
Омез® (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Очень редко – анафилактический шок.
Омез® Д (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Пентаглобин (Biotest Pharma)	В единичных случаях – анафилактический шок (даже если пациент при предыдущем введении препарата не проявлял повышенной чувствительности).
Ринсулин® НПХ (ГЕРОФАРМ)	Аллергические реакции, в т.ч анафилактический шок.
Ринсулин® Р (ГЕРОФАРМ)	Крайне редко – анафилактический шок.
Рисперидон Органика (Органика)	Очень редко – анафилактический шок.
Терафлекс Адванс (Bayer Consumer Care AG)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Тиолепта® (Канонфарма продакшн ЗАО)	*Таблетки:* возможны системные реакции вплоть до развития анафилактического шока.
Трентал® 400 (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Ультоп® (KRKA)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Фламакс® (Сотекс ФармФирма)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Флексид® (Сандоз ЗАО)	Частота неизвестна – анафилактоидный шок, анафилактический шок.
Флорацид® (Валента Фармацевтика)	Очень редко – анафилактический шок.
Форлакс® (Ипсен)	*Дополнительная информация, полученная из постмаркетинговых наблюдений:* в отдельных случаях – анафилактический шок.
Фортранс®	Сообщалось о единичных случаях анафилактического шока.
Хайлефлокс (HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Хайрумат (HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)	Аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Хартил®-Д (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Отдельные случаи шока.
Цераксон® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Очень редкие (<1/10000) (включая индивидуальные случаи) – аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок.
Эгилок® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Нечасто – кардиогенный шок у пациентов с инфарктом миокарда.
Элоксатин® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	Часто – анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибактериальная терапия/ Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- М.: Фармединфо, 2000.- 190 с.
2. Антимикробные и противогрибковые лекарственные средства/ Под ред. проф. Ю.В. Немытина.- М.: Ремедиум, 2002.- 328 с.
3. Астахова А.В., Лепахин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. - М.: Когито-Центр, 2004. - 200 с.
4. 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.
5. Большая медицинская энциклопедия. - М.: АСТ: Астрель, 2007. - 736 с.
6. Большой медицинский энциклопедический словарь /Под ред. В.И. Бородулина. - Изд. 4-е, испр. и доп. - М.: РИПОЛ классик, 2007. - 960 с. - (Библиотека энциклопедических словарей).
7. Большой словарь медицинских терминов /Сост. Федотов В.Д. - М.: Центрполиграф, 2007. - 960 с.
8. Большой справочник лекарственных средств /Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепахина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 3344 с.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище.- М.: Триада-Х, 2006. - 264 с.
14. Государственная фармакопея Российской Федерации.- 12-е изд.- М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - Ч. 1. - 704 с.
15. 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.
16. Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения. ОСТ ГИСЛС №91500.05.0002. - 2001.
17. Государственный реестр зарегистрированных предельных отпускных цен на лекарственные средства.- Интернет-версия Госреестра цен, 2012 г.- www.grls.rosminzdrav.ru.
18. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т.- М.: Медицинский совет, 2009. - Т. 1, ч. 1- 648 с.; ч. 2 - 624 с.; Т. 2, ч. 1 - 568 с.; ч. 2 - 560 с.
19. Доказательная медицина: Ежегодный справочник/ Пер. с англ.- М.: Медиа Сфера, 2002.- 1440 с.
20. Единый перечень товаров, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) на таможенной границе и таможенной территории таможенного союза. утвержден Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 (в ред. Решений КТС от 17.08.2010. № 341, от 20.09.2010. от 20.09.2010. № 383, от 14.10.2010. № 432).
21. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения.- СПб.: Питер, 2001.- 448 с. (Серия «Краткий справочник»).
22. Интенсивная терапия: Национальное руководство: в 2 т./ Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- Т.1.- 960 с.- Т.2.- 784 с. (Серия «Национальные руководства»).
23. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия»/ Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич.- М.: Литтерра, 2005.- 288 с.
24. Клиническая фармакология: учеб./ Под ред. В.Г. Кукеса.- 4-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1056 с.
25. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под общей редакцией А.Г. Гилмана, пер. с англ.- М.: Практика, 2006.- 1648 с.
26. 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.
27. 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.

28. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 16-е изд., М.: Новая Волна, 2010. - 1216 с.
29. 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.
30. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология.- СПб.: Фолиант, 2000.- 524 с.
31. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: Руководство для врачей.- СПб.: Фолиант, 2001.- 736 с.
32. Михайлов И.Б. Основы рациональной фармакотерапии.- СПб., 1999.- 474 с.
33. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей/ Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой.- М.: Бионика, 2002.- 356 с.
34. Патудин А.В., Мищенко В.С., Ильенко Л.И. Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии.- 5-е изд., испр. и доп.- М.: ВАЛАНГ, 2008.- 316 с.
35. Полный медицинский справочник/Пер. с англ. Е. Махияновой и И.Древаль. - М.: АСТ, Астрель, 2006. - 1104 с.
36. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (с изменениями от 6 февраля, 17 ноября 2004 г., 8 июля 2006 г., 4 июля 2007 г., 22 июня, 21, 31 декабря 2009 г., 21 апреля, 3, 30 июня, 29 июля, 30 октября, 27 ноября, 8 декабря 2010 г., 25 февраля, 11 марта, 7 июля, 6 октября 2011 г.).
37. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. №964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ».
38. Постановление Правительства РФ №865 от 29 октября 2010 г. «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».
39. Приказ Минздрава России от 1 августа 2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления».
40. Приказ Минздрава России от 13 августа 2012 г. № 82н «Об утверждении формы регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения».
41. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 сентября 2010 г. № 805н «Об утверждении минимального ассортимента лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями от 26 апреля 2011 г.).
42. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».
43. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10 ноября 2011 г. № 1340н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».
44. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26 февраля 2006 г. № 36 «О государственной регистрации биологически активных добавок к пище».
45. Рациональная фармакоанестезиология: Рук. для практикующих врачей/ А.А. Бунятян, В.М. Мизиков, Г.В. Бабалян, Е.О. Борисова и др.; под общ. ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. - М.: Литтерра, 2006. - 800 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 14).
46. Рациональная фармакотерапия неотложных состояний: Рук. для практикующих врачей/ Б.С. Брискин, А.Л. Верткин, Л.А. Алексанян, Л.А. Блатун и др.; под общ. ред. Б.С. Брискина, А.Л. Верткина.- М.: Литтерра, 2007.- 648 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 17).

47. Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию. - Интернет-версия реестра санитарно-эпидемиологических заключений Роспотребнадзора, 2012 г.- www.rospotrebnadzor.ru.
48. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ.- М.: Мир, 2000. - 592 с.
49. Российская энциклопедия биологически активных добавок к пище: Учебное пособие/ Под общ. ред. В.И. Петрова, А.А. Спасова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 1056 с.
50. Руководство по лабораторным методам диагностики.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 800 с.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета. - М.: Ньюдиамед, 2009. - 480 с.
55. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я /Под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1328 с.
56. Терапевтический справочник Вашингтонского университета.- 2-е изд. - М.: Практика, 2000. - 880 с.
57. Федеральный закон №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями от 27 июля, 11 октября, 29 ноября 2010 г.).
58. Федеральный закон №271-ФЗ от 11 октября 2010 г. «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"».
59. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)/ Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова.- Вып. XIII.- М.: Эхо, 2012.- 980 с.
60. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище.- 3-е изд., перераб. и доп.- М.: Когелет, 2002. - 432 с.
61. 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.
62. Энциклопедический словарь медицинских терминов/ Гл. ред. В.И. Покровский.- 2-е изд.- М.: Медицина, 2001.- 960 с.
63. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации/ Г.Я. Шварц.- М.: Литтерра, 2008.- 576 с.
64. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов /Под ред. Е.Г.Лобановой, Г.Л. Вышковского. - М.: Либрофарм, 2012. - 1032 с.
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. Beers M.H., Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.- 17th ed.- Merck Desearch Laboratories, 1999.- 2832 p.
68. 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.
69. Coustan D.R., Mochizuki. Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.- 3rd ed.- Philadelphia; New York: Lappincott-Raven publishers, 1998.- 510 p.
70. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances.- Geneve: World Health Organization, 1996.- №9. - 890 p.
71. PDR Medical Dictionary.- 2nd ed.- Medical Economics Company, 2000.- 2098 p.
72. PDR Generics.- 3rd ed.- Medical Economics Data, 1997. - 3214 p.
73. PDR for Herbal Medicines.- 2nd ed.- Thomson PDR, 2000.- 862 p.
74. Physicians Desk Reference.- 66th ed.- Thomson PDR.- 20012.- 3152 p.
75. Physicians Desk Reference. Companion Guide.- Medical Economics Company, 2002.- 1736 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.

Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор
Справочное издание для врачей
Выпуск 18
Доктор. Хирургия и интенсивная терапия

Подписано в печать 26.05.2014.
Выход в свет 30.06.2014
Формат 70x100/32. 15,5 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 28,
тел. (495) 258-97-03
факс (495) 258-97-07
e-mail: sale@rlsnet.ru
Отпечатано: ООО «ДжейДезигн»
428019, г. Чебоксары, пр. Мира, д. 10;
тел.: (8352) 56-44-84; факс: 28-90-71