Epinefryna (adrenalina) (epinephrine)
antiasthmaticum, sympathicomimeticum

Działanie:
Amina sympatykomimetyczna, którą można otrzymać syntetycznie. Wykazuje działanie sympatykomimetyczne zależne od bezpośredniego lub pośredniego pobudzenia receptorów a1, a2, b1, b2. . Podobnie jak wszystkie aminy katecholowe działa poprzez stymulację wewnątrzkomórkowej cyklazy adenylowej, dzięki czemu następuje przemiana ATP do cAMP i zwiększenie jego stężenia wewnątrzkomórkowego. Działanie epinefryny zależy od dawki. Niewielkie dawki podawane i.v. (1-2 mg/min) pobudzają przede wszystkim receptory b2, co powoduje rozkurcz oskrzeli, skurcz naczyń tętniczych i żylnych skóry oraz błon śluzowych, a także rozszerzenie tętniczek w mięśniach szkieletowych i narządach miąższowych. Prowadzi to do niewielkiego zmniejszenia oporu obwodowego, zwiększenia powrotu żylnego i pojemności minutowej serca oraz wzrostu ciśnienia skurczowego i obniżenia rozkurczowego. Większe dawki (4 mg/min) pobudzają receptory b1 w m. sercowym; zwiększają siłę skurczu m. sercowego, pojemność minutową serca i na skutek skrócenia fazy 4. depolaryzacji zwiększają częstotliwość rytmu serca (zwiększa to ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca). Dalsze zwiększenie dawek epinefryny powoduje uogólniony skurcz wszystkich naczyń krwionośnych, wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz zmniejszenie pojemności minutowej serca. Epinefryna zmniejsza przepływ nerkowy, nie ma natomiast wyraźnego wpływu na przepływ mózgowy. Wpływa na czynność skurczową macicy, gdzie znajdują się zarówno receptory α (warunkujące skurcz), jak i β (warunkujące rozkurcz). Działanie zależy od stanu hormonalnego organizmu lub ciąży. W I fazie cyklu miesiączkowego lub w I połowie ciąży wywołuje skurcze, natomiast w II fazie cyklu lub w II połowie ciąży i w czasie porodu działa rozkurczająco. Wpływ na metabolizm: poprzez receptory b1 przyspiesza glikogenolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, a poprzez receptory a2 zmniejsza wydzielanie insuliny. W rezultacie dochodzi do zwiększenia stężenia glukozy, triglicerydów, fosfolipidów, cholesterolu frakcji LDL, mleczanów we krwi. Równowaga elektrolitowa - poprzez wpływ na receptory b2 następuje aktywacja pompy sodowo-potasowej w mięśniach szkieletowych, co sprzyja wnikaniu jonów potasowych do komórki i prowadzi do hipokaliemii. Jednocześnie, wpływając na wątrobę, powoduje uwalnianie potasu i zwiększenie jego stężenia we krwi. Epinefryna powoduje rozszerzenie źrenic, wytrzeszcz gałek ocznych, zmniejszenie napięcia mięśni gładkich przewodu pokarmowego. Pobudzenie receptorów β wpływa na rozluźnienie mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, a pobudzenie receptorów α powoduje skurcz mięśni trójkąta pęcherza i zwieraczy. W obrazie krwi stwierdza się leukocytozę z eozynopenią. Epinefryna jest niemal natychmiast rozkładana w przewodzie pokarmowym, dlatego powinna być podawana pozajelitowo: s.c. (wchłania się powoli ze względu na miejscowy skurcz naczyń) lub i.v. (działa natychmiast po podaniu). Można ją także stosować dotchawiczo lub dosercowo. Ze względu na słabą rozpuszczalność w tłuszczach tylko niewielka ilość epinefryny przenika do OUN, co daje słabe objawy korowe. Kolejne dawki epinefryny nie wywołują tachyfilaksji (jak w przypadku innych syntetycznych katecholamin działających pośrednio). t1/2 po podaniu i.v. wynosi 2-3 min, po podaniu i.m. lub s.c. z powodu obkurczenia naczyń krwionośnych i opóźnienia wchłaniania może być dłuższy. Po podaniu i.v. bardzo szybko ulega dystrybucji do mięśnia sercowego. Wiązanie z białkami 50%. Epinefryna jest szybko rozkładana przez MAO w neuronach adrenergicznych, a poza nimi przez metylotransferazę katecholową (COMT). Nieczynne metabolity i śladowe ilości niezmienionej epinefryny wydalane są z moczem. Najważniejszym metabolitem jest kwas 4-hydroksy-3-metoksy-migdałowy.Wskazania
Stany zagrożenia życia: resuscytacja krążeniowo-oddechowa w przypadku zatrzymania krążenia niezależnie od mechanizmu, nasilona reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, napad astmy oskrzelowej, ciężka bradykardia, wstrząs kardiogenny. W sytuacjach, gdy stosowanie innych leków działających inotropowododatnio nie przynosi oczekiwanego efektu, np. bezpośrednio po operacjach kardiochirurgicznych. Jako dodatek do środków znieczulających miejscowo w celu opóźnienia wchłaniania leku w miejscu podania.Przeciwwskazania
Przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, jednak w stanach zagrożenia życia brak bezwzględnych przeciwwskazań. W stanach innych niż zagrażające życie stosować ostrożnie u chorych z chorobą serca (choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca), nadczynnością tarczycy, cukrzycą, guzem chromochłonnym, ciężką niewydolnością nerek, hiperkalcemią, hipokaliemią, nadciśnieniem, we wstrząsie hipowolemicznym, jaskrze z zamykającym się kątem przesączania (rozszerzenie źrenicy może wywołać ostry atak jaskry), łagodnym rozroście gruczołu krokowego powodującym zaleganie moczu, u ciężarnych oraz osób w podeszłym wieku. . Szczególną ostrożność zachować podczas stosowania u chorych z zatrzymaniem krążenia spowodowanym nadużyciem kokainy lub innych środków sympatykomimetycznych. Nie wstrzykiwać oraz nie dodawać do środków znieczulających wstrzykiwanych w dystalne części ciała (uszy, nos, prącie, dłonie, stopy, palce).Interakcje

Epinefryna hamuje wydzielanie insuliny, może osłabiać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Równoczesne stosowanie chlorowcowanych środków znieczulenia ogólnego, preparatów naparstnicy lub chinidyny może spowodować zaburzenia rytmu serca; zachować ostrożność. Działanie sympatykomimetyczne epinefryny mogą nasilać inhibitory MAO, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi noradrenergiczno-serotonicznymi (wenlafaksyna, milnacypran, inhibitory MAO), preparaty blokujące COMT, teofilina, oksytocyna, parasympatykolityki, guanetydyna, rezerpina, hormony tarczycy, niektóre leki przeciwhistaminowe - zwłaszcza chlorfeniramina, tripelenamina i difenhydramina, lewodopa, alkohol. Równoczesne podawanie niewybiórczych β-adrenolityków może spowodować ciężkie nadciśnienie tętnicze i bradykardię, podanie α-adrenolityków może prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego. Równoczesne podawanie sympatykomimetyków może nasilić działanie epinefryny.Działanie niepożądane
Objawy pobudzenia układu współczulnego: tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatania, dławica piersiowa, nagły wzrost ciśnienia tętniczego, niepokój, drażliwość, bezsenność, bóle i zawroty głowy, bladość powłok, drżenia, osłabienie, rozszerzenie źrenic, nudności, wymioty. Do innych objawów należą zaburzenia oddawania moczu, duszność, zaburzenia metabolizmu glukozy, kwasica metaboliczna, pocenie, ślinienie, omdlenie, omamy, reakcje nadwrażliwości na piosiarczyn sodu. U chorych niedotlenionych, przy retencji CO2 i podczas znieczulania wziewnymi środkami znieczulającymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, częstoskurczu komorowego lub migotania komór. Przedawkowanie: wzrost ciśnienia tętniczego, obrzęk płuc, tachykardia, zaburzenia rytmu serca.Postępowanie: szybko działające leki rozszerzające naczynia, α-adrenolityki, β-adrenolityki.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Epinefryna przenika do pokarmu kobiecego w śladowych ilościach.Dawkowanie
Dorośli. Resuscytacja krążeniowo-oddechowa. I.v. 1 mg co 3-5 min nierozcieńczone lub po rozcieńczeniu. W razie braku dostępu do żyły - doszpikowo w dawkach stosowanych i.v. lub dotchawiczo (u zaintubowanego chorego) 3 mg po odpowiednim rozcieńczeniu. Równolegle należy prowadzić zewnętrzny masaż serca. Po przywróceniu czynności serca zapewniającej perfuzję można podawać powoli i.v. dawki 50-100 ľg, aż do uzyskania właściwego ciśnienia tętniczego. We wstrząsie kardiogennym jako lek II rzutu - wlew ciągły i.v. 0,05-0,5 ľg/kg mc./min. W bradykardii opornej na atropinę wlew ciągły z szybkością 2-10 ľg/min. W ciężkich ostrych reakcjach anafilaktycznych 0,3-0,5 mg i.m. lub s.c. (we wstrząsie anafilaktycznym preferowane jest podanie i.m.), jeśli brak poprawy, można powtórzyć dawkę po 5-15 min. W ciężkich przypadkach jednorazowo 1 mg. W zagrażającym życiu wstrząsie powoli i.v. 0,3-1 mg po odpowiednim rozcieńczeniu. W nagłych przypadkach ostrych reakcji anafilaktycznych można samodzielnie zastosować preparat w postaci autostrzykawki i.m. do mięśni uda; podawana jest wówczas automatycznie jednorazowa dawka 0,3 mg epinefryny; patrz też: opisy preparatów. W astmie oskrzelowej w celu przerwania skurczu oskrzeli 0,3 mg s.c. lub i.m., można podać do 3 dawek w odstępach co 20 min. W razie braku dostępu do żyły w stanach zagrożenia życia można podać lek dotchawiczo w dawce 3 mg po odpowiednim rozcieńczeniu lub śródkostnie w dawkach stosowanych i.v. Dzieci. Dawka w zależności od masy ciała. Resuscytacja krążeniowo-oddechowa. I.v. 10 ľg/kg mc. co 3-5 min. W przypadku braku dostępu do żyły można podawać także przez wkłucie do jamy szpikowej w dawkach stosowanych i.v. (10 ľg/kg mc.) lub dotchawiczo 100 ľg/kg mc. po odpowiednim rozcieńczeniu. W opiece poresuscytacyjnej wlew ciągły i.v. 0,05-1 ľg/kg mc./min. W ostrych reakcjach anafilaktycznych i.m. lub s.c. (we wstrząsie anafilaktycznym preferowane jest podanie i.m.) 10 ľg/kg mc., nie przekraczając jednorazowej dawki 0,5 mg, dawkę można powtarzać co 10-15 min; u pacjentów w ciężkim, zagrażającym życiu wstrząsie lub w sytuacjach szczególnych, np. w trakcie znieczulenia ogólnego, można podać 10 ľg/kg mc. i.v. po odpowiednim rozcieńczeniu. W nagłych przypadkach ostrych reakcji anafilaktycznych można samodzielnie zastosować preparat w postaci autostrzykawki i.m. do mięśni uda; podawana jest wówczas automatycznie jednorazowa dawka 0,15 mg lub 0,3 mg epinefryny (preparat w dawce 0,3 mg przeznaczony jest dla dorosłych i dzieci >30 kg mc., preparat w dawce 0,15 mg - dla dzieci o mniejszej masie ciała); patrz też: opisy preparatów. Napad astmy oskrzelowej 10 ľg/kg mc. s.c., maks. 0,5 mg. W razie potrzeby dawkę powtarzać 2-krotnie co 20 min, a następnie co 4 h. W ciężkiej bradykardii oraz jako lek II rzutu we wstrząsie kardiogennym wlew i.v. 0,05-0,1 ľg/kg mc./min.Uwagi
Zmiana zabarwienia zawartości ampułki wskazuje, że lek nie nadaje się do użycia.

Atropina (atropine, hyoscyamine)
ophthalmicum, parasympathicolyticum, spasmolyticum, mydriaticum, cycloplegicum

Działanie:
Naturalny alkaloid tropinowy, odmiana racemiczna hioscyjaminy występująca w roślinach należących do rodziny psiankowatych (Solanaceae). Atropina jest konkurencyjnym, wybiórczym antagonistą pozazwojowych

receptorów cholinergicznych M1 i M2, przez co znosi działanie acetylocholiny. Jej działanie można częściowo odwrócić, podając inhibitor AChE. Wykazuje zależne od dawki działanie na narządowe receptory muskarynowe, blokując je w następującej kolejności: oskrzela, serce, gałka oczna, mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i dróg moczowych; najpóźniej zmniejsza wydzielanie żołądkowe. Działanie atropiny na organizm człowieka jest wielokierunkowe i w zależności od narządu docelowego obejmuje drogi oddechowe: rozkurcz mięśni gładkich, powodujący zwiększenie światła oskrzeli, zmniejszenie wydzielania śluzu; serce: poprzez swoje działanie znoszące wpływ nerwu błędnego na serce powoduje zwiększenie częstotliwości rytmu serca i pojemności minutowej oraz wpływa na węzeł zatokowo-przedsionkowy (w mniejszym stopniu na węzeł przedsionkowo-komorowy), przyspieszając przewodzenie węzłowe i powodując skrócenie odstępu PQ. Działanie atropiny na serce jest silniej wyrażone w przypadku osób młodych, z dużym napięciem nerwu błędnego; u osób w podeszłym wieku, małych dzieci, chorych na cukrzycę, z mocznicą, neuropatiami oraz czarnoskórych atropina wywołuje mniejsze efekty kliniczne; przewód pokarmowy: powoduje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich ścian przewodu pokarmowego, osłabia perystaltykę jelit, zmniejszenie wydzielania żołądkowego i zaleganie treści żołądkowej, działa przeciwwymiotnie; układ moczowy: zmniejsza napięcie mięśni gładkich ścian moczowodów i pęcherza moczowego; gruczoły wydzielania zewnętrznego: zmniejsza wydzielanie łez, potu, śliny, śluzu i enzymów trawiennych; gałka oczna: rozszerzenie źrenicy i porażenie m. rzęskowego. Atropina nie działa na receptory nikotynowe. Wykazuje słabe działanie miejscowo znieczulające. Nasila podstawową przemianę materii. Podana p.o. wchłania się dobrze. Po podaniu i.v. działanie rozpoczyna się natychmiast, po inhalacji w ciągu 3-5 min, a po podaniu i.m. - po kilku lub kilkunastu minutach. Po podaniu do worka spojówkowego rozszerzenie źrenicy następuje po ok. 30 min i utrzymuje się przez 8-14 dni, a porażenie akomodacji występuje po ok. 2 h i utrzymuje się przez ok. 5 dni. t1/2 wynosi od 3 h (dorośli) do 10 h (dzieci, osoby w podeszłym wieku). Atropina wiąże się w 25-50% z białkami osocza, przenika do krążenia mózgowego, przez barierę łożyskową i do pokarmu kobiecego. Wydalana w 30-50% w postaci niezmienionej przez nerki, w 50% w postaci nieaktywnych metabolitów przez wątrobę; pozostała część jest enzymatycznie rozkładana w osoczu.Wskazania

Stosowana w reanimacji oddechowo-krążeniowej (w asystolii, blokach serca), premedykacji przed znieczuleniem ogólnym, odwracaniu blokady nerwowo-mięśniowej, w leczeniu odruchowej bradykardii, nadmiernego wydzielania i skurczu oskrzeli, stanów spastycznych przewodu pokarmowego, dróg żółciowych i moczowodów, w diagnostyce radiologicznej. W okulistyce w celu długotrwałego rozszerzenia źrenicy w zapaleniu tęczówki i ciała rzęskowego w celu zapobiegania zrostom tęczówkowo-soczewkowym oraz w diagnostycznym badaniu refrakcji u dzieci. Również w zatruciu glikozydami naparstnicy i inhibitorami AChE.Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na atropinę. Jaskra z zamykającym się kątem przesączania, niedrożność przewodu pokarmowego, zwężenie odźwiernika, choroba refluksowa żołądka, zwężenie szyi pęcherza moczowego.Interakcje

Leki blokujące receptory histaminowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO, pochodne benzodiazepiny, neuroleptyki pochodne fenotiazyny, prokainamid, chinidyna potęgują cholinolityczne działanie atropiny. Środki obniżające pH soku żołądkowego, kortykosteroidy, haloperydol, azotany i azotyny potęgują podwyższające ciśnienie wewnątrzgałkowe działanie atropiny. Wziewne środki znieczulające nasilają dodatnie działanie chronotropowe atropiny. Glikozydy naparstnicy zmniejszają działanie atropiny. Atropina potęguje działanie leków pobudzających układ adrenergiczny, natomiast osłabia działanie metoklopramidu, inhibitorów AChE oraz zmniejsza depresyjne działanie morfiny na ośrodek oddechowy. Spożywanie alkoholu podczas stosowania atropiny może spowodować zaburzenia uwagi.Działanie niepożądane

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, rozszerzenie źrenic, światłowstręt i upośledzenie zdolności widzenia, suchość błon śluzowych, zmniejszenie wydzielania potu, zaparcia, zatrzymanie moczu, refluks żołądkowo-przełykowy, przyspieszenie i zaburzenia rytmu serca (w małych dawkach może zmniejszać częstotliwość rytmu serca). Senność lub niepokój i pobudzenie, depresja ośrodka oddechowego. Reakcje alergiczne, np. pokrzywka, zaczerwienienie skóry, podwyższenie temperatury ciała. Objawy toksyczne obejmują podwójne widzenie, światłowstręt, suchość i zaczerwienienie skóry, poszerzenie źrenic, gorączkę, objawy ośrodkowego zespołu cholinolitycznego (omamy, dezorientacja, delirium, śpiączka) i wstrząs. W razie wystąpienia objawów toksycznych stosuje się płukanie żołądka, fizostygminę, krótko działające barbiturany oraz leczenie objawowe.Ciąża i laktacja

Kategoria C. Brak danych dotyczących szkodliwości atropiny w okresie karmienia piersią.Dawkowanie

Atropinę podaje się i.m., i.v., s.c. lub dotchawiczo. Premedykacja i.m. lub s.c. 0,5-1 h przed zabiegiem lub i.v. bezpośrednio przed zabiegiem: dorośli 0,3-0,6 mg, dzieci 0,01-0,02 mg/kg mc., maks. 0,4 mg. Minimalna dawka atropiny wynosi 0,1 mg. W reanimacji 0,5 mg, dawkę powtarzać w razie potrzeby co 5 min, do ustabilizowania rytmu serca. W przypadku zatrzymania krążenia jednorazowo 3 mg i.v. lub ewentualnie przez rurkę

dotchawiczą 6-9 mg; patrz też aktualne wytyczne. W bradykardii lub zaburzeniach rytmu 0,3-0,6 mg co 4-6 h do dawki całkowitej 2 mg. Zatrucie związkami fosforoorganicznymi, substancjami o działaniu cholinomimetycznym lub grzybami zawierającymi muskarynę i.v. lub i.m.: dorośli 1-2 mg, powtarzając w razie potrzeby co 5-60 min do opanowania objawów zatrucia, u dzieci 0,02-0,05 mg/kg mc., powtarzając w razie potrzeby co 10-30 min do opanowania objawów zatrucia. Odwracanie bloku nerwowo-mięśniowego i.v. (w skojarzeniu z neostygminą): dorośli 0,6-1,2 mg/kg mc., dzieci 0,02-0,03 mg/kg mc., maks. 0,6 mg. Pomocniczo w stanach spastycznych mięśniówki gładkiej w jamie brzusznej (kolka żółciowa, nerkowa) - dorośli i.m. lub i.v. 0,5-1 mg. W diagnostyce radiologicznej, gdy pożądane jest wywołanie rozkurczu mięśniówki gładkiej i zwolnienie pasażu jelitowego - dorośli i.m. 1 mg. W okulistyce: 30 min przed wziernikowaniem 1 kropla roztw. 0,25-1% (w przypadku wziernikowania zaleca się stosowanie krótko działających leków rozszerzających źrenicę), leczniczo 1 kropla 2 ×/d. W badaniu refrakcji: dorośli i dzieci po 6. rż. 2 ×/d po jednej kropli roztw. 1% przez 3 dni oraz raz w dniu badania, dzieci do 3. rż. roztwór 0,25% (otrzymany po rozcieńczeniu roztw. 1%) 2 ×/d po jednej kropli przez 5 dni oraz raz w dniu badania, 3.-6. rż. - roztwór 0,5% (otrzymany po rozcieńczeniu roztworu 1%) 2 ×/d po jednej kropli przez 5 dni oraz raz w dniu badania. U osób w wieku podeszłym należy zmniejszyć dawki atropiny. Patrz też: aktualne wytyczne i zarejestrowane materiały producenta.

