

# Лекарствен бюлетин

Издание на Изпълнителната  
агенция по лекарствата  
www.bda.bg

ISSN 1310-7593  
год. XI, брой 1, 2006

## ЕВОЛЮЦИЯТА В ГРУПАТА НА КАЛЦИЕВИТЕ АНТАГОНИСТИ ОТ ДИХИДРОПИРИДИНОВ ТИП

### ЕВОЛЮЦИЯТА В ГРУПАТА НА КАЛЦИЕВИТЕ АНТАГОНИСТИ ОТ ДИХИДРОПИРИДИНОВ ТИП

#### МЯСТО В ТЕРАПИЯТА НА КАЛЦИЕВИТЕ АНТАГОНИСТИ

стр. 1

#### КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ ОТ ДИХИДРОПИРИДИНОВ ТИП

стр. 2

#### Дихидропиридинови от първо поколение (ДИП)

стр. 2

#### Дихидропиридинови от второ поколение (ДИП)

стр. 2

#### Дихидропиридинови от трето поколение (ДИП)

стр. 3

#### Дихидропиридинови от четвърто поколение (ДИП)

стр. 3

### РАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ НОВИ ЗА СТРАНАТА АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА ИЛИ КОМБИНАЦИИ

стр. 4

*Повече от 25 години калциевите антагонисти са една от основите на противохипертоничното лечение. Ефективността им за понижаване на сърдечно-съдовата и обща смъртност при болни с артериална хипертензия е доказана чрез добре планирани многоцентрови проучвания.*

*Калциевите антагонисти са хетерогенна лекарствена група, която се дели на дихидропиридинови, свързващи се предимно с L-тип калциевите канали на съдовата гладка мускулатура и предизвикващи разширение на съдовете и понижаване на артериалното налягане и не-дихидропиридинови / верапамил и дилтиазем /, които упражняват равностоен ефект върху L-тип калциевите канали в миокарда и съдовете и които се свързват с голям афинитет към калциевите канали в синусоатриалния и атриовентрикуларния възли. Поради това верапамилът и дилтиаземът са по-слаби вазодилататори, тяхната употреба се съпътства с негативен хронотропен ефект и намаляване активността на симпатikusовата нервна система - действия, които не се наблюдават при клиничното приложение на дихидропиридиновите.*

*Към края на XX век ретроспективни изследвания показаха, че лечението с краткодействащите калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип се съпътства с повишена честота от остри миокардни инфаркти и сърдечно-съдова смъртност. Това доведе до рязко ограничение употребата на краткодействащите калциеви антагонисти и последваща разработка на нови лекарствени форми с изменено освобождаване и нови представители с различни фармакологични характеристики.*

#### МЯСТО В ТЕРАПИЯТА НА КАЛЦИЕВИТЕ АНТАГОНИСТИ

Мястото в терапията на калциевите антагонисти се очертава от съвременните международни консенсусни документи по проблемите на хипертензията.

В седмия доклад на Обединения Национален Комитет по Преготовяване, Откриване, Оценка и Лечение на Високото Артериално Налягане на САЩ / The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / JNC 7 / /2003 / тиазидните диуретици се препоръчват като начално лечение при повечето болни / самостоятелно или в съчетание с ACE инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ), в бета-блокери или калциеви антагонисти. Калциевите антагонисти се посочват като подходящи при съпътстващи коронарна болест, захарен диабет и синдром на Raynaud.

Според Ръководните принципи на Европейското Обществото по Хипертензия и Европейското Обществото по Кардиология / European Society of Hypertension - European Society of Cardiology / всички основни групи противохипертонични лекарства: диуретици, бета-блокери, калциеви антагонисти, ACE инхибитори и АРБ са подходящи за начално или поддържащо лечение (самостоятелно или в комбинация). Дихидропиридиновите калциеви антагонисти се предпочитат при напреднала възраст, изолирана систолна хипертензия,

коронарна болест, периферна съдова болест, каротидна атеросклероза. Дилтиаземът и верапамилът се препоръчват при стенокардия и суправентрикуларна тахикардия. Според тези Ръководни принципи всички калциеви антагонисти трябва да се избягват при сърдечна недостатъчност, дихидропиридините - при тахикардии, а дилтиаземът и верапамилът - при втора и трета степен атриовентрикуларен блок (1).

Според Ръководните принципи на Световната Здравна Организация и Международното Общество по Хипертония / World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension /2003/ тиазидните диуретици се препоръчват за началното лечение при отсъствие на специални показания за друга група противохипертонични лекарства. Те са съставна част и на комбинираното лечение при повечето болни. Специално показание за дихидропиридиновите калциеви антагонисти като начално лечение е изолираната хипертония при болни в напреднала възраст.

## КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ ОТ ДИХИДРОПИРИДИНОВ ТИП

През последните десетилетия се появяват много нови представители в групата на дихидропиридините. Разликите във фармакологичните отнасяния и в поносимостта между представителите на отделните поколения става отчетлива. Поради това замяната на един с друг продукт от различните поколения е неприемлива. Очертават се три, а според поновите автори (Aoutam и Vordeaux) четири поколения дихидропиридини.