Ipratropium (bromek ipratropium) (ipratropium bromide)
antiarrhythmicum, antiasthmaticum, bronchodilatans, parasympathicolyticum

Działanie:
Pochodna atropiny, czwartorzędowy związek amonowy będący niewybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Hamuje zależne od aktywacji nerwów błędnych zwiększenie stężenia cGMP w komórkach docelowych. Podany miejscowo w aerozolu zapobiega skurczom i rozszerza oskrzela, zapobiegając stanom spastycznym oskrzeli i je znosząc. Bromek ipratropium jest praktycznie nierozpuszczalny w substancjach niepolarnych i słabo się wchłania z przewodu pokarmowego. Po podaniu wziewnym do dróg oddechowych dociera 10-30% dawki, pozostała część jest połykana i przechodzi przez przewód pokarmowy. Dostępność biologiczna połkniętej części dawki nie przekracza 2%, natomiast część docierająca do płuc przenika szybko i prawie całkowicie do krwi; całkowita dostępność biologiczna wynosi 7-28%. Nie przenika do OUN. t1/2 leku we krwi wynosi ok. 1,6 h po podaniu i.v. Po inhalacji ipratropium u chorych na POChP po ok. 15 min dochodzi do poprawy wyników testów spirometrycznych (FEV1 zwiększa się o 15% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową). Działanie leku jest najsilniejsze po 1-2 h i utrzymuje się do 6 h u większości chorych. 25-38% chorych wykazuje znamienną poprawę wartości spirometrycznych jeszcze 7-8 h po podaniu leku. Może być stosowany w skojarzeniu z lekami β-adrenolitycznymi.Wskazania
Rozszerzanie oskrzeli w leczeniu podtrzymującym stanów skurczowych oskrzeli: w POChP (obejmującej przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc) i astmie oskrzelowej.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, atropinę lub jej pochodne. Ostrożnie w przypadku jaskry z zamykającym się kątem przesączania (uważać, aby lek nie dostał się do oczu), łagodnego rozrostu gruczołu krokowego lub zwężenia szyi pęcherza moczowego. Podczas stosowania leku mogą wystąpić natychmiastowe reakcje uczuleniowe. Chorzy na mukowiscydozę mogą być bardziej podatni na zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.Interakcje
β-sympatykomimetyki, metyloksantyny i cholinolityki działają synergistycznie z bromkiem ipratropium.Działanie niepożądane
Często ból głowy, zawroty głowy, kaszel, podrażnienie gardła, skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego. Niezbyt często pokrzywka (w tym także obrzęk Quinckego), zaburzenia akomodacji, jaskra z zamykającym się kątem przesączania, zwiększenie częstotliwości rytmu serca, wysypka, świąd. Rzadko reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, ból oczu, rozszerzenie źrenic, uczucie kołatania serca, częstoskurcz nadkomorowy, migotanie przedsionków, skurcz krtani, nudności, zatrzymanie moczu.Ciąża i laktacja
Kategoria B. Lek można stosować w ciąży jedynie po rozważeniu korzyści i ryzyka dla płodu. Zachować ostrożność w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Aerozol (1 rozpylenie zawiera 20 µg leku) u dorosłych i dzieci w wieku szkolnym 2 rozpylenia 4 ×/d. Maks. dawka dobowa 12 rozpyleń. Przekroczenie 12 dawek/d nie zwiększa na ogół efektu terapeutycznego. Roztwór do inhalacji z nebulizatora (1 kropla zawiera ok. 12,5 µg leku, 1 ml - 20 kropli) u dorosłych i dzieci po 14. rż. 0,4-2 ml 3-4 ×/d; dawkowanie u młodszych dzieci (wg różnych źródeł): dzieci 3.-14. rż. 0,4-1 ml 3-4 ×/d lub dzieci 6.-14. rż. 1 ml 3-4 ×/d, dzieci do 6. rż. 0,4-1 ml 3-4 ×/d. Patrz też: opisy dotyczące preparatów złożonych.

Dobutamina (dobutamine)
cardiostimulans, sympathicomimeticum

Działanie:
Syntetyczna amina katecholowa, pochodna dopaminy, działająca bezpośrednio na receptory b1 w m. sercowym. Poprawia kurczliwość m. sercowego, zwiększa rzut serca i indeks sercowy, nieznacznie przyspiesza czynność serca oraz w niewielkim stopniu zmniejsza obciążenie wstępne i następcze. Powoduje zwiększenie pojemności minutowej serca, zwiększa przepływ wieńcowy (wtórnie do zmniejszenia oporu przepływu naczyń wieńcowych), poprawia przepływ płucny i zwiększa zapotrzebowanie m. sercowego na tlen. Nie wpływa na ciśnienie skurczowe i rozkurczowe lub jedynie nieznacznie je podnosi. Nie rozszerza naczyń krezkowych i nerkowych, a zwiększony przepływ nerkowy wynika ze zwiększenia pojemności minutowej serca. Szczyt działania terapeutycznego występuje 10 min po podaniu i.v. t1/2 wynosi 2 min. Dobutamina jest rozkładana przez COMT i wydalana w postaci nieczynnych metabolitów z moczem (67%) i żółcią (30-35%). Nie ma właściwości dopaminergicznych, nie wykazuje również pośredniego działania sympatykomimetycznego - nie stymuluje uwalniania endogennej noradrenaliny.Wskazania
Stosuje się w sytuacjach, gdy korzystne jest zwiększenie siły skurczu m. sercowego i pojemności minutowej serca, bez podnoszenia ciśnienia tętniczego, gdy skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi 80-90 mm Hg lub więcej. Ostra niewydolność serca (zawał, zapalenie m. sercowego, prawo- lub lewokomorowa niewydolność serca, zabiegi kardiochirurgiczne). Zespół małego rzutu, niedociśnienie oraz krótkotrwale w opornej na dotychczasowe optymalne leczenie przewlekłej zastoinowej niewydolności serca. W przypadku migotania przedsionków z szybką czynnością komór i małym rzutem należy najpierw włączyć preparaty naparstnicy, a potem rozważyć konieczność podania dobutaminy. W diagnostyce (próba dobutaminowa) przed zabiegiem kardiochirurgicznym i diagnostyce wad serca. Może być stosowana u dzieci.Przeciwwskazania
Zwężenie drogi odpływu z lewej komory, np. przerostowe zastawkowe zwężenie aorty, kardiomiopatia przerostowa z podzastawkowym zwężeniem aorty. Ostrożnie w migotaniu przedsionków, może powodować przyspieszenie czynności komór, gdyż przyspiesza przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Ostra faza zawału serca oraz wstrząs septyczny i kardiogenny z istotnie niskim ciśnieniem tętniczym (<80 mm Hg) i upośledzeniem czynności m. sercowego. Nadwrażliwość na dobutaminę.Interakcje
β-adrenolityki osłabiają działanie dobutaminy. Korzystne jest podawanie dobutaminy z lekami rozszerzającymi naczynia, zwłaszcza w układzie żylnym (np. nitroprusydek sodu), gdyż wpływa to na zwiększenie pojemności minutowej serca i obniżenie ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej. Dobutamina może być stosowana równocześnie z innymi aminami katecholowymi (często łącznie z dopaminą). Nie należy mieszać dobutaminy z furosemidem ani innymi roztworami o odczynie zasadowym, gdyż powodują one dezaktywację dobutaminy. Dobutamina może zwiększać zapotrzebowanie na insulinę u chorych na cukrzycę. Nie stosować równolegle z salbutamolem, cymetydyną, furazolidonem i inhibitorami MAO.Działanie niepożądane
Objawy pobudzenia układu współczulnego (zwykle słabiej wyrażone niż w przypadku stosowania innych leków sympatykomimetycznych); obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardia oraz zaburzenia rytmu. Objawy uczulenia na dobutaminę występują rzadko; osutka, eozynofilia, skurcz oskrzeli są zwykle spowodowane zawartością wodorosiarczynu sodu w preparacie. Reakcje alergiczne stwierdza się częściej u osób z astmą oskrzelową - może wystąpić zaostrzenie choroby. Objawy przedawkowania są związane przede wszystkim z pobudzeniem β-receptorów w m. sercowym: tachykardia, niedokrwienie m. sercowego (powiększenie obszaru martwicy w zawale serca), migotanie komór. Poza tym może wystąpić duszność, ból w klatce piersiowej, brak łaknienia, nudności, wymioty, drżenia, bóle głowy, hipokaliemia, hipertermia, wybroczyny i martwica w miejscu wkłucia, skórne reakcje alergiczne (rumień, świąd, zapalenie miejscowe żył). W razie przedawkowania należy lek natychmiast odstawić, zapewnić drożność dróg oddechowych lub podjąć inne działania w zależności od stanu chorego.Ciąża i laktacja
Kategoria B. Nie wiadomo, czy lek wydziela się z pokarmem kobiecym. Zaleca się zachowanie ostrożności w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
I.v., we wlewie. Dawkowanie zależy od masy ciała chorego i jego stanu klinicznego. Dawkę początkową 2,5-10 μg/kg mc./min można zwiększać co 10-30 min, nie przekraczając dawki maks. 40 μg/kg mc./min. Optymalne działanie terapeutyczne osiąga się, stosując dawkę 7-15 μg/kg mc./min. Po dawce większej niż 15 μg/kg mc./min zwiększa się ryzyko wystąpienia tachykardii i zaburzeń rytmu serca. Po 48-72 h stosowania leku może wystąpić tolerancja związana ze zmniejszeniem wrażliwości β-receptorów na dobutaminę - dawkę należy zmodyfikować w zależności od stanu klinicznego pacjenta. U dzieci rozpoczynać od małych dawek, które w razie potrzeby można stopniowo zwiększać do 1-15 μg/kg mc./min. Dawka maks. wynosi 40 μg/kg mc./min.Uwagi
Dobutaminy nie należy rozpuszczać w roztworach alkalicznych, gdyż ulega ona wówczas dezaktywacji. Podawanie z krwią przez jedno wkłucie powoduje pseudoaglutynację. Podawać wyłącznie w ciągłym wlewie

kroplowym, za pomocą pompy infuzyjnej, kontrolując stan chorego (stałe monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego). Nie należy szybko przepłukiwać drenów, przez które jest podawana dobutamina. Przed rozpoczęciem podawania dobutaminy należy wyrównać stan nawodnienia.

Dopamina (dopamine)
cardiostimulans, hypertonicum, sympathicomimeticum

Działanie:
Syntetyczny odpowiednik naturalnej aminy katecholowej, prekursora norepinefryny. Działa zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym: pobudza presynaptyczne i postsynaptyczne receptory dopaminergiczne (DA1, DA2) oraz receptory adrenergiczne a1 i b1. Dopamina, podobnie jak epinefryna i norepinefryna, działa poprzez aktywację cyklazy adenylowej i zwiększenie stężenia cAMP w komórce. Efekt leczniczy dopaminy zależy od zastosowanej dawki. W małych dawkach, 0,5-2 µg/kg mc./min, dopamina rozszerza naczynia nerkowe i trzewne. Zwiększa przepływ nerkowy i przesączanie kłębuszkowe, a także wydalanie moczu i utratę sodu. Stosowanie małych dawek dopaminy pozostaje niemal bez wpływu na serce. W zakresie dawek średnich: 2-10 µg/kg mc./min, dopamina stymuluje zarówno receptory α-adrenergiczne, jak i b1 w sercu: zwiększa kurczliwość m. sercowego, objętość wyrzutową i pojemność minutową serca, przyspiesza czynność serca. Powoduje wzrost ciśnienia tętniczego, zwłaszcza skurczowego - zwiększa amplitudę ciśnienia, poprawia przepływ wieńcowy. W dawkach większych niż 10 µg/kg mc./min zaczyna przeważać działanie obkurczające naczynia krwionośne (pobudzenie receptorów a1 i uwalnianie norepinefryny z zakończeń nerwowych). Dochodzi do podwyższenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ośrodkowego ciśnienia żylnego, ciśnienia w tętnicy płucnej oraz zmniejszenia przepływu nerkowego. Także pojemność minutowa serca może ulec znacznemu zmniejszeniu. W takich dawkach działanie dopaminy jest zbliżone do działania norepinefryny, z tym że dochodzi do znacznego przyspieszenia czynności serca i zwiększenia ryzyka wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu (częstoskurczu nadkomorowego lub komorowego). Działanie dopaminy zaczyna się 5 min po rozpoczęciu wlewu i.v. i utrzymuje się przez 10 min po jego zakończeniu. t1/2 wynosi 9 min. U noworodków t1/2 dopaminy wynosi 5-11 min. Ok. 75% dawki metabolizowane jest z udziałem MAO (monoaminooksydaza) i COMT (metylotransferaza katecholowa) w wątrobie, nerkach i surowicy do nieczynnego kwasu homowanilinowego i kwasu 3,4-dihydroksyfenylacetylowego. U chorych przyjmujących inhibitory MAO działanie dopaminy może się utrzymywać do 1 h. Ok. 25% w obrębie zakończeń nerwowych do norepinefryny. Metabolity wydalane są w 80% w ciągu 24 h z moczem.Wskazania
Zaburzenia hemodynamiczne występujące we wstrząsie kardiogennym, pourazowym, septycznym, po operacjach kardiochirurgicznych, w dekompensacji przewlekłej zastoinowej niewydolności serca oraz we wstrząsie prowadzącym do niewydolności nerek.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Guz chromochłonny. Zaburzenia rytmu z szybką czynnością serca: napadowy częstoskurcz, liczne skurcze dodatkowe, migotanie komór. Należy zachować ostrożność w przypadku chorób naczyń obwodowych (choroba Raynauda, angiopatia cukrzycowa, miażdżyca, zakrzepowo-zarostowe zapalenie tętnic) i monitorować u chorych przepływ naczyniowy w kończynach. Należy zachować ostrożność u osób z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością nerek lub wątroby.Interakcje
Inhibitory MAO nasilają i wydłużają działanie dopaminy, dlatego u chorych, którzy w ciągu ostatnich 2-3 tyg. przyjmowali inhibitory MAO, dawka dopaminy nie powinna być większa niż 10% zalecanej dawki. Działanie dopaminy na serce jest antagonizowane przez β-adrenolityki (propranolol, metoprolol). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać działanie dopaminy na serce. Nie stosować równolegle z furazolidonem, cymetydyną, metoklopramidem i alkaloidami sporyszu. Dopamina nasila arytmogenne działanie wziewnych środków znieczulenia ogólnego (np. halotanu lub cyklopropanu). Równoczesne podawanie dopaminy z fenytoiną i.v. może spowodować niedociśnienie i bradykardię. Działanie moczopędne dopaminy stosowanej w małych dawkach może się nasilać w przypadku równoległego podawania diuteryków (np. hydrochlorotiazydu, furosemidu). Dopamina stosowana równolegle z lekami nasilającymi skurcze macicy może powodować znaczny wzrost ciśnienia tętniczego. Dopaminy nie należy rozpuszczać w roztworach zasadowych. W celu zniesienia obwodowego zwężenia naczyń krwionośnych można zastosować α-adrenolityki, np. fentolaminę.Działanie niepożądane
Najczęściej występują: pozazatokowe skurcze dodatkowe, nudności, wymioty, tachykardia, bóle dławicowe, kołatanie serca, duszność, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, zwężenie naczyń krwionośnych. Rzadziej: zaburzenia przewodnictwa komorowego, bradykardia, jeżenie włosów, rozszerzenie źrenicy, poszerzenie zespołu QRS w obrazie EKG, azotemia, podwyższenie ciśnienia tętniczego, zgorzel u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą naczyń. Sporadycznie: komorowe zaburzenia rytmu serca o bardzo ciężkim przebiegu. U chorych na chorobę Parkinsona, którym podawano dopaminę obserwowano zwiększenie libido i skłonności do

gier hazardowych. Wynaczynienie może być przyczyną martwicy tkanek. W przypadku przedawkowania znaczny wzrost ciśnienia tętniczego. Należy zredukować dawkę leku lub przerwać jego podawanie. Ze względu na krótki t1/2 z reguły postępowanie to jest wystarczające. W przypadku ciężkich działań toksycznych należy rozważyć podanie krótko działających leków α-adrenolitycznych (np. fentolaminy).Ciąża i laktacja
Kategoria C. Nie wiadomo, czy lek przenika do pokarmu kobiecego. W sytuacji zagrożenia życia lek można stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Preparat przeznaczony wyłącznie do podawania i.v., po uprzednim rozcieńczeniu 5% roztw. glukozy lub 0,9% roztw. NaCl. Trwałość roztworu wynosi 24 h. Podawać do dużych naczyń żylnych lub żyły centralnej, w ciągłym wlewie za pomocą pompy infuzyjnej, stale kontrolując ciśnienie tętnicze, tętno i diurezę. Stany wstrząsowe. Dorośli i dzieci po 12. rż.: dawka początkowa 1-5 µg/kg mc./min; dawkę można stopniowo zwiększać do osiągnięcia dawki optymalnej, przy której osiąga się wzrost ciśnienia tętniczego i pojawienie się diurezy, maks. 20-50 µg/kg mc./min. Przewlekła niewydolność serca oporna na leczenie. Dorośli. Dawka początkowa 0,5-2 µg/kg mc./min, następnie dawkę zwiększać o 1-3 µg/kg mc./min do zwiększenia diurezy.Uwagi
W czasie leczenia monitorować ciśnienie tętnicze i diurezę. W razie przedostania się leku poza naczynia natychmiast ostrzyknąć okolicę 10-15 ml 0,9% roztw. NaCl z rozpuszczonym w nim α-adrenolitykiem (np. fentolaminą).

Urapidyl (urapidil)
antihypertensivum

Działanie:
Lek hipotensyjny, którego działanie polega na rozszerzeniu obwodowych naczyń oporowych poprzez wybiórcze blokowanie postsynaptycznych receptorów a1 oraz działaniu na ośrodkowy system regulacji ciśnienia tętniczego i napięcia układu sympatycznego poprzez blokowanie receptorów adrenergicznych a1 i pobudzenie receptorów serotoninowych 5-HT1A. Zmniejsza zużycie tlenu przez m. sercowy. W nadciśnieniu tętniczym powoduje szybkie zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego bez widocznej odruchowej tachykardii. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest rezultatem zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego bez zmiany pojemności minutowej serca. Podany p.o. wchłania się w ok. 92%, maks. stężenie w surowicy osiąga po 4-5 h. W 94% wiąże się z białkami osocza. Wydalany jest przez nerki w 50-70%, reszta z kałem w postaci metabolitów. Po podaniu i.v. działanie hipotensyjne rozpoczyna się po 1-5 min i utrzymuje się ok. 1-2 h. W ok. 80% wiąże się z białkami osocza. t1/2 dystrybucji wynosi 35 min, t1/2 eliminacji z osocza ok. 2,7 h. Podlega biotransformacji głównie w wątrobie. 50-70% podanej dawki wydalane jest z moczem w postaci metabolitów, 15-20% w postaci niezmienionej. Podczas leczenia nie stwierdza się nasilenia skurczu oskrzeli, zwiększenia wydzielania reniny, aldosteronu, wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Nie obserwuje się efektu pierwszej dawki, tachyfilaksji ani efektu „odbicia". Nie wpływa na gospodarkę wodno-elektrolitową, metabolizm tłuszczów, czynność wątroby i nerek ani na układ krwiotwórczy.Wskazania
Przełom nadciśnieniowy, ciężkie i bardzo ciężkie nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie innymi lekami. Kontrolowane zmniejszanie ciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie podczas operacji i/lub po niej.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Zwężenie cieśni aorty, zespolenie tętniczo-żylne (z wyjątkiem nieczynnej hemodynamicznie przetoki do hemodializ). Należy zachować ostrożność u chorych w podeszłym wieku i w początkowym okresie stosować lek w mniejszych dawkach. Brak doświadczeń dotyczących stosowania leku u dzieci.Interakcje
Synergizm działania z innymi lekami hipotensyjnymi i etanolem. Równoległe stosowanie cymetydyny może zwiększać stężenie urapidylu w surowicy o 15%. Ze względu na brak wystarczających danych nie należy stosować urapidylu z inhibitorami ACE.Działanie niepożądane
Często: zawroty i bóle głowy, nudności. Niezbyt często: kołatania serca, tachykardia lub bradykardia, uczucie ucisku za mostkiem, duszność, wymioty, zmęczenie, zaburzenia rytmu serca, nagłe pocenie się. Rzadko: priapizm, przekrwienie błony śluzowej nosa, reakcje alergiczne (świąd, zaczerwienienie skóry, osutka). Bardzo rzadko: niepokój, senność. W przypadku przedawkowania: zawroty głowy, hipotonia ortostatyczna, omdlenie, zmęczenie, zmniejszona szybkość reakcji. Leczenie objawowe.Ciąża i laktacja
Nie zaleca się stosowania leku w ciąży, z wyjątkiem wskazań doraźnych. Nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
I.v. Chory w trakcie podawania leku powinien znajdować się w pozycji leżącej. Dorośli: w stanach ciężkich oraz przełomie nadciśnieniowym 10-50 mg we wstrzyknięciu i.v. Obniżenie ciśnienia tętniczego następuje zwykle w ciągu 5 min. W razie potrzeby wstrzyknięcia można powtórzyć do dawki łącznej 100 mg/d. Jeśli zachodzi potrzeba utrzymania stałego obniżenia ciśnienia, podawać i.v. we wlewie kroplowym lub w pompie infuzyjnej

początkowo 2 mg/min, a po osiągnięciu pożądanego ciśnienia podawać w dawce podtrzymującej 9 mg/h. Maks. stężenie leku w roztworze do wlewu - 4 mg/ml. Kontrolowane obniżenie ciśnienia tętniczego podczas operacji lub po niej: 25 mg w szybkim wstrzyknięciu i.v. Jeśli po 2 min nastąpi obniżenie ciśnienia tętniczego, to należy je utrzymywać przez podanie ciągłego wlewu i.v. W przeciwnym razie należy powtórzyć dawkę 25 mg w szybkim wstrzyknięciu i.v. Jeśli po 2 min nastąpi obniżenie ciśnienia tętniczego, to początkowo należy podawać do 6 mg w ciągu 1-2 min, a następnie zmniejszyć dawkę. Jeśli obniżenie ciśnienia tętniczego nie nastąpi, należy podać 50 mg w powolnym wstrzyknięciu i.v. Urapidyl można stosować pozajelitowo maks. 7 dni. W przypadku ostrej niewydolności wątroby należy zmniejszyć dawkę. Jeśli wcześniej stosowano inne leki hipotensyjne, zmniejszyć dawkę początkową.Uwagi
Obniżenie ciśnienia tętniczego może być przyczyną senności i zawrotów głowy, co upośledza zdolność kierowania pojazdami i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

Efedryna (ephedrine)
bronchodilatans, sympathicomimeticum

Działanie:
Alkaloid roślinny, lek sympatykomimetyczny, pobudza ośrodkowy i obwodowy układ adrenergiczny. Działa pośrednio (uwalnia katecholaminy z ziarnistości neuronów i hamuje ich zwrotne wchłanianie) i w mniejszym stopniu bezpośrednio (pobudza receptory β-adrenergiczne, głównie mięśni gładkich oskrzeli i m. sercowego). Działa rozszerzająco na oskrzela, zmniejsza wydzielanie śluzu w drogach oddechowych i stymuluje oddychanie. Wpływa na serce ino- i chronotropowododatnio. Zwęża naczynia krwionośne, w tym także błony śluzowej nosa, powoduje wzrost ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego). Powoduje zwiotczenie pęcherza moczowego i skurcz jego zwieracza (skłonność do zatrzymywania moczu) oraz osłabienie napięcia mięśni gładkich przewodu pokarmowego. Pobudza OUN (łatwo przenika przez barierę krew-mózg). Rozszerza źrenice, nie porażając akomodacji. Zwiększa napięcie i kurczliwość mięśni prążkowanych. Może powodować hiperglikemię. Po kilkakrotnym podaniu efedryny rozwija się zjawisko tachyfilaksji. Lek w ok. 85% wchłania się z przewodu pokarmowego, jego t1/2 wynosi ok. 3-6 h. Po podaniu p.o. efekt rozszerzający oskrzela pojawia się po 15-60 min. Lek jest częściowo metabolizowany w wątrobie. Większa część dawki wydala się przez nerki w stanie niezmienionym, przy czym wydalanie nerkowe postępuje szybciej przy małym pH moczu.Wskazania
Zakażenia dróg oddechowych - jako składnik preparatów złożonych. Stany skurczowe dróg oddechowych. Miejscowo w celu obkurczenia naczyń w stanach zapalnych błon śluzowych.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na efedrynę lub inne aminy sympatykomimetyczne. Nadciśnienie tętnicze i inne choroby układu sercowo-naczyniowego, ciśnienie tętnicze >130/80 mm Hg u kobiet w ciąży, nadczynność tarczycy, cukrzyca, guz chromochłonny, łagodny rozrost gruczołu krokowego z zastojem moczu, jaskra z zamykającym się kątem przesączania. U osób z chorobą niedokrwienną serca zachować ostrożność ze względu na działanie chrono- i inotropowododatnie. Nie stosować u chorych przyjmujących inhibitory MAO (efedrynę można podać nie wcześniej niż 14 dni po odstawieniu leków z tej grupy) i glikozydy naparstnicy. Nie stosować u dzieci do 3. rż. Nie wolno podawać pozajelitowo efedryny, stosując halotan i inne wziewne środki znieczulające. Nie podawać i.v. Unikać długotrwałego stosowania u osób z nerwicą. Podczas długotrwałego stosowania nie zaobserwowano kumulacji leku w organizmie, obserwowano natomiast wystąpienie tolerancji i uzależnienia oraz niepokoju. Dzieci są mniej podatne na pobudzające działanie efedryny.Interakcje
Stosowanie z innymi sympatykomimetykami - nasilenie działania efedryny i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych; dopuszcza się ostrożne podawanie efedryny łącznie z β-adrenomimetykami (np. salbutamolem) w niewielkich dawkach, jakie znajdują się w ich postaciach wziewnych. Podczas równoległego stosowania z inhibitorami MAO lub oksytocyną zwiększa się ryzyko nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne hamują efekt podwyższania ciśnienia tętniczego przez efedrynę. Równoległe stosowanie z glikozydami nasercowymi lub wziewnymi środkami znieczulenia ogólnego (cyklopropan, halotan) zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Z teofiliną - ujawnienie działania pobudzającego OUN (nudności, wymioty, zwiększona pobudliwość). Acetazolamid i inne środki alkalizujące mocz mogą nasilać toksyczne działanie efedryny (spowalniają eliminację leku). Metylodopa, rezerpina i środki zakwaszające mocz osłabiają działanie efedryny. Efedryna osłabia działanie leków przeciwnadciśnieniowych.Działanie niepożądane
Wzrost ciśnienia tętniczego, kołatanie serca, tachykardia, inne zaburzenia rytmu serca. Zwiększenie pobudliwości psychomotorycznej, lęk, niepokój, drżenia, zaburzenia o charakterze psychotycznym, bóle i zawroty głowy, trudności z zaśnięciem, uczucie suchości w gardle i nosie, wzmożone pragnienie, poty, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha. Trudności w oddawaniu moczu, do zatrzymania moczu włącznie, szczególnie u osób z rozrostem gruczołu krokowego. Rzadko skórne odczyny alergiczne. Przedawkowanie może

się objawiać epizodami psychotycznymi i drgawkami; leczenie objawowe. Po długim stosowaniu może się rozwinąć uzależnienie - pojawia się zwiększenie agresywności i zaburzenia psychiczne.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Lek jest przeciwwskazany w ciąży i okresie karmienia piersią. Jedynym uzasadnionym wskazaniem do stosowania efedryny w ciąży może być spadek ciśnienia tętniczego podczas znieczulenia rdzeniowego niereagujący na szybkie podawanie płynu.Dawkowanie
Dorośli: w nieżytach górnych dróg oddechowych 25-50 mg p.o.; w razie potrzeby następną dawkę można podać po 3-4 h; w stanach skurczowych dróg oddechowych 12,5-25 mg (1/2-1 amp.) i.m. lub s.c. Nie przekraczać jednorazowej dawki maks. 75 mg, dobowej 150 mg. Miejscowo roztw. 0,5-3% (jako krople do nosa). Dzieci: s.c., p.o. 3 mg/kg mc./d lub 25-100 mg/m2 pc./d w 4-6 daw. podz.Uwagi
Preparat nie zaburza zdolności prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Podczas leczenia chorzy nie powinni spożywać alkoholu.

Norepinefryna (norepinephrine)
hypertonicum

Działanie:
Noradrenalina - amina sympatykomimetyczna powstająca w warunkach fizjologicznych w pozazwojowych neuronach adrenergicznych i komórkach chromochłonnych rdzenia nadnerczy; otrzymywana syntetycznie nosi nazwę norepinefryna. Aktywuje głównie receptory a1, co powoduje skurcz naczyń tętniczych i żylnych, wzrost obciążenia następczego, podniesienie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie pojemności minutowej serca. W znacznie mniejszym stopniu pobudza receptory b1 w m. sercowym, czego następstwem jest zwiększenie częstotliwości rytmu serca oraz zwiększenie siły skurczowej m. sercowego. Ponieważ na drodze odruchowej pobudzany jest również nerw błędny, dlatego w efekcie następuje zmniejszenie częstotliwości rytmu serca, a objętość skurczowa i pojemność minutowa serca zmniejszają się tylko nieznacznie. Uogólniony skurcz naczyń krwionośnych zwiększa opory przepływu, co prowadzi do zmniejszenia ukrwienia nerek, wątroby i mięśni szkieletowych. Nie zmniejsza przepływu wieńcowego. Pobudza receptory α w mięśniu macicy, powodując zawsze działanie skurczowe. Stymulacja receptorów α w trzustce powoduje zmniejszenie wydzielania insuliny. Norepinefryna nie powinna być podawana p.o. (jest bardzo szybko unieczynniana w przewodzie pokarmowym) ani s.c. (powoduje martwicę tkanek). t1/2 po podaniu i.v. wynosi 1-2 min. Jest metabolizowana przez MAO i COMT, a następnie wydalana z moczem w postaci nieczynnych metabolitów.Wskazania
Groźne stany niedociśnienia tętniczego w celu przywrócenia prawidłowego ciśnienia tętniczego. Dodawana jest do środków znieczulenia miejscowego w celu opóźnienia wchłaniania leku w miejscu podania.Przeciwwskazania
Niedociśnienie po zawale serca, dławica Prinzmetala, choroby zakrzepowe (zwłaszcza zakrzepica naczyń wieńcowych, krezkowych oraz obwodowych), równoległe stosowanie anestetyków wziewnych (halotan, cyklopropan) oraz innych leków zwiększających wrażliwość serca, znacznego stopnia hipoksja lub hiperkapnia (może wywołać ciężkie zaburzenia rytmu serca). W stanach zagrożenia życia nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do zastosowania norepinefryny. Podawać wyłącznie po odpowiednim nawodnieniu. Podczas stosowania zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego oraz szybkości wlewu. Stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku. Zachować szczególną ostrożność u chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, dławicą piersiową lub zaburzeniami rytmu serca. Producent nie zaleca stosowania u dzieci.Interakcje
Nasila arytmogenne działanie wziewnych środków znieczulenia ogólnego (np. halotanu, cyklopropanu). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku równoległego stosowania z inhibitorami MAO lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi ze względu na ryzyko wystąpienia długotrwałego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego. Norepinefryna może osłabiać działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych. Nie zaleca się równoległego stosowania guanetydyny ze względu na możliwy istotny wzrost ciśnienia tętniczego. Zachować ostrożność w przypadku równoległego stosowania leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym i noradrenergicznym ze względu na możliwość wystąpienia wzrostu ciśnienia tętniczego i zaburzeń rytmu serca.Działanie niepożądane
Objawy pobudzenia układu współczulnego: niepokój, drażliwość, bezsenność, drżenia, osłabienie, bóle i zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, bradykardia, obwodowe niedokrwienie tkanek, martwica w miejscu wstrzyknięcia. Stosowana z lekami zwiększającymi wrażliwość mięśnia sercowego może powodować zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza u pacjentów z niedotlenieniem lub hiperkapnią. Zaburza koordynację czynności skurczowej macicy w czasie porodu. W przypadku przedawkowania wzrost ciśnienia tętniczego, odruchowa bradykardia, silny ból głowy, światłowstręt, wymioty, bóle zamostkowe, bladość powłok, nadmierna potliwość. Leczenie objawowe.Ciąża i laktacja

Kategoria C. W ciąży stosować jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Podawać wyłącznie i.v., przez żyłę centralną za pomocą pompy infuzyjnej, kontrolując ciśnienie i EKG. Indywidualnie, w zależności od stanu chorego. Dorośli początkowo 0,4-0,8 mg/h, dawka podtrzymująca zależy od ciśnienia tętniczego. Lek podawać do momentu uzyskania poprawy stanu pacjenta.Uwagi
Pozanaczyniowe podanie leku może spowodować obkurczenie naczyń zaopatrujących daną okolicę i martwicę tkanki. Miejsce to należy natychmiast obstrzyknąć roztworem fentolaminy (5-10 mg w 15 ml 0,9% roztw. NaCl).

Metoprolol (metoprolol)
antiarrhythmicum, antihypertensivum, β-sympathicolyticum, vasodilatans coronaria

Działanie:
Lek z grupy β-adrenolityków charakteryzujący się wybiórczością wobec receptorów b1, pozbawiony wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, wykazuje podobną siłę blokady receptorów jak propranolol. Po podaniu metoprololu w postaci o kontrolowanym uwalnianiu selektywność w stosunku do receptorów b1 jest większa. Selektywność wobec receptorów @b1 jest zależna od dawki; w większych dawkach lek może działać również na receptory b@2. Metoprolol wykazuje nieznaczne działanie stabilizujące błonę komórkową. Działa chrono- i inotropowoujemnie. Osłabia działanie amin katecholowych uwalnianych podczas wysiłku fizycznego lub stresu i powoduje zwolnienie czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej i obniżenie ciśnienia tętniczego. Nie hamuje prawidłowych reakcji fizjologicznych w warunkach stresu, zachodzących pod wpływem adrenaliny uwolnionej z nadnerczy. W dawkach leczniczych w mniejszym stopniu powoduje skurcz mięśniówki oskrzeli niż niewybiórcze @b-adrenolityki, co pozwala na stosowanie leku jednocześnie z @b2-mimetykami u chorych z astmą oskrzelową lub objawami POChP. Przez zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen zmniejsza częstość epizodów bólowych i zwiększa tolerancję wysiłku w dławicy piersiowej. Działanie β-adrenolityków może być również związane ze zmniejszeniem stymulacji adrenergicznej z ośrodków naczynioruchowych w mózgu. Wybiórcza blokada receptorów adrenergicznych b1 w sercu zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z obwodowym działaniem leku w porównaniu z lekami niewybiórczymi. W mniejszym stopniu niż niewybiórcze @b-adrenolityki wpływa na uwalnianie insuliny i metabolizm węglowodanów oraz reakcję układu sercowo-naczyniowego na stan hipoglikemii. U chorych na nadciśnienie tętnicze metoprolol powoduje trwające ponad 24 h istotne obniżenie ciśnienia tętniczego. Ponadto u chorych z łagodną lub umiarkowaną postacią nadciśnienia stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W trakcie leczenia metoprololem nie występują zaburzenia elektrolitowe. W leczeniu niewydolności serca prowadzi do zwiększenia frakcji wyrzutowej oraz zmniejszenia objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej lewej komory. U pacjentów z zaburzeniami rytmu z szybką czynnością serca metoprolol powoduje zwolnienie czynności serca poprzez hamujący wpływ na pobudzenie układu współczulnego, zmniejszenie automatyzmu komórek bodźcotwórczych i wydłużenie czasu przewodzenia komorowego. Metoprolol zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownego zawału serca lub nagłego zgonu sercowego u chorych po zawale serca. Po podaniu i.v. ulega szybkiej dystrybucji (5-10 min). W zakresie dawek terapeutycznych stężenie leku w surowicy jest proporcjonalne do zastosowanej dawki. Po podaniu p.o. wchłania się całkowicie, podlega metabolizmowi podczas „pierwszego przejścia". Dostępność biologiczna preparatu o przedłużonym uwalnianiu wynosi 30-40%. W przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu dostępność biologiczna po podaniu pojedynczej dawki wynosi ok. 50%, i zwiększa się do ok. 70% podczas wielokrotnego podawania; pokarm może nieznacznie zwiększać dostępność biologiczną leku. t1/2 wynosi 3-4 h, ale może ulec wydłużeniu u osób ze zmniejszoną aktywnością CYP2D6. Ok. 5-10% wiąże się z białkami osocza, ulega biotransformacji w wątrobie, głównie przez CYP2D6. Zidentyfikowano 3 główne metabolity leku, z których żaden nie wykazuje istotnego działania klinicznego. W 95% jest eliminowany przez nerki w postaci nieczynnych metabolitów, mniej niż 5% w postaci niezmienionej. Niewydolność nerek nie ma wpływu na stężenia leku w osoczu. Zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować zwiększoną ogólnoustrojową dostępność biologiczną metoprololu, zmniejszenie jego całkowitego klirensu oraz zwiększenie stężenia w osoczu. Wiek pacjenta nie wpływa na farmakokinetykę leku. Preparat o przedłużonym uwalnianiu zapewnia stałe stężenie terapeutyczne przez 24 h.Wskazania
P.o. Nadciśnienie tętnicze (w monoterapii i leczeniu skojarzonym). Dławica piersiowa. Zapobieganie nagłej śmierci sercowej i ponownemu zawałowi serca u osób po przebytej ostrej fazie zawału serca. Stabilna objawowa niewydolność serca (klasa II-IV wg NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory <40%) w skojarzeniu z innymi metodami leczenia. Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy. Kołatania serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami pracy serca. Wspomagająco w nadczynności tarczycy.