### Дихидропиридинови от първо поколение (Д I П)

Дихидропиридините в лекарствени форми с незабавно освобождаване като нифедипин, никардипин, израгипин, фелодипин и др. се причисляват към първо поколение на дихидропиридиновите калциеви антагонисти. Те безспорно доказват своя потенциал на ефективни противохипертонични лекарства, но фармакокинетичните им характеристики стават причина за сериозни нежелани ефекти и се налага интензивно търсене на пътища за бързо преодоляване на тези недостатъци. Вазодилаторното действие на Д I П настъпва много бързо вследствие на много бързата абсорбция, слабо токсично свързване и краткия серумен полуживот. Бързият, но краткотрени вазодилаторен ефект генерира рефлекторно компенсаторно освобождаване на катехоламини чрез дезактивиране на барорефлексите за високо и ниско налягане. Създават се условия по пряк или непряк начин за допълнително хипертрофиране на лявата камера, последствие и на самата артериалната хипертония. Всичко това предразполага към развитие на сърдечна недостатъчност и камерни аритмии. Съществуват клинични доказателства, че при употреба на Д I П се достига значимо намаляване на артериалното налягане, но хипертрофията на лявата камера не се повлиява. Този факт се обяснява с високите компенсаторни нива на катехоламини. Лекарствено

провокираният хипертонус на симпатикуса води до увеличена работа на сърцето и увеличена нужда от кислород. Появяват се съобщения за повишена честотата на миокардните инфаркти при пациенти с хипертония и стабилна стенокардия, лекувани с Д I П. За доказване ефекта на дихидропиридините с краткотрайно действие при нестабилна стенокардия започва проучването HINT (Holland Interuniversity Nifedipine trial), преждевременно прекратено поради показания висок риск от развитие на миокарден инфаркт в сравнение с групата на плацебо. Установява се, че смъртността при болните с инфаркт на миокарда, които са употребявали нифедипин в ранната фаза след инфаркта е по-висока от тази при получаващите плацебо. Въпреки ефекта на намаляването на следнатоваарването и очакваното намаляване на кислородната консумация чрез системна и коронарна вазодилатация, Д I П никога не са показали полезен ефект при лечение на сърдечна недостатъчност, напротив - доказва се увеличение на болестността и смъртността при болните от сърдечна недостатъчност, които са били лекувани с Д I П. Неблагоприятното въздействие се обяснява с негативния инотропен ефект и стимулирането на симпатикосовата и ренин-ангиотензиновата системи, което влошава наличната сърдечната недостатъчност. Във връзка с мощната и твърде бърза вазодилатация се обясняват нежеланите ефекти: зачервяване, световъртеж, мигренозно главоболие. Оточите на долните крайници се дължат от една страна на тропизма на лекарствата - изключително към артериолите и успоредната венострофия, предизвикана от рефлекторния хипертонус на симпатикуса. Селективното разширение главно на аферентната артериола на бъбречния гломерул води до увеличено интрагломерулно налягане и се превръща във фактор, влошаващ евентуална съпътстваща хипертонична или диабетна нефропатия.

### Дихидропиридинови от второ поколение (Д II П)

Много бързо фармацевтичната индустрия разработва лекарствени форми с удължено освобождаване, които променят фармакокинетичните характеристики на дихидропиридините от първо поколение и ги превръщат в представители на второ поколение. Новите лекарствени форми осигуряват постепенно освобождаване на лекарството; абсорбцията на молекулата е забавена; плазмените концентрации са по-стабилни и постоянни. Противохипертоничният ефект е по-стабилен - без колебания, дължащи се на рефлексно катехоламиново освобождаване. Двукратно или еднократно дневно дозиране са достатъчни за контрол на хипертонията. Клиничните проучвания доказват, че при употреба на нифедипин с модифицирано освобождаване след 12 месеца се постига намаляване на масата на лявата сърдечна камера. Благоприятно са повлияни и болни с исхемични коронарнопатии. В много проучвания с болни от стабилна стенокардия се доказва намаляване броя на пристъпите, честотата на миокардните инфаркти и внезапната смърт. Клиничните данни за Д II П са ограничени при пациенти с нестабилна стенокардия и прекарвали миокарден инфаркт. Има доказателства, че формите със забаве-

но освобождаване на нифедипин значително подобряват тъканната чувствителност към инсулин и липидния метаболизъм. Понижават се плазмените концентрации на триглицеридите и се увеличават стойностите на HDL холестерола. Нежеланите ефекти, дължащи се на прекалено бързото постигане на съдоразширяващ ефект (почервяване, мигренозно главоболие, сърдечни палпитации), са значително смекчени при ДІІІП. Въпреки това някои фармакодинамични свойства, присъщи както на първо, така и на второ поколение дихидропиридинови, правят двете групи лекарства неподходящи при сърдечна недостатъчност и често причиняват развитие на отоци на долните крайници като нежелан ефект.

#### **Дихидропиридинови от трето поколение (ДІІІП).**

Амлодипинът и нитрендипинът са водещи представители на дихидропиридиновите от трето поколение. Амлодипинът се резорбира бавно като достига максимална плазмена концентрация за 8-10 часа, но има висока бионаличност. Освен силно изразеното свързване с плазмените протеини, той се характеризира с дълъг плазмен полуживот (35-50 ч.), който корелира с дълго антихипертензивно действие, продължаващо около 24 ч. при еднократен дневен прием. Нитрендипинът има подобни фармакокинетични характеристики, но все пак неговото време на полуживот е по-кратко (10 часа), което дава предимство на амлодипина при негонушкането на ранно сутрешни повишавания на артериалното налягане.