Profilaktyka napadów migreny. I.v. Częstoskurcz, przede wszystkim częstoskurcz nadkomorowy. Świeży zawał serca w celu zmniejszenia obszaru zawału, ryzyka migotania komór i ryzyka zgonu.Przeciwwskazania Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub inne b@-adrenolityki, wstrząs kardiogenny, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, zespół chorego węzła zatokowego, niestabilna niewyrównana niewydolność serca (obrzęk płuc, zmniejszenie przepływu krwi lub niedociśnienie tętnicze), stałe lub okresowe stosowanie leków zwiększających kurczliwość serca działających agonistycznie na receptory b@-adrenergiczne, objawowa i klinicznie istotna bradykardia zatokowa (<50 uderzeń/min), ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego, niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe <90 mm Hg), kwasica metaboliczna, ciężka astma oskrzelowa lub POChP, nieleczony gruz chromochłonny, równoległe stosowanie inhibitorów MAO (innych niż MAO-B), podejrzenie lub stwierdzenie zawału serca z częstotliwością rytmu serca <45/min i odstępem PQ >24 s lub ciśnieniem skurczowym <100 mm Hg, niewydolność serca i powtarzające się ciśnienie skurczowe w pozycji leżącej <100 mm Hg (wskazane jest badanie przed rozpoczęciem leczenia). Przeciwwskazane jest (z wyjątkiem OIOM) równoległe podawanie i.v. leków blokujących kanały wapniowe (werapamil lub diltiazem) albo innych leków o działaniu przeciwarytmicznym. Stosować wyłącznie z zachowaniem ostrożności u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia. U chorych z nasilającą się bradykardią (<50-55 uderzeń/min) stopniowo zmniejszać dawkę lub przerwać leczenie. Jeśli u pacjenta z zawałem serca wystąpi znaczne niedociśnienie tętnicze, należy przerwać stosowanie leku i zbadać stan hemodynamiczny chorego oraz rozległość niedokrwienia mięśnia sercowego. Jeśli niedociśnienie tętnicze wiąże się ze znaczną bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym, należy zastosować leczenie w celu wyrównania zaburzeń. Chorzy na choroby przebiegające ze skurczem oskrzeli nie powinni zazwyczaj otrzymywać β-adrenolityków; ze względu na wybiórcze działanie metoprololu może on być ostrożnie stosowany w przypadkach o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi lub występują działania niepożądane po zastosowaniu innych leków. β-adrenolityki mogą nasilić objawy niewydolności naczyń u osób z chorobami naczyń obwodowych; należy zachować szczególną ostrożność. @b-adrenolityki mogą maskować niektóre objawy kliniczne nadczynności tarczycy. U osób z guzem chromochłonnym metoprolol należy zawsze stosować w skojarzeniu z lekiem a@-adrenolitycznym (leczenie należy rozpocząć a@-adrenolitykiem a następnie dołączyć metoprolol). Ostrożnie u osób z ciężką niewydolnością nerek. Stosować ostrożnie u chorych na cukrzycę; metoprolol może zaburzać kontrolę glikemii w leczeniu cukrzycy i maskować objawy hipoglikemii; ryzyko jest mniejsze w przypadku stosowania preparatów w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu niż w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia u chorych na niewydolność serca w IV klasie NYHA zachować szczególną ostrożność. U chorych na dławicę Prinzmetala podawanie β-adrenolityków może powodować zwiększenie liczby napadów dławicowych i wydłużenie ich czasu trwania. Leki @b-adrenolityczne mogą zaostrzać objawy łuszczycy lub powodować jej wystąpienie. Podczas stosowania metoprololu obserwowano niektóre objawy zespołu oczno-śluzówkowo-skórnego (suchość oczu i/lub wysypka skórna), ustępujące w większości przypadków po odstawieniu leku. Podobnie jak inne @b-adrenolityki, metoprolol może zwiększać wrażliwość na alergeny i nasilać reakcje anafilaktyczne; podanie adrenaliny nie zawsze jest skuteczne. Lek należy odstawiać stopniowo, zmniejszając dawkę w ciągu co najmniej 2 tyg.; nagłe zaprzestanie leczenia, szczególnie u osób z grupy dużego ryzyka, może prowadzić do zaostrzenia objawów przewlekłej niewydolności serca oraz zwiększenia ryzyka zawału serca oraz nagłego zgonu. Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o zażywaniu metoprololu; nie zaleca się przerywania leczenia, a w przypadku takiej konieczności lek odstawiać stopniowo tak, by zakończyć jego stosowanie ok. 48 h przed znieczuleniem ogólnym. Preparatów zawierających laktozę nie stosować u osób z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, natomiast preparatów zawierających fruktozę - u osób z dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.Interakcje Jednoczesne stosowanie z antagonistami wapnia z grupy fenyloalkiloaminy (werapamil) lub benzotiazepiny (diltiazem) oraz lekami przeciwarytmicznymi (m.in. amiodaron, dizopiramid, chinidyna, propafenon) może powodować wystąpienie ciężkich zaburzeń automatyzmu i przewodnictwa przedsionkowo-komorowego lub nasilać działanie kardiodepresyjne. Przeciwwskazane jest (z wyjątkiem OIOM) równoległe podawanie i.v. leków blokujących kanały wapniowe (werapamil lub diltiazem) albo innych leków o działaniu przeciwarytmicznym; w przypadku równoległego stosowania antagonistów wapnia p.o. chorych należy ściśle monitorować. Nitrogliceryna może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze. Jednoczesne stosowanie z @a-adrenolitykami (rezerpiną, klonidyną, α-metylodopą, guanetydyną, betanidyną) może powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. W przypadku konieczności odstawienia leków u chorych otrzymujących klonidynę i metoprolol zaleca się zaprzestanie podawania klonidyny kilka dni po zaprzestaniu stosowania metoprololu. Równoległe stosowanie glikozydów naparstnicy może spowodować nadmierną bradykardię i/lub

wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego; zaleca się kontrolę czynności serca i odstępu PR. Metoprolol może osłabiać działanie sympatykomimetyków rozszerzających oskrzela; konieczne może być stosowanie większych dawek tych leków. Donoszono o występowaniu znacznego zwiększenia ciśnienia tętniczego u osób leczonych β-adrenolitykami, które otrzymały preparaty zawierające agonistów receptorów α (także w postaci kropli do nosa). NLPZ (w tym inhibitory COX-2) mogą osłabić działanie hipotensyjne β-adrenolityków, w tym metoprololu; badania kliniczne dotyczyły głównie indometacyny, interakcja prawdopodobnie nie dotyczy sulindaku i diklofenaku. Nie stosować równolegle z barbituranami (przyspieszają metabolizm metoprololu przez zwiększenie aktywności enzymów). Ryfampicyna może powodować zwiększenie metabolizmu metoprololu i zmniejszenie jego stężenia w osoczu. Stosowanie β-adrenolityków w skojarzeniu z epinefryną może powodować znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego i bradykardię; ryzyko jest mniejsze w przypadku stosowania wybiórczych leków @b-adrenolitycznych. Metoprolol może nasilać działanie innych leków obniżających ciśnienie tętnicze. Ostre niedociśnienie tętnicze po przyjęciu pierwszej dawki @a-adrenolityku (np. prazosyny lub doksazosyny) może być silniejsze u pacjentów stosujących @b-adrenolityk. Należy monitorować chorych przyjmujących równolegle inne @b-adrenolityki, w tym również tymolol w postaci kropli do oczu. U chorych na cukrzycę, otrzymujących insulinę, leczenie @b-adrenolitykiem może spowodować nasilenie lub przedłużenie hipoglikemii. @b-adrenolityki mogą również antagonizować hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonylomocznika. Metoprolol może zmniejszać wydalanie lidokainy, powodując nasilenie jej działania. W skojarzeniu z niektórymi wziewnymi lekami stosowanymi w znieczuleniu ogólnym może dojść do nasilenia działania kardiodepresyjnego @b-adrenolityków. U osób, u których podczas leczenia metoprololem zajdzie konieczność zastosowania epinefryny z powodu reakcji alergicznej, niezbędne może się okazać podawanie większych jej dawek. Silne inhibitory CYP2D6 mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu; stosować ostrożnie w skojarzeniu z takimi lekami jak: fluwoksamina, fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, bupropion, klomipramina, dezypramina, flufenazyna, haloperydol, tiorydazyna, chlorpromazyna, chlorprotiksen, chinidyna, propafenon, rytonawir, difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina. Hydralazyna może hamować metabolizm pierwszego przejścia metoprololu, co prowadzi do zwiększenia jego stężenia. Leki @b-adrenolityczne mogą nasilać działanie alkaloidów sporyszu. Podawanie leku @b-adrenolitycznego należy przerwać przed wykonaniem testu z dipirydamolem, a po jego podaniu monitorować czynność serca. W skojarzeniu z opioidowymi lekami przeciwbólowymi może dojść do nasilenia bradykardii. Ostrożnie stosować w skojarzeniu z inhibitorami MAO; w ciągu 14 dni od odstawienia stosowanego równolegle nieodwracalnego inhibitora MAO istnieje ryzyko wystąpienia znacznego nadciśnienia tętniczego. Metoprolol może nasilać i wydłużać działanie alkoholu.Działanie niepożądane
Metoprolol jest zwykle dobrze tolerowany, działania niepożądane są zwykle łagodne i przemijające. Bardzo często: uczucie zmęczenia, znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego i niedociśnienie ortostatyczne (bardzo rzadko z omdleniem). Często: zawroty i bóle głowy, bradykardia, zaburzenia równowagi (bardzo rzadko z omdleniem), kołatanie serca, oziębienie dystalnych części kończyn, duszność wysiłkowa, biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, ból brzucha. Niezbyt często: zwiększenie masy ciała, depresja, osłabienie koncentracji, senność lub bezsenność, koszmary senne, parestezje, przejściowe zaostrzenie objawów niewydolności serca, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, ból w klatce piersiowej, skurcz oskrzeli, wysypka (pokrzywka łuszczycopodobna i dystroficzne zmiany skórne), wzmożona potliwość, kurcze mięśni, obrzęk. Rzadko: zaostrzenie utajonej cukrzycy, nerwowość, napięcie, niepokój, zmniejszony poziom świadomości, zaburzenia widzenia, suchość lub podrażnienie oczu, zapalenie spojówek, czynnościowe objawy zaburzeń pracy serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia w sercu, nasilenie chromania przestankowego lub objawów związanych z zespołem Raynauda, zapalenie błony śluzowej nosa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, wypadanie włosów, osłabienie libido, impotencja, plastyczne stwardnienie prącia (choroba Peyroniego). Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia, osłabienie pamięci, splątanie, omamy, zmiany osobowości (np. zmiany nastroju), szumy uszne, zaburzenia słuchu, martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych występującymi przed rozpoczęciem leczenia, zaburzenia smaku, zwłóknienie zaotrzewnowe (nie jest ostatecznie ustalony związek przyczynowy ze stosowaniem metoprololu), zapalenie wątroby, skórne reakcje nadwrażliwości, zaostrzenie lub wystąpienie łuszczycy, łuszczycopodobne zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, ból stawów, osłabienie mięśni, zapalenie stawów. Po wprowadzeniu do obrotu z nieznaną częstością odnotowywano: stan splątania, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL. Niektóre działania niepożądane mogą nasilać się po spożyciu alkoholu. Po przedawkowaniu może wystąpić: ciężkie niedociśnienie tętnicze, zwolnienie rytmu zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy, zawał serca, niewydolność serca, wstrząs kardiogenny, zatrzymanie czynności serca, skurcz oskrzeli, zaburzenia świadomości, śpiączka, drgawki, nudności, wymioty, sinica i zgon. Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą być nasilone w przypadku przyjmowania w tym samym czasie alkoholu, leków obniżających ciśnienie, chinidyny lub barbituranów. Pierwsze objawy

przedawkowania występują po 20-120 min od przyjęcia leku. Objawy znacznego przedawkowania mogą się utrzymywać przez kilka dni, mimo zmniejszania się stężenia metoprololu w osoczu. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Za względu na brak odpowiednich badań stosować w ciąży tylko w przypadku bezwzględnej konieczności. Metoprolol w niewielkim stopniu przenika do pokarmu kobiecego; zachować szczególną ostrożność podczas stosowania w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Dawkowanie należy ustalać indywidualnie. Winian metoprololu. P.o. (tabletki o natychmiastowym uwalnianiu). Dorośli. Nadciśnienie tętnicze. Zwykle 100-150 mg 1 ×/d rano lub w 2 daw. podz.; w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 200-400 mg 1 ×/d lub w daw. podz.; niekiedy wystarczająca jest dawka 50 mg/d. Dławica piersiowa. Zwykle 50-100 mg 2-3 ×/d. Objawy krążenia hiperkinetycznego. 50 mg 1-2 ×/d. Zaburzenia rytmu serca. 50-100 mg 2-3 ×/d; w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 300 mg/d w daw. podz. Pomocniczo w nadczynności tarczycy. 50 mg 4 ×/d, po wystąpieniu eutyreozy dawkę zmniejszyć. Stan po zawale serca. Podawanie rozpocząć 15 min po ostatnim podaniu metoprololu i.v., stosować 50 mg co 6 h przez 48 h, następnie zwykle 200 mg/d w daw. podz.; u chorych, którzy nie tolerowali pełnej dawki i.v., stosować połowę zalecanej dawki p.o. I.v. Dorośli. Częstoskurcz, szczególnie nadkomorowy. Początkowo 5 mg z szybkością 1-2 mg/min. Dawkę można powtarzać co 5 min aż do uzyskania pożądanego efektu; zwykle wystarcza łączna dawka 10-15 mg; dawka maks. 20 mg. Zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciśnieniem skurczowym <100 mg Hg. Świeży zawał serca. Leczenie rozpocząć w ciągu 12 h od wystąpienia bólu; podać 3 dawki 5 mg co 2 min (kontrolując ciśnienie tętnicze, czynność serca i EKG); po 15 min kontynuować leczenie doustną postacią leku. Bursztynian metoprololu. P.o. (tabletki o przedłużonym uwalnianku); podawać 1 ×/d, najlepiej rano; tabletki można dzielić na połowy. Nadciśnienie tętnicze. Dorośli. W łagodnej lub umiarkowanej postaci 47,5 mg/d; w razie konieczności dawkę zwiększyć do 95-190 mg/d lub dołączyć inny lek obniżający ciśnienie tętnicze. Dzieci po 6. rż. Początkowo 0,48 mg/kg mc./d, w przypadku braku odpowiedzi dawkę można zwiększyć do 0,95 mg/kg mc./d (maks. 47,5 mg/d), a następnie w razie konieczności do dawki maks. 1,9 mg/kg mc./d; brak badań dotyczących stosowania dawek >190 mg/d. Dławica piersiowa. Dorośli. 95-190 mg/d; w razie konieczności można dołączyć inne leki stosowane w leczeniu choroby wieńcowej. Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy. Dorośli. 95-190 mg/d. Profilaktyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i wtórna profilaktyka zawału serca. Dorośli. 190 mg/d. Kołatania serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami pracy serca. Dorośli. 95 mg/d; w razie konieczności dawkę zwiększyć do 190 mg/d. Profilaktyka migreny. Dorośli. 95-190 mg/d. Stabilna objawowa niewydolność serca. Dorośli. U chorych z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA początkowo 11,88 mg/d w 1. tyg. leczenia; w 2. tyg. dawkę można zwiększyć do 23,75 mg/d, natomiast w przypadku niewydolności serca klasy II wg NYHA początkowo 23,75 mg/d przez 2 tyg., następnie zaleca się podwojenie dawki. W dalszym leczeniu dawkę zwiększa się co 2. tydz. do 190 mg/d lub do maks. dawki tolerowanej przez chorego. W długotrwałym leczeniu dawka docelowa wynosi 190 mg/d.Uwagi
U niektórych chorych działania niepożądane, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub zaburzenia widzenia mogą uniemożliwiać kierowanie pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

Teofilina (theophylline)
antiasthmaticum, bronchodilatans

Działanie:
Naturalna pochodna metyloksantyny, obecnie otrzymywana syntetycznie. Nie wyjaśniono jej mechanizmu działania, prawdopodobnie działa przez hamowanie fosfodiesterazy (enzymu rozkładającego wewnątrzkomórkowy cAMP) i blokowanie receptorów adenozynowych. Rozważa się inne mechanizmy działania: wpływ na wewnątrzkomórkowe przesunięcia jonów wapnia, działanie antagonistyczne w stosunku do prostaglandyn, pobudzanie endogennego uwalniania amin katecholowych, hamowanie syntezy komórkowego cGMP i synergizm z β-adrenomimetykami. Pobudza ośrodek oddechowy i naczynioruchowy rdzenia przedłużonego; rozkurcza mięśnie gładkie oskrzeli, a także naczyń krwionośnych (rozszerza naczynia tętnicze mózgu, serca, nerek, płuc i skóry oraz naczynia żylne); zwiększa przepływ nerkowy, działając słabo moczopędnie; nieznacznie obniża ciśnienie tętnicze; w dużych dawkach działa dodatnio ino- i chronotropowo na serce; wzmaga kurczliwość przepony, przez co ułatwia oddychanie chorym na POChP. Teofilina słabo rozpuszcza się w wodzie, w 90-100% wchłania się z przewodu pokarmowego, tmax wynosi 1-3 h (preparaty o przedłużonym uwalnianiu 3-6 h). Wchłanianie po podaniu doodbytniczym jest powolne i może być zróżnicowane. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi u dorosłych i dzieci ok. 56%, a u wcześniaków 36%. Metabolizm zachodzi w wątrobie (demetylacja, utlenianie). t1/2 leku w surowicy wynosi średnio 7,7 h u niepalących osób dorosłych i 3,7 h u dzieci, charakteryzuje się jednak znaczną zmiennością osobniczą (odpowiednio 3-15 h i 1-9 h); t1/2 jest znacznie wydłużony u noworodków i niemowląt do 1. rż. U palących

tytoń lub marihuanę eliminacja leku jest przyspieszona (t1/2 wynosi 4-5 h u osób palących 1-2 paczki papierosów/d i wraca do normy po 6-24 mies. po zaprzestaniu palenia). Wydalanie następuje głównie z moczem w postaci metabolitów. Stężenie terapeutyczne we krwi wynosi zwykle 10-20 µg/ml, jednak występuje duża zmienność osobnicza.Wskazania
Stany przebiegające ze zwężeniem dróg oddechowych (astma, POChP, stany zapalne oskrzeli z odczynem spastycznym i inne).Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, świeży zawał serca, zaburzenia rytmu serca o charakterze tachyarytmii (w przeszłości lub obecnie), niestabilna dławica piersiowa, ciężkie nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu, nadczynność tarczycy, padaczka, czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, porfiria, ciężka niewydolność nerek lub wątroby. Nie stosować u dzieci do 3. rż. (postaci o przedłużonym działaniu do 5.-6. rż.), pozajelitowo - do 6. mż. Szczegółowe informacje dotyczące przeciwwskazań i środków ostrożności - patrz: zarejestrowane materiały producenta.Interakcje
Działania niepożądane nasilają się w czasie stosowania β-adrenomimetyków, efedryny i innych pochodnych metyloksantyny. Inhibitory enzymów mikrosomalnych wątroby (antybiotyki makrolidowe, doustne środki antykoncepcyjne, fluwoksamina, β-sympatykolityki, cymetydyna, enoksacyna, cyprofloksacyna) zwiększają stężenie teofiliny we krwi. Induktory enzymów mikrosomalnych (barbiturany, ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina) zmniejszają stężenie teofiliny we krwi. Teofilina wzmaga działanie sympatykomimetyków, furosemidu, glikozydów naparstnicy i rezerpiny, a osłabia działanie węglanu litu (zwiększone wydalanie przez nerki). Wykazuje antagonizm z β-sympatykolitykami. Eliminacja leku następuje szybciej u chorych leczonych długotrwale kortykosteroidami.Działanie niepożądane
Podrażnienie błony śluzowej żołądka (bóle w nadbrzuszu, nudności, wymioty), biegunka, bóle głowy, bezsenność, niedociśnienie, skurcze dodatkowe, częstoskurcz (kołatanie serca), pobudzenie, drżenie kończyn, osutka. W razie przedawkowania (stężenie leku w osoczu powyżej 20-25 µg/ml): silne podniecenie, drgawki, hipertermia, niedociśnienie, komorowe zaburzenia rytmu serca, ciężkie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (w tym krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego). U dzieci drgawki mogą wystąpić jako pierwsze działanie niepożądane.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Lek przenika do pokarmu kobiecego; nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Podstawą obliczenia dawki powinna być należna masa ciała (wzrost w cm minus 100, minus 10%), ponieważ teofilina nie ulega dystrybucji do tkanki tłuszczowej. P.o. preparaty o przedłużonym działaniu najczęściej stosuje się następująco: u dzieci 3.-9. rż. do 24 mg/kg mc./d w 2 daw. podz., 9.-12. rż. do 20 mg/kg mc./d, 12.-16. rż. 18 mg/kg mc./d, dorośli 8-12 mg/kg mc./d, najczęściej co 12 h (w razie braku efektu dawkę można zwiększyć do 15 mg/kg mc./d i podawać w 3 daw. podz.). Niektóre preparaty można podawać 1 ×/d. I.v. w ostrych i ciężkich skurczach oskrzeli początkowo; dawkowanie indywidualne, początkowo zwykle 5 mg/kg mc./h, następnie w zależności wieku i efektów leczenia, zwykle 0,25-1 mg/kg mc./h. U chorych na zapalenie płuc, choroby serca, wątroby lub nerek, osób w podeszłym wieku, niedotlenionych, z przewlekłym sercem płucnym lub zakażeniem wirusowym należy zmniejszyć dawkę w związku z wydłużeniem czasu metabolizmu leku. Wskazane może być monitorowanie stężenia leku we krwi; jest to szczególnie ważne u osób starszych, w przypadku chorób towarzyszących, stosowania innych leków (możliwość interakcji) lub dużych dawek.Uwagi
Nie dzielić i nie rozgryzać tabletek i kapsułek, popijać małą ilością wody. Tabletki z zaznaczonym rowkiem w razie potrzeby dzielić dokładnie wzdłuż linii podziału. U niektórych osób teofilina może pogarszać sprawność psychofizyczną. Poszczególne preparaty mogą różnić się właściwościami farmakokinetycznymi.

Salbutamol (salbutamol, albuterol)
antiasthmaticum, β-sympathicomimeticum, bronchodilatans, tocolyticum

Działanie:
Wybiórczy agonista receptorów adrenergicznych b2 (także na powierzchni mastocytów dróg oddechowych), wykazujący słabe powinowactwo do receptorów b1. Pobudzenie receptorów b2 powoduje aktywację cyklazy adenylowej, enzymu katalizującego syntezę cAMP. Efekt biologiczny cAMP w komórkach docelowych obejmuje rozszerzenie oskrzeli, zmniejszenie napięcia i zahamowanie czynności skurczowej macicy, hamowanie degranulacji mastocytów i zapobieganie miejscowemu działaniu substancji biologicznie czynnych zawartych w ziarnistościach mastocytów. Zwiększa oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych, wpływając w ten sposób hamująco na stan zapalny w astmie. W postaci wziewnej wykazuje porównywalne lub silniejsze działanie rozszerzające na mięśnie gładkie oskrzeli i mniej nasilone działania niepożądane niż w postaci doustnej. Podany w inhalacji zaczyna działać po ok. 5 min, szczyt aktywności leku oceniany spirometrycznie ma miejsce po 60-90 min; lek działa do 3-4 h, u niektórych chorych do 6 h. Podany i.v. - szczyt aktywności osiąga po 15 min, czas trwania 4-6 h, t1/2 wynosi 2-3 h. Podany p.o. dobrze się wchłania z

przewodu pokarmowego, wykazuje początek działania po ok. 1/2 h i osiąga maks. stężenie we krwi po 2-3 h. Działa do 12 h, t1/2 leku we krwi wynosi 6-8 h. W ciągu 24 h po podaniu leku 72% jego dawki jest wydalane z moczem (28% w postaci niezmienionej i 44% jako jego metabolity, głównie siarczan). Znamienną poprawę wartości spirometrycznych (FEV1) obserwuje się u 60% chorych na astmę oskrzelową 4 h oraz u 40% 6 h po podaniu p.o. Czas działania tabletek o przedłużonym działaniu wynosi 12 h, ze szczytem aktywności po 5 h.Wskazania
Objawowe leczenie chorób przebiegających z odwracalną obturacją dróg oddechowych, np. astmy lub POChP. Zapobieganie napadom astmy wywołanym przez wysiłek fizyczny lub alergeny. Stosowany również przed badaniami inwazyjnymi (bronchoskopią lub bronchografią) oraz przed zabiegami na klatce piersiowej i po nich w celu zapobieżenia skurczowi oskrzeli (wskazania niezarejestrowane w Polsce).Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zawał serca. Ostrożnie stosować w przypadku: nadczynności tarczycy, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, zaburzeń rytmu serca, nadciśnienia tętniczego, tętniaka, zmniejszonej tolerancji glukozy, niewyrównanej cukrzycy, guza chromochłonnego, tacharytmii, kardiomiopatii przerostowej ze zwężoną drogą odpływu, padaczki, pacjentów jednocześnie leczonych glikozydami naparstnicy, pochodnymi ksantyny, steroidami, lekami moczopędnymi. Nie należy stosować w poronieniu zagrażającym i zapobieganiu przedwczesnemu porodowi. W przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli po podaniu leku należy przerwać leczenie. U pacjentów zagrożonych hipokaliemią (szczególnie z ciężką astmą) należy kontrolować stężenie potasu. Zwiększone zużycie leku świadczy o pogorszeniu kontroli astmy, należy ocenić stan pacjenta i rozważyć zwiększenie dawki stosowanych leków przeciwzapalnych.Pacjenci ze współistniejącą ciężką chorobą serca powinni natychmiast zgłaszać wystąpienie duszności i bólu w klatce piersiowej, objawy te mogą wskazywać na zaostrzenie choroby serca. W związku z ryzykiem wystąpienia ostrego napadu jaskry podczas stosowania preparatu w nebulizacji należy zachować szczególną ostrożność i chronić oczy przed kontaktem z lekami. Tabletek nie stosować u osób z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.Interakcje
Działanie leku i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nasilają się w razie podawania razem z innymi sympatykomimetykami i pochodnymi metyloksantyny, lekami przeciwcukrzycowymi. Nie należy stosować leku razem z niewybiórczymi β-adrenolitykami. Zachować ostrożność w przypadku podawania równolegle z inhibitorami MAO i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (leki te nasilają niepożądane działania na układ krążenia) oraz preparatami zmniejszającymi stężenie potasu we krwi. Należy przerwać stosowanie salbutamolu co najmniej 6 h przed znieczuleniem środkami halogenowymi.Działanie niepożądane
Często: niepokój, lekkie drżenie, zawroty głowy, nudności, zaburzenia smaku, nadmierne pocenie, ból głowy, reakcje w miejscu podania, (podrażnienie jamy ustnej i gardła, uczucie pieczenia w przełyku). Rzadko: tachykardia, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe), kołatania serca, dławica piersiowa, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia krwi, hipokaliemia, hiperglikemia, zwiększenie wydzielania insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i ciał związków ketonowych, nadmierna aktywność, rozszerzenie naczyń obwodowych, kaszel, paradoksalny skurcz oskrzeli, skurcze mięśni, Zwiększone stężenie mleczanu w surowicy, rzadko prowadzący do kwasicy mleczanowej,suchość w jamie ustnej, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, Bardzo rzadko: małopłytkowość, reakcje nadwrażliwości, nadpobudliwość, zaburzenia snu, omamy, niedokrwienie mięśnia sercowego, zapaść, świąd, wysypka, rumień, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie nerek, bezsenność. U kobiet ciężarnych lek może wpływać na czas trwania ciąży i wydłużenie czasu porodu (hamuje skurcze macicy).Ciąża i laktacja
Kategoria C. W ciąży stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności, kiedy korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu. Nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Aerozol: w celu przerwania nagłego skurczu oskrzeli 1-2 wdechy leku (0,1-0,2 mg), następną dawkę można podać po 4 h. W cięższych stanach w leczeniu podtrzymującym 3-4 ×/d po 2 wdechy (3-4 razy 0,2 mg), najczęściej przez „spejser". U dzieci: 1 wdech (0,1 mg) w razie duszności, w leczeniu podtrzymującym 3-4 ×/d po 1 wdechu (0,1 mg co 6 lub 8 h). W leczeniu przewlekłym 2-4 ×/d 1 wdech 0,1 mg. W celu zapobiegania astmie wysiłkowej u dorosłych 2 inhalacje 0,1 mg przed wysiłkiem, u dzieci 1-2 inhalacje. U dzieci do 6. rż. można stosować aerozol bezfreonowy z komory inhalacyjnej Babyhaler. Proszek do inhalacji. Dorośli. W przerywaniu nagłego skurczu oskrzeli, w nawracających objawach duszności 0,1-0,4 mg. W leczeniu podtrzymującym i zapobiegawczym 3-4 ×/d 0,4 mg. W zapobieganiu astmie wysiłkowej - 0,2 mg przed wysiłkiem. Dzieci. W przerywaniu nagłego skurczu oskrzeli, w astmie wysiłkowej 0,2 mg. W leczeniu podtrzymującym i zapobiegawczym 3-4 ×/d 0,2 mg. Płyn do inhalacji z nebulizatora 0,1% lub 0,2%. Dorośli i dzieci po 18. mż. 2,5 mg 4 ×/d. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 5 mg. Czas inhalacji wynosi 10 min. W leczeniu stanu astmatycznego i ostrych stanów skurczowych oskrzeli w warunkach szpitalnych można stosować dawki do 40 mg. I.v. w stanie astmatycznym po jednorazowym wstrzyknięciu 0,25-0,5 mg w ciągu 5 min, można

powtarzać dawkę co 4-6 h lub podłączyć wlew kroplowy z szybkością 5-20 µg/min. Przed podaniem i.v. konieczne jest rozcieńczenie leku w 5-10% roztw. glukozy. I.m. lub s.c. można zastosować dawkę 0,25-0,5 mg i powtarzać ją co 4-6 h. P.o. wyjątkowo u chorych na astmę, POChP, z rozedmą - stosowanie niezalecane; dorośli i dzieci po 14. rż. 2-4 mg 3-4 ×/d. Jednorazową dawkę można zwiększyć do 8 mg, dawka maks. 32 mg/d. Chorzy wykazujący dużą wrażliwość na wystąpienie niepożądanego działania leku powinni początkowo stosować dawkę 2 mg, następnie przyjmować 4 mg co 12 h. Dzieci: 2.-6. rż. zwykle 1-2 mg 3-4 ×/d (dawka maks. 12 mg/d), 6.-14. rż. 2 mg 3-4 ×/d (dawka maks. 24 mg).

Adenozyna (adenosine)
antiarrhythmicum

Działanie:
Naturalny endogenny nukleozyd purynowy występujący we wszystkich komórkach organizmu, wykazujący działanie przeciwarytmiczne. Otwiera kanał potasowy, powodując hiperpolaryzację błony komórkowej, uniemożliwiając w ten sposób osiągnięcie potencjału błonowego, powodujące otwarcie wolnego kanału wapniowego, jest więc pośrednim antagonistą wapnia. W efekcie zwalnia przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym (AV) oraz hamuje czynność węzła zatokowego. Czasowo blokując przewodzenie w węźle AV, przerywa nawrotny częstoskurcz węzłowy i częstoskurcz przedsionkowo-komorowy. Lek nie wpływa na migotanie i trzepotanie przedsionków. Nie przywraca rytmu zatokowego w niemiarowościach komorowych. Poprzez spowolnienie przewodzenia w węźle AV ułatwia ocenę aktywności elektrycznej przedsionków w EKG i różnicowanie częstoskurczów nadkomorowych. W większych dawkach zmniejsza opór obwodowy i może spowodować niedociśnienie. Może wywołać skurcz oskrzeli. Adenozyna podana i.v. jest natychmiast wychwytywana przez erytrocyty i komórki śródbłonka naczyń, a następnie metabolizowana (deaminacja, fosforylacja) do nukleotydów adenylowych. Wątroba i nerki nie uczestniczą w jej degradacji. t1/2 wynosi 10-20 s. Początek działania występuje natychmiast po podaniu, a efekt szczytowy pojawia się po 20-30 s.Wskazania
Lek pierwszego rzutu do szybkiego przerwania nawrotnej tachyarytmii, w której uczestniczy węzeł przedsionkowo-komorowy, tzn. częstoskurczu węzłowego nawrotnego i częstoskurczu nawrotnego przedsionkowo-komorowego. Diagnostyka: różnicowanie tachyarytmii nadkomorowych z zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego od częstoskurczu komorowego, ustalenie miejsca powstania bloku AV, wykrycie dodatkowej drogi przewodzenia. Lek stosowany również w ostrej porfirii przerywanej.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na adenozynę, blok AV II lub III stopnia (z wyjątkiem osób z wszczepionym rozrusznikiem), niewydolność węzła zatokowego (z wyjątkiem osób z wszczepionym rozrusznikiem), astma oskrzelowa. Ostrożnie u osób z: POChP, wydłużonym odstępem QT (możliwość wystąpienia torsade de pointes), trzepotaniem lub migotaniem przedsionków z dodatkową drogą przewodzenia (może dojść do nasilenia przewodzenia tą drogą), z niedociśnieniem tętniczym oraz ciężką niewydolnością serca. Stosować ostrożnie u osób otrzymujących digoksynę lub digoksynę z werapamilem albo dipirydamol.Interakcje
Pochodne metyloksantyny (np. aminofilina, teofilina, kofeina) są inhibitorami konkurencyjnymi adenozyny, która w ich obecności może być nieskuteczna (należy zwiększyć dawkę). Dipirydamol jest inhibitorem wychwytu adenozyny (hamuje transport wewnątrzkomórkowy) i może nasilić jej działanie nawet 4-krotnie; nie zaleca się równoległego stosowania, a jeżeli jest to konieczne, należy zmniejszyć dawkę adenozyny. Karbamazepina zwiększa ryzyko wystąpienia bloku po podaniu adenozyny. Nikotyna prawdopodobnie nasila działanie adenozyny. Inne leki działające na serce i układ krążenia (β-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE, chinidyna, atropina) mogą być stosowane łącznie z adenozyną. Może nasilać działanie leków upośledzających przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, ostrożnie stosować u chorych leczonych glikozydami naparstnicy - opisywano przypadki wystąpienia migotania komór.Działanie niepożądane
Bardzo często: zaczerwienienie twarzy, bradykardia, asystolia, zahamowanie zatokowe, blok przedsionkowo-komorowy, dodatkowe skurcze przedsionkowe, uczucie nieregularnego bicia serca, zaburzenia pobudliwości komór, duszność. Często: ucisk w klatce piersiowej, nudności, bóle i zawroty głowy, lęk, uczucie pieczenia. Niezbyt często: poty, kołatanie serca, ból głowy, uczucie ucisku w głowie, uczucie ciężkości ramion, ból kończyn, szyi i pleców, zaburzenia widzenia, metaliczny smak w ustach, hiperwentylacja, częstoskurcz zatokowy. Bardzo rzadko występuje przemijające, szybko i samoistnie ustępujące zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciężka bradykardia niereagująca na atropinę, migotanie przedsionków, torsade de pointes, migotanie komór, skurcz oskrzeli, uczucie dyskomfortu, reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W czasie przechodzenia do rytmu zatokowego mogą się pojawić różnego typu zaburzenia rytmu. Opisano wystąpienie nasilonej bradykardii, bloku AV I-III stopnia, asystolii. Bradykardia może wywołać zaburzenia pobudliwości komór prowadzące do torsade de pointes. U chorych na astmę lub POChP może wystąpić skurcz oskrzeli. Działania niepożądane są

zazwyczaj bardzo krótkotrwałe i niezbyt nasilone, co wiąże się z wyjątkowo krótkim t1/2 leku. Objawy przedawkowania: nie odnotowano ich, gdyż lek jest natychmiast eliminowany z organizmu; antagonistami adenozyny są pochodne metyloksantyny (aminofilina lub teofilina).Ciąża i laktacja
Kategoria C. Lek stosować w ciąży i okresie karmienia piersią wyłącznie w razie zdecydowanej konieczności.Dawkowanie
Lek podaje się w szybkim wstrzyknięciu i.v. (bolus) trwającym 1-2 s, najlepiej do żyły centralnej lub cewnika żylnego, który następnie należy natychmiast przepłukać 20 ml 0,9% roztw. NaCl. Dorośli. Pierwsza dawka wynosi 3 mg, jeżeli w ciągu 1-2 min nie ma efektu, podać drugą dawkę 6 mg; jeżeli nadal nie ma efektu, po 1-2 min można podać trzecią dawkę - 12 mg. Nie zaleca się stosowania dalszych dawek ani dawek >12 mg. Wskazane jest ułożenie chorego z uniesionymi kończynami. U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. W diagnostyce i.v. wg powyższego schematu do chwili uzyskania wystarczających danych diagnostycznych. Dzieci. Ograniczone dane kliniczne wskazują na skuteczność dawek 0,0375-0,25 mg/kg mc.Uwagi
Ze względu na możliwość wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu wymagany jest intensywny nadzór kardiologiczny. Jeżeli po podaniu pierwszej dawki wystąpi blok AV, należy przerwać stosowanie. Fosforan adenozyny nie ma zastosowania przeciwarytmicznego, podaje się go w niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych.