Погобрените фармакокинетични характеристики на дихидропиридиновите от трето поколение са причина за постепенно начало на вазодилататорния ефект, постоянна и хармонична ефективност, отсъствие на нежеланите ефекти, свързани с прекалено бързия съдоразширяващ ефект и неговите последици, характеризирани с представителите на първо поколение.

Едно проучване за ефекта на амлодипин върху лявокамерната хипертрофия при хипертоници показва значима редукция на индекса на масата на лявата камера (от  $278 \pm 34$  до  $240 \pm 30$  g/m<sup>2</sup>) след двугодишно лечение с амлодипин еднократна дневна доза 20 мг.

Амлодипинът е показал висока ефективност при лечение на стенокардията. Приложен в дози 5-10 мг/ден е довел до рязко намаляване на ангинозните пристъпи и електрокардиографските белези на миокардна исхемия, както и до увеличаване поносимостта към продължителността на физическо натоварване при болните. Тези ефекти са били сравними с резултатите, получени при употреба на бета блокери и по-добри от тези при употреба на изосорбид мононитрат. Позитивната роля на амлодипин при вазоспастичната ангина на Принцметал също е безспорно доказана.

Амлодипинът е първият калциев антагонист, който дава доказателства за ефективност при сърдечна недостатъчност: Сравнително проучване срещу плацебо доказва ролята на този калциев антагонист за подобряване на функционалната симптоматика и издръжливостта на физическо усилие при болни със сърдечна недостатъчност. Въпреки, че като цяло няма доказателства за снижение на общата смъртност при пациенти със сърдечна недостатъчност, подгрупата на тези с неусхемична форма на сърдечна недос-

татъчност показва значително намаление на тази смъртност. При друго изследване се доказва, че добавянето на 10 мг/дневно амлодипин към стандартното лечение на сърдечна недостатъчност за 12 седмици не увеличава поносимостта към възможно физическо натоварване, но сигнификантно увеличава фракцията на изтласкване в сравнение с плацебо.

Две фармакологични особености могат да обяснят реалните клинични предимства на амлодипин в сравнение с калциевите антагонисти от първо и второ поколение: стабилна кинетика, намаляваща максимално нервнотуморалните въздействия, които увреждат функционирането на сърцето и релативно висока вазоселективност в сравнение с относително слаба кардиоселективност.

За съжаление, сравнен с калциевите антагонисти от първо и второ поколение, амлодипинът не намалява честотата на отоците на долните крайници - доза-зависим нежелан ефект, наблюдаван при 5% от приемащите 5 мг амлодипин; при 25% от приемащите 10 мг и доста повече при дози 20 мг. Селективната вазодилататорна активност на амлодипина на нивото на аферентната артериола на бъбречния гломерул предразполага към повишено гломеруларно налягане, тъй като еферентната артериола запазва своя тонус непроменен. Това завишено гломеруларно налягане е предразполагащ фактор за развитие на хипертонична нефропатия и/или за задълбочаване на евентуално съпътстваща нефропатия с диабетен произход. Така в проучването AASK (African American Study of the Kidney) приложението на амлодипин е било преждевременно прекратено при пациенти с такава патология, поради липсата на нефропротективен ефект.

#### **Дихидропиридинови от четвърто поколение (ДІVП).**

Нов етап в еволюцията на групата на дихидропиридиновите е разработването на високо липофилни дихидропиридинови. Този ефект се постига при представителите от четвърто поколение чрез добивянето на една силно липофилна странична верига от бифенилов тип към основната химична структура на дихидропиридиновите. Доказателство за тяхната висока липофилност е фактът, че коефициентите на мембранно разпределение на тези лекарства са от 10 до 100 пъти по-високи от тези на амлодипина и нитрендипина. По тази причина те биват популярно наричани „мембранни котви“. Високата липофилност осигурява мощна и бърза интестинална резорбция, но също и значим ефект от първото премиване през черния дроб и в резултат относително слаба бионаличност на активните вещества. Необходимите концентрации за постигане на вазодилатация се достигат бавно и ефекта настъпва постепенно.

Благодарение на високата си липофилност дихидропиридиновите кумулират на нивото на клетъчните мембрани, от където се освобождават плавно и непрекъснато и достигат мишената на своето действие, като осигуряват трайна и равномерна поддръжка на вазодилатацията. За разлика от дихидропиридиновите от второ и трето поколение, които се характеризират с дълъг серумен полуживот, представителите на четвърта генерация имат по-кратък полуживот

(около 8 часа за лерканидипина), но за сметка на това много дълъг тъканен полуживот. Вазодилаторният ефект на тези дихидропиридинови достига максимум на 4-5 час и продължава 10 (за лацидипин) - до 24 ч. (за лерканидипин), а съотношението връх/ част под кривата надвишава 80 %, което е доказателство за постепенност, продължителност и еднаквост на действието им. Подобно на амлодипина фармакокинетичните и фармакодинамични свойства на представителите на четвърта генерация позволяват да се избегнат нежеланите ефекти, свързани с прекомерната неврохуморална активация, и бързото настъпване на вазодилатация. Това ги поставя в благоприятно положение при лечение на болни с миокардна исхемия, особено при стабилна стенокардия.

От друга страна за разлика от останалите дихидропиридинови, представителите на четвърта генерация нямат различен афинитет по отношение на венозните и артериалните съдове. Това свойство позволява поддържане на постоянно капиллярно налягане и дава възможност да се избегне честата поява на отоци при терапевтични дози. Клинично потвърждение за това е получено при изследване на нифедипин с постепенно освобождаване и амлодипин в сравнение с лацидипин и лерканидипин. Отоците, чувството за тежест в крайниците и необходимостта от прекратяване на лечението са били в пъти по-малки при високолипofilните представители от четвърто поколение. При експеримент върху плъхове със спонтанна хипертония в сравнение с никардипин, високолипofilните дихидропиридинови са показали, че на нивото на бъбречния гломерул вазодилаторното действие се упражнява както върху аферентната, така и върху еферентната артериола. Благодарение на това важно фармакологично предимство не се създават условия за повишено вътрегломерулно налягане и последваща протеинурия. Тези нови фармакодинамични свойства на дихидропиридиновите от четвърто поколение позволяват да се предположи, че те ще бъдат подходящи за лечение на хипертония при пациенти с хипертонична нефропатия или съпътстващ диабет.

Много високата вазоселективност в сравнение с кардиоселективността е друга фармакодинамична характеристика на високолипofilните дихидропиридинови лацидипин и лерканидипин, доказана in vitro върху аортна тъкан и сърдечна тъкан на заек. Това свойство позволява на дихидропиридиновите от четвърто поколение да бъдат полезни и добре толерирани при сърдечна недостатъчност. В клинични условия при пациентите със сърдечна недостатъчност лацидипинът е подобрил систоличния обем на изтласкване, сърдечния индекс и поносимостта към физически усилия. Благодарение на липофилността, високата вазоселективност и действие върху гломерулните съдове, липофилните дихидропиридинови се очертават като обещаващи по-добра ефикасност и поносимост от предходните поколения. Все пак тези свойства са установени при животински модели, а потенциалните ползи при хората за сега са частично доказани от наличните клинични проучвания:

Според проучването COHORT / 2002 / при лерканидипин честотата на вазодилаторните отоци е сигнификантно по-ниска в сравнение с другите дихидропиридинови. Отоци и прекъсване на лечението поради тях са установени съответно при 19 % и 8.5 % при лекуваните с амлодипин, спрямо 9 % и 2.1 % - с лерканидипин и 4 % и 1.4 % - с лацидипин.

При проучването SHELL / Systolic Hypertention in the Elderly: Lacidipine Long-term 2003/ лацидипинът е показал сравнима честота на сърдечно-съдовите усложнения и общата смъртност с хлорталидон при 1800 болни  $\geq$  60 г с изолирана систолна хипертония, лекувани средно 32 месеца. Подобни са и данните от ELSA / European Lacidipine Study on Atherosclerosis / - проучване, при което лацидипинът се сравнява с атенолол като начало лечение при 2000 болни в продължение на 4 години. Лацидипинът е показал подобен на другите дихидропиридинови профил на безопасност, но с по-ниска честота на периферните отоци на глезените.

Разрешени за употреба калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип.

	Международни наименования	Търговски наименования
I поколение	Nifedipin (Таблетки с незабавно освобождаване)	Nifedipin; Nifedipin-Tchaikapharma; Cordafen; Cordaflex 10 mg
II поколение	Nifedipin (Таблетки с модифицирано освобождаване)  Felodipin (Таблетки с модифицирано освобождаване)	Adalat Eins; Adalat OROS; Cordaflex 20 mg; Cordipin XL; Corinfar retard; Korincare; Korincare Neo; Nifedipin AL Plendil; Auralon; FeloHexal; Mivara; Presid
III поколение	Amlodipine Nitrendipine	Norvask; Nordipin Lusopress; Nitrendipin; Nitrendipin AL
IV поколение	Lacidipine Lercanidipine	Lacipil Renovia

Литература:

1. Basile Jan The role of Existing and Newer Calcium Channel blockers in the Treatment of Hypertension The journal of clinical hypertension Vol.VI NO XI November 2004
2. Meredith Peter A., Elliot Henry L. Dihydropyridine calcium channel blockers: basic pharmacological similarities but fundamental therapeutic differences. Journal of hypertension 2004, 22:1641-1648.
3. Aouam K, Berdeaux De la premiere a la quatrieme generation de dihydropyridines: vers une meilleure efficacite et une meilleure tolerance Therapie 2003 58(4): 333-339.

## РАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ НОВИ ЗА СТРАНАТА АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА ИЛИ КОМБИНАЦИИ

Добавени към лекарствения регистър/промяна в индикациите за периода 01.04.2005 - 30.04.2005 г.

**Genotropin** (Somatropin) powd.inj. 36 IU (12mg) + solv. (I+II) + pen, powd.inj. 16 IU (5.3mg) + solv. (I+II) + pen, Pfizer Enterprises SARL, По лекарско предписание  
*Ново показание:* Смущение в растежа (стандартно отклонение (SDS) на настоящата височина < -2.5 и стандартно отклонение на височината, коригирана спрямо родителите < -1) при ниски деца, родени малки за гестрационната си възраст (SGA), с тегло при раждане и/или височина под -2 SD, които не показват навакване в растежа (HV SDS < 0 през последната година) до 4 годишна възраст или по-късно.