Amlodypina (amlodipine)
antihypertensivum, vasodilatans coronaria, vasodilatans peripherica

Działanie:
Lek blokujący kanały wapniowe III generacji, pochodna dihydropirydyny o przedłużonym działaniu. Hamuje napływ jonów wapniowych do komórek mięśni gładkich naczyń i w mniejszym stopniu do komórek m. sercowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego wynika z bezpośredniego zmniejszenia napięcia mięśni gładkich naczyń. Pojedyncza dawka dzienna obniża ciśnienie tętnicze zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej, utrzymujące się przez 24 h. Nie powoduje ostrego niedociśnienia (opóźniony początek działania leku) ani niedociśnienia ortostatycznego. Działanie w dławicy piersiowej jest wynikiem: rozszerzenia tętniczek obwodowych ze zmniejszeniem oporu obwodowego i obciążenia następczego (afterload), ze zmniejszeniem zapotrzebowania m. sercowego na tlen i mniejszym zużyciem energii; rozszerzenia tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w prawidłowym mięśniu, jak i w obszarze niedokrwienia, co poprawia utlenowanie m. sercowego, w tym również u chorych na dławicę Prinzmetala. W rezultacie wydłuża łączny czas do pojawienia się bólu dławicowego podczas wysiłku, zmniejsza częstość napadów dławicowych i zużycie nitrogliceryny. Nie wykazano wpływu na czynność węzła zatokowego ani na przewodnictwo w obrębie złącza przedsionkowo-komorowego. Amlodypina dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając stężenie maks. po 6-12 h. Dostępność biologiczna wynosi 64-80% i nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu. t1/2 w końcowej fazie eliminacji wynosi 35-50 h, dlatego możliwe jest stosowanie leku 1 ×/d. Stan stacjonarny stężenia terapeutycznego występuje po 7-8 dniach codziennego podawania leku. Z białkami osocza wiąże się w 97,5%. Metabolizowana w znacznym stopniu w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Wydalana jest z moczem w 60% w postaci nieczynnych metabolitów, w 10% w postaci niezmienionej. Niewydolność nerek nie wpływa istotnie na farmakokinetykę leku. Amlodypina nie jest usuwana podczas dializy. U chorych w podeszłym wieku jest dobrze tolerowana, jednak jej klirens, podobnie jak u chorych z uszkodzeniem wątroby, jest mniejszy.Wskazania
Nadciśnienie tętnicze u dorosłych (monoterapia lub leczenie skojarzone z diuretykami, β-adrenolitykami, inhibitorami ACE) oraz nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży 6.-17. rż. Stabilna dławica piersiowa (monoterapia lub leczenie skojarzone z β-adrenolitykami, inhibitorami ACE, azotanami długo działającymi). Dławica naczynioskurczowa (dławica Prinzmetala) w monoterapii lub skojarzeniu z blokerem kanału wapniowego z innej grupy lub z azotanami długo działającymi.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub inne leki z grupy dihydropirydyny, ciężkie niedociśnienie tętnicze, wstrząs (w tym wstrząs kardiogenny), zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (istotna klinicznie stenoza aortalna), niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po świeżym zawale serca. Stosować ostrożnie u osób z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność u osób z upośledzoną czynnością wątroby, zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również w trakcie zwiększania dawki; stosowanie rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. U osób w podeszłym wieku dawki zwiększać ostrożnie. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u chorych ze świeżym zawałem oraz w ciągu 1 mies. po zawale. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u chorych z przełomem

nadciśnieniowym. Przed odstawieniem leku zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny dzieci.Interakcje
Amlodypina może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (leków moczopędnych z grupy tiazydów, α-adrenolityków, β-adrenolityków, inhibitorów ACE), jednak zwykle może być bezpiecznie stosowana w skojarzeniu z tymi lekami. Lek można również stosować w skojarzeniu z azotanami o przedłużonym działaniu oraz nitrogliceryną podawaną s.l. (zachować ostrożność), digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sildenafilem, lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, NLPZ, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi, cymetydyną. Stosowanie amlodypiny w skojarzeniu z β-adrenolitykami u chorych z grupy dużego ryzyka może prowadzić do niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego, zawału serca; ponadto β-adrenolityk może zmniejszać odpowiedź układu współczulnego w przypadku nadmiernej reakcji hemodynamicznej. Stosowanie amlodypiny z baklofenem może powodować nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego; należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz czynność nerek i w razie potrzeby odpowiednio modyfikować dawkę amlodypiny. Kortykosteroidy, tetrakozaktyd i amifostyna mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny. Amlodypina i sildenafil stosowane równolegle wywierają niezależny wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego. Cymetydyna nie wpływa na farmakokinetykę amlodypiny. Amlodypina nie wpływa na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny i cyklosporyny. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne i leki znieczulające mogą nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny. Należy unikać równoległego stosowania amlodypiny i dantrolenu. Równoczesne stosowanie sympatykomimetyków może osłabiać działanie hipotensyjne amlodypiny. Amlodypina nie wpływa na farmakokinetykę etanolu. Nie wpływa na wiązanie z białkami osocza digoksyny, fenytoiny, warfaryny, indometacyny. Diltiazem zwiększa stężenie osoczowe amlodypiny o 50% (prawdopodobnie przez wpływ na izoenzym CYP3A4) i nasila jej działanie. Zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, rytonawir), które mogą istotnie zwiększać stężenie amlodypiny w osoczu. Nie wykazano istotnego wpływu soku grejpfrutowego na farmakokinetykę amlodypiny, jednak nie jest wskazane ich jednoczesne podawanie. Nie ma danych na temat substancji działających indukująco na CYP3A4 (m.in. ryfampicyna, ziele dziurawca, karbamzepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon); mogą one zmniejszać stężenie osoczowe amlodypiny, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich równoległego stosowania. Zastosowanie węgla aktywowanego do 2 h po podaniu amlodypiny zmniejsza jej wchłanianie. Równocześnie podane środki zobojętniające sok żołądkowy zawierające glin i magnez nie wpływały znacząco na farmakokinetykę amlodypiny.Działanie niepożądane
Często bóle głowy (zwłaszcza na początku leczenia), obrzęki (w tym obrzęk kostek), uczucie zmęczenia, senność, nudności, bóle brzucha, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca, kołatanie serca, zawroty głowy.; Niezbyt często: bezsenność, zaburzenia nastroju (w tym lęk), depresja, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, przeczulica, parestezje, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szumy uszne, niedociśnienie tętnicze, duszność, nieżyt błony śluzowej nosa, wymioty, niestrawność, zaburzenia czynności jelit (w tym biegunka i zaparcie), suchość błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, plamica, przebarwienie skóry, zwiększona potliwość, świąd, wysypka, osutka, ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców, zaburzenia oddawania moczu, częstomocz, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, astenia, złe samopoczucie, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała. Rzadko dezorientacja. Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa i Johnsona, pokrzywka, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło), hiperglikemia, wzmożone napięcie mięśni, neuropatia obwodowa, zawał serca, zaburzenia rytmu serca (w tym rzadkoskurcz, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków), zapalenie naczyń, kaszel, zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł, zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego. Brak dobrze udokumentowanych doświadczeń w postępowaniu w zatruciach amlodypiną. Ponieważ lek wchłania się wolno, w wybranych przypadkach korzystne może być płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego. Masywne zatrucie może powodować znaczny i długotrwały spadek ciśnienia tętniczego z odruchową tachykardią, wymagający aktywnego podtrzymania czynności układu sercowo-naczyniowego, z kontrolą objętości wewnątrznaczyniowej i diurezy. Wskazane może być wówczas podawanie leków wazokonstrykcyjnych (jeśli nie ma przeciwwskazań) oraz podanie i.v. glukonianiu wapnia. Dializa nie jest skuteczna.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży. Nie stosować w ciąży, chyba że korzyść z leczenia wyraźnie przeważa nad potencjalnym ryzykiem. Nie wiadomo, czy lek przenika do pokarmu kobiecego. Decyzję dotyczącą stosowania amlodypiny i karmienia piersią należy podjąć po rozważeniu korzyści i ryzyka.Dawkowanie
P.o., niezależnie od posiłków. Dorośli początkowo zwykle 5 mg 1 ×/d; w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do maks. 10 mg 1 ×/d. Stosować ostrożnie u osób z zaburzeniami czynności wątroby; leczenie rozpoczynać od

możliwie najmniejszej dawki. U osób w podeszłym wieku modyfikacja dawkowania nie jest na ogół konieczna, ale należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób z upośledzoną czynnością nerek. U dzieci i młodzieży 6.-17. rż. z nadciśnieniem tętniczym początkowo 2,5 mg ×/d, w razie potrzeby po 4 tyg. dawkę można zwiększyć do 5 mg/d.

Sulfonian polistyrenu (polystyrene sulfonate)
antidotum

Działanie:
Żywicowy, polimerowy wymiennik kationowy, którego sole sodowa, potasowa, wapniowa i glinowa znajdują zastosowanie kliniczne. W trakcie przechodzenia soli sulfonianu polistyrenu przez przewód pokarmowy dochodzi do odłączania jonów wapniowych (lub sodowych) i zastępowania ich przez znajdujące się w świetle jelit jony potasowe. Efekt ten występuje w przypadku podawania zarówno p.o., jak i p.r. sulfonianu polistyrenu i jest najsilniejszy w świetle jelita grubego, gdzie stężenie jonów potasu jest największe. Lek nie wchłania się z przewodu pokarmowego.Wskazania
Zwiększone stężenie jonów potasu w surowicy, występujące w bezmoczu lub w ciężkim skąpomoczu u pacjentów wymagających dializy lub dializowanych (stosuje się u nich przede wszystkim sól wapniową).Przeciwwskazania
Stężenie jonów potasu w surowicy <5 mmol/l, nadwrażliwość na preparat, niedrożność jelit. Nie stosować p.o. u noworodków, zwłaszcza u noworodków z atonią jelit. Soli wapniowych nie stosuje się w przypadku zwiększonego stężenia wapnia w osoczu. Ostrożnie u chorych leczonych glikozydami naparstnicy. Szczególną ostrożność zachować, podając lek chorym z ciężką niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym lub obrzękami, którzy są szczególnie wrażliwi na zwiększone stężenie sodu w osoczu. Podczas leczenia należy kontrolować stężenie elektrolitów, a przede wszystkim stężenie jonów potasu, wapnia, magnezu i sodu. W przypadku wystąpienia zaparcia należy przerwać stosowanie leku do czasu pojawienia się prawidłowej perystaltyki. Leku nie należy wdychać.Interakcje
Jednoczesne stosowanie doustnych preparatów sulfonianu polistyrenu oraz leków zobojętniających sok żołądkowy może powodować zasadowicę metaboliczną i zmniejszać skuteczność sulfonianu polistyrenu. Równoległe stosowanie soli sodowej sulfonianu polistyrenu i wodorotlenku glinu może spowodować niedrożność jelit. Lek może zmniejszać wchłanianie litu i tyroksyny. Nie podawać ze świeżymi sokami owocowymi. Należy się liczyć z zaostrzeniem działań niepożądanych glikozydów naparstnicy pod wpływem hipokaliemii wywołanej stosowaniem sulfonianu polistyrenu. Nie zaleca się dodawania sorbitolu do wlewki z żywicą ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia martwicy okrężnicy.Działanie niepożądane
Zmniejszenie łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia lub biegunka, hipokaliemia, bardzo rzadko niedrożność jelit, sporadycznie owrzodzenie przewodu pokarmowego, perforacja jelit. U dzieci po podaniu p.r. mogą wystąpić kamienie kałowe. Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej organizmu: w przypadku soli sodowej zmniejszenie stężenia jonów potasu, wapnia, magnezu i zwiększenie stężenia jonów sodu, w przypadku soli wapniowej zmniejszenie stężenia jonów potasu i magnezu oraz zwiększenie stężenia jonów wapnia. Doustne preparaty sulfonianu polistyrenu mogą u osób w podeszłym wieku wywoływać znaczne zaparcia i zaleganie mas kałowych. W przypadku aspiracji może wystąpić ostre zapalenie oskrzeli i odoskrzelowe zapalenie płuc. W przypadku przedawkowania może wystąpić hipokaliemia. Należy usunąć żywicę z przewodu pokarmowego, stosując środki przeczyszczające niezawierające magnezu lub wlewy, a następnie zastosować odpowiednie środki w celu normalizacji stężenia jonów potasowych i wapniowych u surowicy.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Ze względu na brak odpowiednich badań u kobiet w ciąży stosować wyłącznie w razie zdecydowanej konieczności. Brak danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania leku podczas karmienia piersią.Dawkowanie
Dorośli. P.o. zwykle 15 g 3-4 ×/d; p.r. 30 g w 150 ml wody lub 10% roztw. glukozy 1×/d. W początkowym okresie leczenia można w razie potrzeby podawać p.o. i p.r. Dzieci. Początkowo 1 g/kg mc./d p.o.; po opanowaniu ostrej fazy niewydolności nerek: 0,5 g/kg mc./d p.o.; w razie potrzeby lek można podawać doodbytniczo. Noworodki. Wyłącznie p.r. 0,5-1 g/kg mc./d. Zawiesinę należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Kaptopryl (captopril)
antihypertensivum, cardiacum, inhibitor ACE

Działanie:
Lek hipotensyjny z grupy inhibitorów ACE. Hamuje powstawanie angiotensyny II, przez co ogranicza jej bezpośrednie działanie kurczące mięśnie gładkie tętniczek, zmniejsza opór obwodowy i zwiększa pojemność

minutową serca, nie powodując odruchowej tachykardii, zmniejsza obciążenie wstępne i następcze serca. Poprawia funkcję skurczową i rozkurczową komór serca, powoduje regresję zmian strukturalnych serca i naczyń (zjawisko remodelingu), w zastoinowej niewydolności serca zmniejsza objawy kliniczne, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, zwiększa tolerancję wysiłku. Przypuszcza się, że obecność grupy sulfhydrylowej w cząsteczce leku jest odpowiedzialna za jego aktywność antyoksydacyjną i zmniejszanie efektu tachyfilaksji na azotany stosowane równolegle z kaptoprylem. Przez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II a sekrecją reniny zwiększa aktywność reninową osocza, zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Zwiększa przepływ nerkowy bez wpływu na przesączanie kłębuszkowe, działa rozszerzająco na naczynia, zwłaszcza na tętniczki odprowadzające, zmniejsza hiperfiltrację kłębuszkową, przez co zwalnia postęp przewlekłej niewydolności nerek w nefropatii cukrzycowej i niecukrzycowej z towarzyszącym białkomoczem. Pośrednio działa rozszerzająco na naczynia przez zwiększanie stężenia bradykininy i syntezy prostacykliny w ścianie naczyń krwionośnych. Podany p.o. wchłania się szybko w ok. 75%, pokarm zmniejsza wchłanianą dawkę leku o ok. 30-40%; maks. stężenie lek osiąga w osoczu po 1 h. Kaptopryl łączy się z białkami osocza w ok. 20-30%. W ciągu doby przez nerki następuje eliminacja 95% wchłoniętej dawki leku, z czego 40-50% w postaci niezmienionej. Efektywny t1/2 wynosi 3 h. Szczyt działania hipotensyjnego występuje między 1-1,5 h po przyjęciu leku. Pełny efekt hipotensyjny osiąga się po kilku tygodniach stosowania.Wskazania
Monoterapia i leczenie skojarzone pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Do rozważenia u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym w przebiegu jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej. Zastoinowa niewydolność serca. Dysfunkcja lewej komory po zawale serca.Przeciwwskazania
Obustronne zwężenie tętnic nerkowych i zwężenie tętnicy nerkowej jedynej nerki, ciąża, nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, obrzęk naczynioruchowy stwierdzony w wywiadzie, w tym także po zastosowaniu innych inhibitorów ACE.Interakcje
Stosowanie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu we krwi może zwiększać ryzyko hiperkaliemii; lek może ograniczać utratę potasu powodowaną przez diuretyki tiazydowe; w przypadku konieczności leczenia skojarzonego stosować ostrożnie, kontrolując stężenie potasu. U pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem podaży sodu działanie leku może być bardziej wyrażone. Ze względu na możliwość wywołania hipotonii, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, przed włączeniem leku zaleca się odstawienie 2-3 dni wcześniej stosowanego diuretyku. Gdy nie jest to możliwe, przed planowanym skojarzeniem należy zmniejszyć dawkę stosowanego leku moczopędnego i początkową dawkę kaptoprylu. Równoległe stosowanie leków immunosupresyjnych, glikokortykosteroidów, allopurynolu może nasilać zmiany morfologii krwi. Równoczesne stosowanie z solami litu zwiększa ryzyko wystąpienia objawów zatrucia litem (wskazane monitorowanie jego stężenia w surowicy). W skojarzeniu z NLPZ może przyspieszać rozwój ostrej niewydolności nerek. NLPZ zmniejszają skuteczność hipotensyjną leku. W leczeniu cięższych postaci nadciśnienia tętniczego lek można z dobrym efektem stosować w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi, takimi jak antagoniści wapnia i β-adrenolityki, dużą skuteczność ma zwłaszcza skojarzenie z lekiem moczopędnym, który zwiększa aktywność układu renina-angiotensyna.Działanie niepożądane
Niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie, męczliwość, znużenie, bóle głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenia snu, szum w uszach, kurcze mięśniowe, skórne odczyny uczuleniowe i nadwrażliwość na światło, osutka, pokrzywka, rumień wielopostaciowy; obrzęk naczynioruchowy. Ze strony układu sercowo-naczyniowego: w razie znacznego obniżenia ciśnienia możliwość wystąpienia bólu dławicowego, zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz nadkomorowy, migotanie przedsionków, bradykardia); u chorych z grupy zwiększonego ryzyka - zawał serca lub udar mózgu. Ze strony przewodu pokarmowego: zaburzenia smaku, uczucie suchości w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej i języka, zaparcia, opisywano sporadyczne przypadki zaburzeń czynności wątroby (z zapaleniem wątroby i cholestazą), zapalenie trzustki. Ze strony układu oddechowego: suchy kaszel, skurcz oskrzeli, wyciek z nosa, nacieki w płucach, eozynofilowe zapalenie płuc. Ze strony układu moczowo-płciowego: pogorszenie czynności nerek, oliguria, impotencja. W przypadkach hipotonii, zmniejszeniu objętości wewnątrznaczyniowej i przy jednoczesnym stosowaniu leków nefrotoksycznych może dojść do rozwoju ostrej niewydolności nerek. Inne: dodatni wynik testu na obecność ANA, przyspieszenie OB, bóle i/lub zapalenie stawów i mięśni, gorączka, zapalenie naczyń, hiperkaliemia, eozynofilia, nadwrażliwość na światło; u osób leczonych inhibitorami ACE występowały również: neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość.Ciąża i laktacja
Kategoria D. Nie stosować w ciąży i okresie karmienia piersią. U kobiet w ciąży kaptopryl należy zastąpić lekiem z innej grupy. U kobiet planujących ciążę zaleca się zmianę sposobu leczenia.Dawkowanie
P.o., 1 h przed posiłkiem. Dorośli. W leczeniu przewlekłym dawkę dostosować indywidualnie. Nadciśnienie tętnicze. W leczeniu przewlekłym początkowo 12,5-25 mg 2 ×/d; w razie potrzeby dawkę można zwiększać co 2 tyg., nie przekraczając 150 mg/d w 3 daw. podz.; u chorych z klirensem kreatyniny 20-59 ml/min dawka początkowa wynosi 6,25 mg 2 ×/d, dawka podtrzymująca 25-50 mg/d, dawka maks. 75 mg/d; gdy klirens