*Актуално показание:* Деца

Смущения в растежа, дължащи се на недостатъчна секреция на растежен хормон и смущения в растежа свързани със синдрома на Turner или хронична бъбречна недостатъчност. Смущение в растежа (стандартно отклонение (SDS) на настоящата височина < -2.5 и стандартно отклонение на височината, коригирана спрямо родителите < -1) при ниски деца, родени малки за гестрационната си възраст (SGA), с тегло при раждане и/или височина под -2 SD, които не показват навакване в растежа (HV SDS < 0 през последната година) до 4 годишна възраст или по-късно.

Синдром на Prader-Willi (PWS) за подобряване на растежа и телеосложението. Диагностициране на синдрома на Prader-Willi (PWS) трябва да бъде потвърдено от съответното генетично изследване.

Възрастни

Заместителна терапия при възрастни с изявена недостатъчност на растежен хормон. Пациентите с тежка недостатъчност на растежен хормон в зряла възраст се определят като пациенти с известна хипоталамно-хипофизна патология и поне един известен дефицит на растежен хормон. При пациенти с изолирана недостатъчност на растежен хормон, изразила се за първи път в детска възраст (без доказателство за хипоталамно-хипофизно заболяване или лечение на главата) трябва да се препоръчат две изследвания на динамиката, с изключение на тези пациенти, които имат ниски концентрации на IGF-I (<SDS), при които може да се направи едно изследване. Точката на отчитане на динамичното изследване трябва да е точна.

**Торатах** (Topiramate) tabl.film 25mg x 28; x 56, tabl.film 50mg x 28; x 56, tabl.film 100mg x 28; x 56, Cilag AG, По лекарско предписание

*Ново показание:* Топамакс е показан за профилактика на мигрена при възрастни и пограстващи над 16-годишна възраст. Употребата на Топамакс за лечение на остри мигренозни пристъпи все още не е проучена.  
*Актуално показание:* За монотерапия при пациенти с новодиагностицирана епилепсия или за преминаване към монотерапия при пациенти с епилепсия. За допълнителна терапия за възрастни и деца (на възраст 2 и повече години) с парциални гърчове или генерализирани тонично-клонични гърчове. При възрастни или деца, като допълваща терапия за лечение на припадъци,

свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

За профилактика на мигрена при възрастни и пограстващи над 16-годишна възраст. Употребата на топамакс за лечение на остри мигренозни пристъпи още не е проучена.

Добавени към лекарствения регистър/промяна в индикациите за периода 01.05.2005 - 31.05.2005 г.

**Pegasys 135, Pegasys 180** (Peginterferon alfa-2a), sol. inj. vial 1ml x 1; x 4; sol. inj. pre-filled syringe 0.5 ml x 1; x 4, F.Hoffmann-La Roche Ltd., По лекарско предписание  
*Разширяване на показанията:* Разширяване на показанията в комбинирана терапия с Ribavirin, при пациенти ко-инфектирани с HIV-HCV; при лечение на хроничен хепатит В.

*Актуално показание:* За лечение на хроничен хепатит С при възрастни, които са с положителен серумен маркер HCV-RNA, включително пациенти с компенсирана цироза и / или едновременна инфекция с клинично стабилен HIV. Оптималното приложение на Pegasys при пациенти с хроничен хепатит С е в комбинация с Ribavirin. Тази комбинация е показана при пациенти, които преди това не са били лекувани, както и при пациенти, които преди са отговаряли на лечение с интерферон алфа, но след преустановяване на лечението са рецидивирали. Монотерапията е показана предимно в случаите на непоносимост или противопоказания за прилагане на Ribavirin.

За лечение на HBeAg положителни и отрицателни пациенти с хроничен хепатит В, с компенсирано чернодробно заболяване и данни за вирусна репликация, повишени стойности на ALT и хистологично доказано чернодробно възпаление и / или фиброза.

**Pulmozyme** (rH-Deoxyribonucleasum) sol.inh.1000 U/ml - 2.5ml (1 dose) x 6; x 30, Рош България ЕООД, По лекарско предписание

*Отпадане на показание:* За лечение на пациенти, които са на възраст над пет години.

*Актуално показание:* За лечение на пациенти с кистична фиброза (муковисцидоза) с форсиран витален капацитет (FVC) по-голям с 40% от нормата за подобряване на белодробната функция.

**Xeloda** (Capecitabine) tabl.film 150mg x 60, Рош България ЕООД, По лекарско предписание

*Ново показание:* Xeloda е показан за адювантно лечение на пациенти след операция на рак на дебелото черво стадий III (стадий C по Dikes).

*Актуално показание:* Xeloda е показан за адювантно лечение на пациенти след операция на рак на дебелото черво стадий III (стадий C по Dukes). Xeloda е показан за монотерапия от първа линия при метастатичен колоректален рак.

Xeloda в комбинация с docetaxel е показан за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващото лечение трябва да е включвало антрациклин. Xeloda е показан и за монотерапия при пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на лечение с таксани и с химиотерапевтични схеми, съдържащи антрациклин, или при които продължаването на терапията с антрациклини не е показано.

Добавени към лекарствения регистър/промяна в индикациите за периода 01.06.2005 - 30.06.2005 г.

**Apidra 100U/ml OptiSet** (Insulin glulisine), sol. inj. 100U/ml in a pre-filled pen - 3ml, Aventis Pharma Deutschland GmbH, По лекарско предписание АТС: А10АВ06

*Принадлежност към АТС класификацията:* А- Храносмилателна система и метаболизъм А10- Антидиабетични лекарствени средства А10А- Инсулини А10АВ- Инсулини и аналози, бързо действащи А10АВ06- ког на международното наименование Insulin glulisine

*Разрешени индикации:* Лечение на захарен диабет при възрастни.

Добавени към лекарствения регистър/промяна в индикациите за периода 01.07.2005 - 31.07.2005 г.

**Alvia** syr. - 150ml, Dagomed Pharma, Без лекарско предписание АТС: Хомеопатичен специалитет

*Разрешени индикации:* За облекчаване симптомите на запек.

**Lyrica** (Pregabalin), caps. 25mg x 14; x 21; x 56; x 84; x 100; x 112, caps. 50mg x 14; x 21; x 56; x 84; x 100, caps. 75mg x 14; x 56; x 100; x 112, caps. 100mg x 21; x 84; x 100, caps. 150mg x 14; x 56; x 100; x 112, caps. 200mg x 21; x 84; x 100, caps. 300mg x 14; x 56; x 100; x 112, Pfizer HCP Corporation, По лекарско предписание АТС: N03AX16

*Принадлежност към АТС класификацията:* N- Нервна система N03- Антиепилептични средства N03А- Антиепилептични средства N03АХ Други антиепилептични средства N03АХ16- ког на международното наименование Pregabalin

*Разрешени индикации:* Невропатична болка. Лечение на периферна невропатична болка при възрастни.

Епилепсия. Допълнително лечение при възрастни с парциални припадъци с или без вторична генерализация.

**Sonna** syr. - 150ml Dagomed Pharma, Без лекарско предписание АТС: Хомеопатичен специалитет

*Разрешени индикации:* При повишена нервност и леку нарушения в съня.

**Vacciflu 2005/2006** (Influenza, Purified antigen), sol. inj. 0,5 ml pre-filled syr. x 1, Solvay Pharmaceuticals B.V., По лекарско предписание АТС: J07ВВ02

*Принадлежност към АТС класификацията:* J- Антиинфекциозни препарати за системно приложение J07 Ваксини J07В Вирусни ваксини J07ВВ Противогрипни ваксини J07ВВ02- ког на международното наименование Influenza, Purified antigen

*Разрешени индикации:* Профилактика при грип, особено при пациенти с повишен риск от усложнения.

**Arava** (Leflunomide), tabl.film 100mg x 3; tabl.film 20mg x 30; x 100; tabl.film 10mg x 30; x 100, Aventis Pharma Deutschland GmbH, По лекарско предписание

*Ново показание:* Активен псориатичен артрит.

*Актуално показание:* Лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, като „болест-модифициращо антиревматично средство“ (БМАЛС)

Активен псориатичен артрит  
Скорошно или едновременно лечение с хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (например метотрексат)

сам) може да говеде до засилване на риска от сериозни нежелани реакции; следователно, започването на лечението с лефлуномид трябва да бъде внимателно преценено по отношение на рисковете и ползата от лечението.

Нещо повече, преминаването от лефлуномид към друг тип БМАЛС без спазване на очистващата процедура може да увеличи риска от сериозни нежелани реакции дори и след дълъг период от време след началото на новото лечение.

**Risipolept** (Risperidone), tabl.film 3mg x 20; tabl.film 2mg x 20; tabl.film 1mg x 20; sol. 1mg/ml - 30ml; -100 ml, Janssen Pharmaceutica N.V., По лекарско предписание

*Ново показание:* Лечение при симптоми на мания при биполарно афективно разстройство. Тези епизоди се характеризират с флукутираща, засилваща се разгрознителност, избухливост, повишено самочувствие, разстройство на съня, речева оживеност, ускорен мисловен процес, намалено внимание; намалена критичност, агресивно и/или деструктивно поведение.

*Актуално показание:* Лечение на широк кръг от пациенти с шизофрения - първи психотичен епизод, рецидиви, хронична шизофрения и други психотични състояния, при които позитивните симптоми (като халюцинации, налудности, нарушено мислене, враждебност, мнителност) и/или негативните симптоми (като афективно притъпяване, емоционална и социална затвореност, обедняване на речта) са ярко изразени. Облекчава афективните симптоми (като потиснатост, чувство на вина, тревожност), свързани с шизофрения. За продължително лечение за предотвратяване на рецидиви при пациенти с хронична шизофрения.

Лечение при симптоми на мания при биполарно афективно разстройство. Тези епизоди се характеризират с флукутираща, засилваща се разгрознителност, избухливост, повишено самочувствие, разстройство на съня, речева оживеност, ускорен мисловен процес, намалено внимание; намалена критичност, агресивно и/или деструктивно поведение.

Добавени към лекарствения регистър/промяна в индикациите за периода 01.08.2005 - 31.08.2005 г.