kreatyniny < 20 ml/min, nie należy przekraczać dawki 25 mg/d; doraźne obniżanie ciśnienia (np. w przełomie nadciśnieniowym): 12,5-25 mg s.l., a następnie po uzyskaniu oczekiwanego efektu kontynuacja leczenia hipotensyjnego. Niewydolność serca: dawka początkowa 6,25-12,5 mg 2-3 ×/d pod ścisłą kontrolą kliniczną; w razie potrzeby dawkę stopniowo zwiększać do 25-50 mg 2-3 ×/d; nie zaleca się przekraczania dawki 150 mg/d. Dysfunkcja lewej komory po zawale serca. 3 dni po zawale dawka początkowa 6,25 mg, następnie 12,5 mg 3 ×/d, zwiększać stopniowo do 25-50 mg 3 ×/d. U dzieci stosować ostrożnie; noworodki: 0,01-0,1 mg/kg mc. 1-3 ×/d, dawka maks. 0,5 mg/kg mc. 4 ×/d; niemowlęta i dzieci: 0,3 mg/kg mc./d w 3 daw. podz., dawkę tę można stopniowo zwiększyć do 3 mg/kg mc./d.Uwagi
Przed leczeniem i 7 dni po jego rozpoczęciu należy kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi. Zwiększenie stężenia kreatyniny o 10-20% nie stanowi zazwyczaj wskazania do odstawienia leku. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy są poddawani hemodializie z zastosowaniem poliakrylonitrylowych błon dializacyjnych, zwiększa się ryzyko reakcji anafilaktoidalnych.

Amiodaron (amiodarone)
antiarrhythmicum

Działanie:
Lek przeciwarytmiczny zaliczany do klasy III wg podziału Vaughana Williamsa, chociaż wykazuje również właściwości leków przeciwarytmicznych z pozostałych grup, włącznie z niektórymi właściwościami leków z grupy I (stabilizacja błon komórkowych). Mechanizm działania amiodaronu jest związany głównie z hamowaniem kanałów potasowych. Wydłużeniu ulega 3 faza potencjału czynnościowego komórek przewodzących serca poprzez zmniejszenie wypływu jonów potasu z komórek; wydłużenie tej fazy nie zależy od częstotliwości rytmu serca. Lek powoduje wydłużenie czasu repolaryzacji, okresu refrakcji i czasu trwania potencjału czynnościowego we wszystkich włóknach m. sercowego, także w dodatkowych drogach przewodzenia. Amiodaron hamuje automatyzm węzła zatokowego, co prowadzi do powstania bradykardii niereagującej na podanie atropiny. W sposób niekompetycyjny blokuje receptory α- i β-adrenergiczne. Wywiera umiarkowane działanie hamujące szybki kanał sodowy, a ograniczone dane wskazują też na jego wpływ na kanały wapniowe. Zwalnia przewodzenie zatokowo-przedsionkowe, przedsionkowe oraz przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym, nie wpływa natomiast na przewodzenie wewnątrzkomorowe. Działa także bezpośrednio rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń wieńcowych i obwodowych, co prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego. Stosowany przewlekle p.o. wykazuje odmienne właściwości elektrofizjologiczne niż stosowany i.v. w trybie nagłym (brak właściwości przeciwarytmicznych klasy III). Po podaniu p.o. wchłania się wolno i w różnym odsetku. tmax wynosi zwykle 3-7 h, dostępność biologiczna - ok. 50%, jednak stwierdza się duże różnice międzyosobnicze (22-86%). Zmienna dostępność biologiczna może wynikać z N-dealkilacji w świetle lub błonie śluzowej jelit, efektu pierwszego przejścia w wątrobie lub złej rozpuszczalności leku. Pokarm zwiększa wchłanianie amiodaronu. Lek przenika do tkanek i narządów, ulega też kumulacji w tkance tłuszczowej. Po rozpoczęciu podawania p.o. działanie przeciwarytmiczne może się ujawnić z 2-3-dniowym opóźnieniem, ale z reguły nie występuje przez 1-3 tyg. po rozpoczęciu leczenia; w związku ze stopniową kumulacją leku maks. działanie może się pojawić 1-5 mies. po rozpoczęciu podawania. Po zaprzestaniu podawania leku działanie przeciwarytmiczne może utrzymywać się 10-150 dni. In vitro amiodaron wiąże się z białkami osocza w 96%. Głównym czynnym metabolitem jest N-deetyloamiodaron. t1/2 amiodaronu w fazie eliminacji po pojedynczym podaniu p.o. wynosi 58 dni (15-142 dni), natomiast N-deetyloamiodaronu - 36 dni (14-75 dni). Podczas długotrwałego stosowania amiodaronu p.o. t1/2 w fazie eliminacji wynosi 53 dni (26-107 dni), N-deetyloamiodaronu - 57-61 dni (20-118 dni). Amiodaron wydalany jest z żółcią do przewodu pokarmowego, gdzie prawdopodobnie podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.Wskazania
P.o. Zaburzenia rytmu serca w przebiegu zespołu WPW. Leczenie migotania przedsionków i zapobieganie mu - amiodaron jest lekiem pierwszego wyboru u chorych z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca. Trzepotanie przedsionków, napadowe tachyarytmie nadkomorowe, gdy inne leki nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne, a chory z różnych powodów nie jest kwalifikowany do zabiegu ablacji. Leczenie groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu (częstoskurcz komorowy, migotanie komór). I.v. stosowany w wymienionych wskazaniach w sytuacjach, gdy konieczne jest uzyskanie szybkiego działania leku lub gdy podawanie leku p.o. nie jest możliwe. W porównaniu z innymi lekami przeciwarytmicznymi klasy I lub III amiodaron wykazuje mniejsze działanie proarytmogenne.Przeciwwskazania
Bradykardia zatokowa, blok zatokowo-przedsionkowy, zespół chorego węzła zatokowego (z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem serca), blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia i blok dwu- lub trójpęczkowy (z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem serca), choroby tarczycy (amiodaron ma

strukturę chemiczną zbliżoną do tyroksyny, w razie konieczności u chorych z niedoczynnością tarczycy można jednak stosować amiodaron pod warunkiem optymalnego leczenia substytucyjnego), nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub jod, równoległe stosowanie leków, które w skojarzeniu z amiodaronem mogą wywołać częstoskurcz typu torsade de pointes. I.v. nie stosować również u osób z ciężką niewydolnością oddechową, kardiomiopatią zastoinową, niewydolnością serca. W przypadku kardiomiopatii zastoinowej czy niewydolności serca dawkowanie powinno byc ostrożne, a nadzór nad chorym zwiększony. Przed rozpoczęciem leczenia amiodaronem zaleca się wykonanie EKG, oznaczenie stężenia TSH, stężenia potasu w surowicy (hipokaliemia zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca). U chorych w podeszłym wieku lub leczonych glikozydami naparstnicy należy zachować szczególną ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiej bradykardii lub zaburzeń przewodzenia. Podczas leczenia należy regularnie wykonywać badania czynnościowe tarczycy. W czasie leczenia amiodaronem oraz przez 6 mies. po jego zakończeniu należy kontrolować czynność wątroby. W czasie leczenia amiodaronem należy unikać ekspozycji na światło słoneczne lub stosować środki ochronne. W każdym przypadku pojawienia sie zaburzeń widzenia należy przeprowadzić szczegółowe badanie okulistyczne. Najgroźniejszym powikłaniem mogącym doprowadzić do zgonu chorego jest alergiczne śródmiąższowe zapalenie płuc, którego następstwem jest zwłóknienie tkanki płucnej (objawy kliniczne: napady kaszlu, nasilająca się duszność, zmiany w RTG i badaniach czynnościowych), dlatego należy zachować szczególną ostrożność u chorych z chorobami płuc, a chorych leczonych amiodaronem należy sciśle kontrolować pod kątem rozwoju objawów toksyczności płucnej. U chorych, u których wystapiła duszność oraz pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, gorączka), należy wykonać RTG klatki piersiowej. U chorych leczonych doustnymi antykoagulantami przed leczeniem amiodaronem i po nim zaleca sie częste kontrolowanie czasu protrombinowego. Amiodaron może być podawany i.v. tylko w warunkach intensywnego nadzoru kardiologicznego (może to być izba przyjęć, jednak warunkiem jest obecność monitora EKG itp.), gdzie pacjent jest starannie obserwowany (EKG, wartości ciśnienia tętniczego).Interakcje
Nie stosować amiodaronu równolegle z innymi lekami mogącymi spowodować wydłużenie odstępu QT i ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes; do leków tych należą: leki przeciwarytmiczne z klasy Ia (chinidyna, prokainamid, dizopiramid, beprydyl), leki przeciwarytmiczne z klasy III (sotalol, bretylium); podawana i.v. erytromycyna, kotrimoksazol lub pentamidyna; leki przeciwpsychotyczne (np. chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, haloperydol, pimozyd); sole litu, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. doksepina, amitryptylina); niektóre leki przeciwhistaminowe (terfenadyna, astemizol, mizolastyna); leki przeciwzimnicze (np. chinina, chlorochina, meflochina, chalofantryna). W przypadku równoległego stosowania amiodaronu i flekainidu należy odpowiednio dostosować dawki leków. Równoległe stosowanie prokainamidu i amiodaronu może powodować zwiększenie stężenia prokainamidu i jego metabolitu NAPA, prowadząc do wystąpienia działań toksycznych. Równoległe stosowanie chinidyny i amiodaronu może powodować zwiększenie stężenia chinidyny w surowicy i wystąpienie działań toksycznych. U chorych przyjmujących amiodaron po miejscowym znieczuleniu lidokainą może wystąpić bradykardia zatokowa. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu amiodaronu z niektórymi antagonistami wapnia (werapamilem i diltiazemem) oraz lekami β-adrenolitycznymi, ponieważ może to spowodować zaburzenia automatyzmu węzła zatokowego (znaczna bradykardia) i zaburzenia przewodzenia. Istnieją jednak wiarygodne dowody pochodzące z badań klinicznych, że amiodaron jest skuteczniejszy w skojarzeniu z β-adrenolitykiem. Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania amiodaronu równolegle z lekami, które mogą spowodować zmniejszenie stężenia potasu i/lub magnezu we krwi (np. leki moczopędne, kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, tetrakozaktyd, leki przeczyszczające powodujące utratę potasu, amfoterycyna B podawana i.v.). Amiodaron zwiększa stężenie w osoczu leków silnie wiążących się z białkami krwi, np. doustnych antykoagulantów i fenytoiny. Ze względu na zwiększenie siły działania antykoagulantów w przypadku równoległego stosowania z amiodaronem istnieje ryzyko wystąpienia krwawienia; dawkę antykoagulantu należy odpowiednio zmniejszyć. Stosowanie fenytoiny równolegle z amiodaronem może prowadzić do zwiększenia jej stężenia w surowicy i spowodować przedawkowanie (zwłaszcza objawy neurologiczne); należy prowadzić ścisłą obserwację chorego, natychmiast po wystąpieniu objawów przedawkowania zmniejszyć dawkę fenytoiny i oznaczyć jej stężenie w surowicy. Stosowanie amiodaronu u chorych leczonych digoksyną może spowodować zwiększenie stężenia digoksyny we krwi i wywołać objawy jej przedawkowania (zaburzenia czynności węzła zatokowego - znaczne zmniejszenie częstotliwości rytmu serca i zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego); należy kontrolować stężenie digoksyny we krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawki leku. W przypadku równoległego podawania cyklosporyny i amiodaronu może nastąpić zwiększenie stężenia cyklosporyny w surowicy; należy zweryfikować wielkość dawki cyklosporyny. Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu amiodaronu; obserwowano przypadki ciężkich zaburzeń ze strony układu krążenia i układu oddechowego u chorych poddawanych znieczuleniu ogólnemu i tlenoterapii. Stosowany równolegle z fentanylem może spowodować bradykardię i spadek ciśnienia tętniczego. Amiodaron hamuje aktywność izoenzymu CYP3A4 oraz

CYP2D6, dlatego należy zachować ostrożność, stosując go równolegle z lekami metabolizowanymi przez te izoenzymy. Leki hamujące izoenzym CYP3A4 (np. cymetydyna, indynawir, amprenawir) mogą zwiększać stężenie amiodaronu w surowicy. Przeciwwskazane jest równoległe stosowanie amiodaronu i rytonawiru. Ze względu na zwiększenie ryzyka wystąpienia rabdomiolizy lub miopatii w przypadku równoległego stosowania amiodaronu i niektórych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. simwastatyny, lowastatyny) zaleca się odpowiednie dostosowanie dawek leków. Ryfampicyna indukuje izoenzym CYP3A4 i dlatego może powodować zmniejszenie stężenia amiodaronu. Ziele dziurawca (Hypericum perforatum) może zmniejszać stężenie amiodaronu w surowicy. Sok grejpfrutowy hamuje metabolizm amiodaronu przyjmowanego p.o. w błonie śluzowej jelit i może prowadzić do zwiększenia jego stężenia w surowicy, dlatego w trakcie leczenia nie należy pić soku grejpfrutowego.Działanie niepożądane
Bradykardia (zazwyczaj umiarkowana i zależna od dawki); w niektórych przypadkach (zaburzenia czynności węzła zatokowego, chorzy w podeszłym wieku) może wystąpić znaczna bradykardia, aż do zatrzymania czynności serca. Rzadko zaburzenia przewodzenia (blok węzłowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy różnego stopnia), groźne dla życia zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes; zaburzenia rytmu w czasie leczenia amiodaronem mogą być związane z interakcjami z innymi lekami, zaburzeniami elektrolitowymi lub nadczynnością tarczycy. Sporadycznie toksyczne uszkodzenie płuc (alergiczne zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc, zapalenie opłucnej, zarostowe zapalenie oskrzelików); zaburzenia ze strony układu oddechowego są zazwyczaj przemijające, jeżeli lek zostanie odpowiednio wcześnie odstawiony; objawy kliniczne ustępują zazwyczaj po kilku tygodniach, następnie powoli zanikają zmiany w RTG płuc, obserwowano kilka przypadków zespołu ostrych zaburzeń oddechowych u dorosłych, z których część miała poważne następstwa; występowały one po zabiegu chirurgicznym (przyczyną może być interakcja amiodaronu z tlenem podanym w dużym stężeniu). Mikrozłogi w rogówce (nie wymagają przerwania leczenia; rzadko towarzyszą im zaburzenia ostrości wzroku lub widzenie kolorowej otoczki przedmiotów; złogi znikają po odstawieniu leku), sporadycznie zapalenie nerwu wzrokowego. Nadwrażliwość na światło, nieswoista osutka, sporadycznie złuszczające zapalenie skóry; w czasie długotrwałego stosowania dużych dawek amiodaronu może się pojawić ciemnoszare lub niebieskawe zabarwienie skóry (po odstawieniu leku zabarwienie to u części chorych powoli ustępuje). Niedoczynność tarczycy (jej czynność normalizuje się zwykle 1-3 mies. po odstawieniu leku) lub nadczynność tarczycy (zmniejszenie masy ciała, zaburzenia rytmu serca, objawy dławicy piersiowej, niewydolność serca; nadczynność tarczycy wymaga odstawienia amiodaronu; czynność tarczycy po kilku tygodniach ulega zwykle normalizacji, jednak obserwowano ciężkie przypadki nadczynności tarczycy wymagające natychmiastowego wdrożenia leczenia). Przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz; sporadycznie ciężkie uszkodzenie wątroby z żółtaczką (w przypadku pojawienia się objawów ostrego uszkodzenia wątroby należy natychmiast odstawić lek), zapalenie wątroby, marskość. Zaburzenia neurologiczne (neuropatia obwodowa, miopatia, zawroty i bóle głowy, parestezje, bezsenność, drżenia pozapiramidowe, ataksja móżdżkowa, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe). Uczucie gorąca i zaczerwienienie skóry, wzmożona potliwość, nudności, spadek ciśnienia tętniczego (zazwyczaj umiarkowany i przemijający; donoszono o wystąpieniu ciężkiej hipotonii lub zapaści po przedawkowaniu lub zbyt szybkim wstrzyknięciu leku); nudności, wymioty, metaliczny smak w ustach i uczucie zmęczenia występujące najczęściej w fazie wysycania lekiem; w pojedynczych przypadkach niedokrwistość hemolityczna lub aplastyczna, małopłytkowość, zapalenie naczyń, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zapalenie jądra i najądrza, łysienie. Po podaniu i.v. także zapalenie żyły w miejscu podania (w celu jego uniknięcia lepiej nie podawać leku do żyły obwodowej, wskazane jest też stosowanie pompy objętościowej). W przypadku przedawkowania: bradykardia zatokowa, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok serca), napady częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes, niewydolność serca, uszkodzenie wątroby. Leczenie objawowe, brak swoistego antidotum. Amiodaron i jego metabolity nie są usuwane podczas dializy.Ciąża i laktacja
Kategoria D. Amiodaron może wpływać na tarczycę płodu; nie stosować u kobiet w ciąży z wyjątkiem sytuacji, gdy korzyść z zastosowania leku przewyższa ryzyko. Amiodaron przenika do pokarmu kobiecego; nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Dorośli. P.o. Lek należy stosować konsekwentnie po posiłku lub na czczo. Dawka nasycająca: zwykle 600 mg/d w 3 daw. podz. przez tydz.; dawka podtrzymująca 200 mg/d, rzadziej 100 mg, można robić również przerwy w przyjmowaniu leku (2 dni w tyg.). I.v. Lek należy stosować we wlewie i.v., rozcieńczać wyłącznie 5% roztw. glukozy. Nie zaleca się podawania amiodaronu we wstrzyknięciu i.v. ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i wstrząsu. Roztwór amiodaronu o stężeniu <300 mg w 500 ml 5% roztw. glukozy nie jest stabilny i nie należy go stosować. Wlew i.v. Dawka nasycająca: zwykle 5 mg/kg mc. podana w 250 ml 5% roztw. glukozy we wlewie i.v. trwającym 20-120 min. Wlew można powtarzać 2-3 ×/d. Efekt terapeutyczny pojawia się w ciągu kilku pierwszych minut i następnie stopniowo słabnie, dlatego w celu jego przedłużenia należy kontynuować