**Pentaxim** (Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus type b conjugate vaccine (adsorbed)), powd. vial + susp. pre-filled syr. 0,5 ml for susp. inj., x 1, Aventis Pasteur S.A., По лекарско предписание АТС: J07СА06

*Принадлежност към АТС класификацията:* J- Антиинфекциозни препарати за системно приложение J07- Ваксини J07С- Бактериални и вирусни ваксини, комбинация J07СА Бактериални и вирусни ваксини, комбинация J07СА06- Diphtheria-hemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus.

*Разрешени индикации:* За профилактика на инвазивни инфекции с Haemophilus influenzae тип b, дифтерия, мепанус, коклюш и полиомиелит.

**Revia** (Naltrexone) tabl. coat. 50 mg x 7; x 14; x 28, Torrex Pharma GesmbH, По лекарско предписание АТС: N07ВВ04

*Принадлежност към АТС класификацията:* N-Нервна система N07-Други лекарства за лечение на нервната сис-

тема N07B- Лекарства които се използват при пристрастяване N07BB- Лекарства които се използват при алкохолна зависимост N07BB04- код на международното наименование Naltrexone

*Разрешени индикации:* Преди включване на лекарственния продукт в лечебната схема трябва да се проведе успешна детоксикация.

Лечението е показано като част от комплексното лечение - включително психотерапевтична програма - на опиоидна зависимост. Понижава риска от релапс, подпомага възстановяването и намалява непреодолимото желание за прием на опиоидни средства.

Лечението е показано като част от комплексното лечение - включително психотерапевтична програма - на алкохолна зависимост. Намалява риска от релапс, подпомага възстановяването и понижава непреодолимото желание за приемане на алкохол.

**Ciprallex** (Escitalopram) tabl.film 5mg x 28; tabl.film 10mg x 28; tabl.film 15mg x 28; tabl.film 20mg x 28, H. Lundbeck A/S, По лекарско предписание

*Ново показание:* Лечение на синдром на социална тревожност (социална фобия).

*Актуално показание:* Лечение на голям депресивен епизод. Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия. Лечение на синдром на социална тревожност (социална фобия).

**Enalapril Tchaikapharma** (Enalapril) tabl. 5mg x 20; x 30; tabl. 10mg x 20; x 30; tabl. 20mg x 20; x 30, Чайка фармацевтичните лекарства АД, По лекарско предписание

*Ново показание:* Някои типове на реновасална хипертония.

*Актуално показание:* Всички степени на есенциална хипертония. Всички степени на сърдечна недостатъчност. Левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда. Някои видове реновасална хипертония. Лекарственият продукт е предназначен за възрастни пациенти.

**Velcade** (Bortezomib) powd. inj. 3.5 mg - 10 ml, Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, По лекарско предписание

*Преформулиране на показание:* Монотерапия за лечение на мултиплен миелом при пациенти, които са получили поне един вид предишно лечение и вече са били подложени или са неподходящи за костно-мозъчна трансплантация.

Добавени към лекарствения регистър/промяна в индикациите за периода 01.10.2005 - 31.10.2005 г.

**Diroton** (Lisinopril) tabl. 2.5mg x 28; tabl. 5 mg x 28; tabl. 10 mg x 28; tabl. 20 mg x 28, Gedeon Richter Ltd., По лекарско предписание

*Ново показание:* Остър миокарден инфаркт при хемодинамично стабилни пациенти.

*Актуално показание:* За лечение на есенциална и реноваскуларна артериална хипертония.

Лечение на сърдечната недостатъчност като съпътстваща терапия към калий несъхраняващи диуретици и при показания към дигиталис.

Остър миокарден инфаркт: Диротон трябва да бъде приложен в рамките на първите 24 часа от началото на остър миокарден инфаркт при хемодинамично стабилни пациенти. Диротон може да бъде прилаган в допълнение към обичайната стандартна терапия на МИ, включваща ацетилсалицилова киселина, тромболитични средства, бета-блокери и симптоматично лечение с нитрати.

**Fludara Oral** (Fludarabine) tabl.film 10mg x 15; x 20, Schering AG, По лекарско предписание

*Преформулиране на показания:* Fludara Oral е показан за начално лечение на пациенти с В-клетъчна лимфоцитна левкоза (ХЛЛ) или след първоначална терапия при пациенти със задоволителни костно-мозъчни резерви. Начално лечение с Fludara oral трябва да се започва само при пациенти с напреднало заболяване, стадии III/IV по Rai (Binet C) или при пациенти в I/II стадии по Rai (Binet A/B), когато са налични свързани със заболяването симптоми (загуба на тегло, извънредна уморемост, нощни изпотявания или треска), влошаваща се костно-мозъчна недостатъчност, масивна или прогресираща хепатоспленомегалия или лимфаденопатия, повече от 50% увеличение на лимфоцитите в периферната кръв за двумесечен период или се очаква удвояване на лимфоцитите за по-малко от 12 месеца.

Добавени към лекарствения регистър/промяна в индикациите за периода 01.11.2005- 30.11.2005 г.

**Accuzide** (Hydrochlorothiazide, Quinapril), film tabl. 10/12,5 mg, 20/25 mg, 20/12,5 mg x 30; x 50; x 100, Pfizer Europe MA EEIG, По лекарско предписание АТС: C09BA06

*Принадлежност към АТС класификацията С - Сърдечно-съдова система C09 - Лекарства, действащи на системата ренин-ангиотензин C09B - ACE-инхибитори,*

## ТАЛОН ЗА ОБРАТНА ВРЪЗКА

Име .....

Специалност .....

Адрес / нов адрес .....

Желая да получавам „Лекарствен бюлетин“  „Нежелани лекарствени реакции“

Бих искал/а да прочета повече информация за: .....

комбинации C09BA - ACE-инхибитори и диуретици C09BA06- код на комбинацията *Quinapril* и диуретици. *Разрешени индикации:* Ассузиде е показан за лечение на хипертония при пациенти, при които е подходящо комбинирано лечение с *quinapril* и диуретик.

**Tarceva** (Erlotinib), tabl.film 25mg x 30; tabl. film 150mg x 30; tabl. film 100mg x 30, Рош България ЕООД, По лекарско предписание АТС: L01XX34

*Принадлежност към АТС класификацията L01XX34* - Антинеопластични и имуномодулиращи лекарства L01- Антинеопластични лекарства L01X- Други антинеопластични лекарства L01XX- Други антинеопластични лекарства L01XX34- код на международното наименование *Erlotinib*.

*Разрешени индикации:* Лечение на пациенти с локално напреднал или метастазирал негребноклетъчен рак на белите дробове след неуспех на поне една схема на химиотерапевтично лечение преди това. Когато се предписва Тарсева, трябва да се вземат факторите, свързани с продължителната преживяемост. Не е установена полза по отношение на преживяемостта или с други клинически значими ефекти на лечението при пациенти с EGFR- отрицателни тумори.

**Tensar 10** (Olmesartan medoxomil) film tabl. 10mg x 14; x 28; x 56; x 98; **Tensar 20** (Olmesartan medoxomil) film tabl. 20mg x 14; x 28; x 56; x 98; **Tensar 40** (Olmesartan medoxomil) film tabl. 40mg x 14; x 28; x 56; x 98, Berlin-Chemie AG (Menarini Group), По лекарско предписание АТС: C09CA08

*Принадлежност към АТС класификацията L01XX34* C - Сърдечно-съдова система C09 - Лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система C09C- Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно C09CA- Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно C09CA08- код на международното наименование *Olmesartan medoxomil*.

*Разрешени индикации:* Лечение на есенциална хипертония.

**Taxotere** conc.inf.80mg/2ml + solv., conc.inf.20mg/0.5ml + solv., Aventis Pharma S.A., По лекарско предписание Включване на 3 нови показания:

Taxotere в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide е показан за адювантно лечение на пациенти с операбилен положителен на лимфни възли карцином на гърдата. Taxotere в комбинация с trastuzumab е показан за лечение на пациенти с метастатичен карцином на гърда-

та, чийто тумор отделя в голямо количество HER2, и които преди това не са били лекувани с химиотерапия метастатично заболяване.

Taxotere в комбинация с prednisone или prednisolone е показан за лечение на пациенти с хормонорефрактерен метастатичен карцином на простатата.

*Актуални показания:* TAXOTERE в комбинация с doxorubicin и cyclophosphamide е показан за адювантно лечение на пациенти с операбилен положителен на лимфни възли карцином на гърдата.

TAXOTERE (docetaxel) в комбинация с doxorubicin е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата, които преди това не са били лекувани по този повод с цитостатичен продукт.

TAXOTERE (docetaxel) като монотерапия е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата след неуспех на цитотоксичната химиотерапия. Предходната химиотерапия трябва да е включвала anthracycline или алкилиращ агент.

TAXOTERE (docetaxel) в комбинация с trastuzumab е показан за лечение на пациенти с метастатичен карцином на гърдата със свърхекспресия на HER2 и които преди това не са били лекувани с химиотерапия за метастатично заболяване.

TAXOTERE (docetaxel) в комбинация с capecitabine е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предходната терапия трябва да е включвала anthracycline.

Негребноклетъчен белодробен карцином

TAXOTERE (docetaxel) е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен негребноклетъчен белодробен карцином след неуспех на предходна химиотерапия.

Taxotere в комбинация с цисплатина е показан за лечение на пациенти с иноперабилен, локално напреднал или метастатичен негребноклетъчен белодробен карцином при пациенти, които не са подлагани на химиотерапия по повод това заболяване.

Карцином на простатата

TAXOTERE (docetaxel) в комбинация с prednisone или prednisolone е показан за лечение на пациенти с хормонорефрактерен метастатичен карцином на простатата.

Употребата на docetaxel трябва да бъде ограничена до заведения специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се извършва под контрол на лекар с опит в прилагането на противокарциномна химиотерапия.

## Лекарствен бюлетин

Изработен в отдел Лекарствена информация и евроинтеграция към ИАЛ.

Разпространява се безплатно.

**Главен редактор:** проф. г-р Н. Беловежгов, г.м.н.

**Редакционна колегия:** г-р Е. Христов; г-р М. Попова, г.м.; маг. фарм. Р. Кулаксьзова

**Техническо изпълнение и печат** - „Екип плюс“ ООД

**За контакти:** 1504 София, бул. „Янко Сакъзов“ №26

Тел. 944 52 55; Факс 943 44 87

E-mail: mpopova@bda.bg

ISSN 1310-7593