podawanie leku we wlewie. Dawka podtrzymująca: 10-20 mg/kg mc./d (zazwyczaj 600-800 mg/d, niekiedy do 1200 mg/d) we wlewie w 250 ml 5% roztw. glukozy przez kilka dni. Maks. dawka dobowa wynosi 2 g. Należy rozpocząć jednoczesne podawanie leku p.o. od 1. dnia stosowania wlewów: 200 mg amiodaronu 3 ×/d. Dawkowanie w stanach nagłych: 150-300 mg w 10-20 ml 5% roztw. glukozy w powolnym, trwającym co najmniej 3 min wstrzyknięciu i.v. Amiodaron we wstrzyknięciu i.v. można podawać tylko w nagłych sytuacjach, gdy inne leki są nieskuteczne, wyłącznie na oddziale intensywnego nadzoru kardiologicznego, monitorując EKG. Następne wstrzyknięcie można powtórzyć nie wcześniej niż po 15 min, nawet jeżeli w pierwszym wstrzyknięciu podano tylko 150 mg (możliwość wystąpienia wstrząsu). Nie należy jednocześnie podawać innych leków w tej samej strzykawce. Jeżeli konieczne jest podanie następnych dawek amiodaronu, należy je podać w postaci wlewu i.v. Dzieci. P.o. 10-15 mg/kg mc./d przez 4-14 dni, następnie dawka podtrzymująca 5 mg/kg mc./d przez kilka tygodni, następnie dawkę można zmniejszyć do najmniejszej skutecznej. I.v. 5 mg/kg mc. podawane we wlewie trwającym od kilku minut do godziny. W razie potrzeby można podawać 5 mg/kg mc. w kolejnych wlewach, do osiągnięcia dawki 15 mg/kg mc./d.

Digoksyna (digoxin)
antiarrhythmicum, digitaloidum

Działanie:
Glikozyd nasercowy wyizolowany z naparstnicy wełnistej (Digitalis lanata), w swojej strukturze, podobnie jak inne glikozydy nasercowe, zawiera pierścień aglikonowy decydujący o właściwościach farmakologicznych, jest związkiem spolaryzowanym z grupą OH dołączoną do pierścienia steroidowego. Działa na m. sercowy, mięśnie poprzecznie prążkowane i gładkie, cewki nerkowe i ośrodek n. błędnego. Zwiększa siłę i szybkość skracania się włókien mięśniowych. Powoduje zwiększenie uwalniania wapnia z siateczki śródplazmatycznej, hamowanie błonowej pompy sodowo-potasowej powoduje przejściowe zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia sodu w bezpośredniej bliskości błony komórkowej, co zwiększa napływ jonów wapnia do komórki w mechanizmie wymiany wapniowo-sodowej. W efekcie ww. procesów glikozydy nasercowe wywierają działanie ino- i batmotropowe dodatnie oraz chrono- i dromotropowe ujemne. Działanie batmotropowe dodatnie wynika z przesunięć jonowych wywołanych przez digoksynę (zmiany gradientu stężeń jonów potasowych po obu stronach błony komórkowej). Wpływ glikozydów naparstnicy na zjawiska elektrofizjologiczne zależy od czynników środowiskowych: pH, ciśnienia parcjalnego tlenu, stężenia wapnia i potasu. Digoksyna wywiera poprzez układ wegetatywny i katecholaminy bezpośredni i pośredni wpływ na układ krążenia. Aktywacja układu parasympatycznego powoduje zwolnienie rytmu zatokowego i przewodzenia w węźle AV, przy czym wpływ hamujący na węzeł AV zależy w pewnym stopniu od osobniczo zmiennego stanu aktywacji nerwu błędnego. Wywiera także bezpośredni wpływ hamujący na komórki węzła. Objawy charakterystyczne dla przedawkowania (nudności, wymioty, brak apetytu) wydają się związane z pobudzeniem układu parasympatycznego. Wykazuje także korzystny hamujący wpływ na układ sympatyczny, co może odgrywać istotną rolę w przewlekłej niewydolności serca. Zahamowanie układu sympatycznego wyprzedza efekty hemodynamiczne. Poprzez hamowanie pompy sodowej w kanalikach nerkowych zmniejsza wydzielanie reniny, a wtórnie nasila efekt natriuretyczny. Zmniejszone wydzielanie reniny prowadzi w efekcie do rozszerzenia naczyń obwodowych, co kompensuje w niewielkim stopniu działanie kurczące na naczynia. Zmiany hemodynamiczne po podaniu digoksyny chorym z jawną niewydolnością serca i bez cech niewydolności są zróżnicowane. W jawnej niewydolności digoksyna odpowiada za zwolnienie rytmu zatokowego, wydłużenie depolaryzacji diastolicznej na różnych piętrach układu przewodzącego, zmniejszenie ciśnienia późnorozkurczowego w komorze i pojemności układu żylnego (zmniejszenie ciśnienia żylnego wynika prawdopodobnie ze zmniejszenia aktywności sympatycznej), podwyższenie ciśnienia tętniczego (zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia powoduje łagodne działanie kurczące na obwodowe naczynia tętnicze i żylne, także naczynia wieńcowe). Lek zwiększa rzut minutowy i łagodzi objawy niewydolności serca. Zwolnienie przewodzenia w węźle AV oraz wydłużenie okresu refrakcji zależy głównie od aktywacji układu parasympatycznego - zwiększenie wrażliwości na acetylocholinę (w niewielkim stopniu od bezpośredniego działania digoksyny). Zwykle dodatni efekt inotropowy wyprzedza jej ujemne działanie dromotropowe. Podane p.o. 75% dawki jest szybko wchłaniane, pozostała część jest inaktywowana przez florę bakteryjną dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Działanie leku ujawnia się 1-2 h po podaniu p.o. i 5-30 min po podaniu i.v., maks. efekt obserwuje się po 6-8 h. t1/2 w surowicy wynosi ok. 36-43 h. Wiąże się z białkami osocza w 20-30% (stężenie terapeutyczne wynosi 1-2 ng/ml). Wiąże się z receptorami w m. sercowym i mięśniach szkieletowych. Jest rozpuszczalna w tłuszczach. Przenika przez barierę krew-mózg. Większa część leku jest wydalana z moczem (filtracja kłębuszkowa i wydalanie kanalikowe) w postaci niezmienionej. U osób z prawidłową czynnością nerek ok. 30% digoksyny jest wydalane pozanerkowo (biotransformacja w wątrobie, wydalanie do żółci). U ok. 10%

chorych flora bakteryjna w jelitach redukuje digoksynę do nieczynnych związków, co powoduje, że stężenie leku w osoczu pozostaje małe do czasu eliminacji flory za pomocą antybiotykoterapii. Po podaniu określonej dawki digoksyny wiele czynników farmakokinetycznych wpływa na stężenie leku w surowicy. U chorych z niewydolnością nerek wydalanie digoksyny jest zmniejszone, a dobowa dawka podtrzymująca powinna być mniejsza, podobnie jak dawka nasycająca.Wskazania
Zaawansowana skurczowa, przewlekła, zastoinowa niewydolność serca w skojarzeniu z innymi lekami (diuretyki, inhibitory ACE, β-adrenolityki). Migotanie lub trzepotanie przedsionków z przyspieszoną czynnością komór (w celu kontroli częstotliwości rytmu komór) w przebiegu niewydolności serca oraz innych przyczyn, napadowe częstoskurcze nadkomorowe w mono- i politerapii z werapamilem, diltiazemem lub β-adrenolitykami. Badania wykazały skuteczność digoksyny w niewydolności serca z rytmem zatokowym (poprawa tolerancji wysiłku, zmniejszenie chorobowości) u chorych z niewydolnością serca klasy II i III wg NYHA.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na glikozydy nasercowe, prawdopodobieństwo przedawkowania, zespół niewydolnego węzła SA, bradykardia zatokowa, blok AV II i III stopnia, częstoskurcz komorowy, migotanie komór, zespół WPW, hipokaliemia, hiperkalcemia, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu, tętniak aorty, choroba beri-beri, zaciskające zapalenie osierdzia, guzy przedsionków, nadciśnienie tętnicze, zatrucie glikozydami naparstnicy, planowana kardiowersja elektryczna w ciągu najbliższych 1-2 dni. Względne: krążenie hiperkinetyczne, przewlekłe serce płucne, migotanie przedsionków bez cech niewydolności, przewlekłe choroby układu oddechowego, obrzęk śluzowaty, ostra hipoksemia, niedokrwistość, ostra faza zawału (ryzyko groźnych zaburzeń rytmu), w trakcie podawania innych leków zwalniających czynność węzła SA lub przewodzenie AV (antagoniści wapnia, β-adrenolityki, amiodaron), podczas stosowania chinidyny (zaburzenia rytmu), w niewydolności serca towarzyszącej ostremu kłębuszkowemu zapaleniu nerek, ze względu na upośledzenie wydalania digoksyny, zapalenie m. sercowego o ciężkim przebiegu (zaburzenia rytmu indukowane przez glikozydy naparstnicy i zmniejszenie jej skuteczności), niedoczynność tarczycy. U chorych przyjmujących glikozydy naparstnicy mogą wystąpić zmiany w EKG (obniżenie, spłaszczenie, dwufazowość lub odwrócenie odcinka ST, skrócenie odstępu QT). Optymalne stężenie digoksyny wynosi 1-2 ng/ml (1,3-2,6 nmol/l), jednak trudno jest ustalić zależność między stężeniem leku w surowicy a efektami jego działania. Wrażliwość na glikozydy naparstnicy nawet w zakresie stężeń terapeutycznych ulega zmianom pod wpływem wielu czynników (np. hipokaliemia). W praktyce stężenie 0,9-1,2 ng/ml w przewlekłej niewydolności serca zapewnia podobne skutki jak jej większe stężenia. Hipokaliemia, hipomagnezemia i hiperkalcemia nasilają działanie glikozydów naparstnicy i zwiększają ich toksyczność. U chorych z hipokaliemią objawy przedawkowania mogą wystąpić nawet przy prawidłowym stężeniu digoksyny w surowicy. Podczas stosowania digoksyny należy kontrolować stężenie potasu i wapnia w surowicy.Interakcje
Preparaty zmniejszające stężenie potasu w surowicy (glikokortykosteroidy, furosemid, hydrochlorotiazyd) oraz sole wapnia nasilają arytmogenne właściwości glikozydów naparstnicy. β-adrenolityki i antagoniści wapnia podawane równolegle z digoksyną mogą prowadzić do zahamowania czynności serca. Aminy sympatykomimetyczne (m.in. epinefryna, orcyprenalina), salbutamol pobudzają węzeł SA i mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Zwiększenie tego ryzyka powodują także: rezerpina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory fosfodiesterazy. Nie stosować równolegle z digoksyną preparatów wpływających na gospodarkę wapniowo-fosforanową (hormony przytarczyc i ich syntetyczne analogi, duże dawki wit. D). Werapamil, flekainid, antagoniści wapnia, inhibitory ACE, antybiotyki (tetracykliny, erytromycyna), spironolakton, chinidyna, propafenon, amiodaron, itrakonazol, indometacyna zwiększają stężenie digoksyny w surowicy. Leki hamujące perystaltykę mogą nasilać wchłanianie digoksyny. Leki zobojętniające sok żołądkowy, kaolin, neomycyna, cholestyramina, sulfasalazyna, węgiel aktywowany, pektyny, cytostatyki, metoklopramid, propantelina mogą hamować wchłanianie digoksyny.Działanie niepożądane
Zaburzenia rytmu serca (blok AV, dodatkowe skurcze komorowe, częstoskurcz komorowy, trzepotanie i migotanie komór, bradykardia). Inne: nudności, bóle brzucha, wymioty, brak łaknienia, zawroty i ból głowy, omdlenia, osłabienie, bezsenność, zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie lub widzenie na żółto), zaburzenia psychiczne, depresja, drgawki. Rzadziej zmiany skórne o etiologii alergicznej, eozynofilia, ginekomastia, nadżerki błony śluzowej żołądka. U dzieci działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą występować rzadziej niż u dorosłych, najczęściej spotyka się zaburzenia rytmu oraz zaburzenia ze strony OUN. Każde zaburzenie rytmu serca u dziecka przyjmującego digoksynę należy wstępnie traktować jako objaw przedawkowania. U dorosłych pojawienie się nudności, wymiotów, braku łaknienia może być pierwszym objawem przedawkowania leku. W przypadku przewlekłego przedawkowania mogą rozwinąć się ww. zaburzenia rytmu serca oraz objawy ze strony OUN. W przypadku ostrego zatrucia należy rozważyć płukanie żołądka (jeżeli do przedawkowania doszło w ciągu ostatniej godziny) oraz podać węgiel aktywowany; można też podać cholestyraminę. W przypadku przewlekłego przedawkowania należy odstawić digoksynę do

czasu całkowitego ustąpienia objawów. Szczegółowe informacje dotyczące postępowania w przypadku przedawkowania i ostrego zatrucia - patrz: zarejestrowane materiały producenta i aktualne wytyczne.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Nie zaleca się stosowania w ciąży. Digoksyna przenika do pokarmu kobiecego. Nie zaleca się stosowania w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Dawki zależnie od stanu chorego, klirensu kreatyniny i masy ciała. P.o. Tabletki popijać niewielką ilością obojętnego płynu. Dorośli: dawka początkowa 250-750 µg, a następnie co 6-8 h 125-375 µg do uzyskania klinicznych objawów poprawy. Łączna dawka nasycająca dla chorego o masie ciała 70 kg wynosi zwykle 750-1250 µg. Dawka podtrzymująca zazwyczaj 125-375 µg/d, czasem 500 µg/d. Dzieci: noworodki urodzone przedwcześnie dawka nasycająca (łączna) 20-30 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 20-30% dawki nasycającej; noworodki urodzone o czasie dawka nasycająca (łączna) 25-35 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej; 1.-2. rż. dawka nasycająca (łączna) 35-60 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej; 2.-5. rż. dawka nasycająca (łączna) 30-40 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej; 5.-10. rż. dawka nasycająca (łączna) 20-35 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej; po 10. rż. dawka nasycająca (łączna) 10-15 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej. I.v. w powolnym wlewie i.v., gdy podanie leku p.o. jest niemożliwe lub przeciwwskazane. Dorośli: szybkie nasycenie: pierwsza dawka 400-600 µg, później 100-300 µg co 4-6 h do uzyskania poprawy klinicznej. Według innego schematu 1. doba 1000-1500 µg w 2 daw. podz., 2. doba 500-1000 µg w 2 daw. podz. Powolne nasycanie 250-500 µg 1 ×/d. Stan stacjonarny następuje wówczas nie wcześniej niż po 7-11 dniach. Dzieci: i.v. lub i.m. Wstrzyknięcia i.m. są bardzo bolesne i powinny być stosowane wyłącznie, gdy inna droga podania jest niedostępna. Dzieci: noworodki urodzone przedwcześnie dawka nasycająca (łączna) 15-25 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 20-30% dawki nasycającej; noworodki urodzone o czasie dawka nasycająca (łączna) 20-30 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej; 1.-2. rż. dawka nasycająca (łączna) 30-50 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej; 2.-5. rż. dawka nasycająca (łączna) 25-35 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej; 5.-10. rż. dawka nasycająca (łączna) 15-30 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej; po 10. rż. dawka nasycająca (łączna) 8-12 µg/kg mc., dawka podtrzymująca 25-35% dawki nasycającej. Dawkowanie u osób w podeszłym wieku z upośledzoną czynnością nerek: jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-25 ml/min stosuje się dawkę 80-125 µg/d; klirens kreatyniny - 26-49 ml/min - dawkę 125-187,5 µg/d; klirens kreatyniny - 50-79 ml/min - 187,5-250 µg/d. Coraz rzadziej stosuje się szybkie nasycanie digoksyną, poza przypadkami jej użycia w trakcie migotania lub trzepotania przedsionków w celu kontroli częstotliwości rytmu komór.

Furosemid (furosemide)
antihypertensivum, diureticum, salureticum

Działanie:
Lek o szybkim działaniu moczopędnym, silniejszym od leków tiazydowych. Hamuje transport jonów chlorkowych we wstępującym odcinku pętli Henlego, co powoduje zwiększenie wydalania sodu, potasu, wapnia, magnezu, fosforanów i chlorków wraz z wodą i silną diurezę. Początek działania pojawia się 0,5-1 h po podaniu p.o. (5-15 min po podaniu i.v.), maksimum po 2 h (po 30-60 min po podaniu i.v.) i utrzymuje się ok. 6-8 h (podany i.v. 3 h). W 70% wydalany z moczem. W przypadku niewydolności nerek następuje zwiększenie wydalania z kałem.Wskazania
Obrzęki w niewydolności krążenia, obrzęk płuc, obrzęk mózgu, ostra lub przewlekła niewydolność nerek (działa nawet wtedy, gdy klirens kreatyniny jest mniejszy niż 5-10 ml/min), zespół nerczycowy, marskość wątroby, przełom nadciśnieniowy (z innymi lekami), zatrucia (wymuszanie diurezy) oraz leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego. Należy stosować w przypadku braku lub słabego efektu działania innych leków moczopędnych.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na lek lub pochodne sulfonamidów, hipokaliemia (biegunka, niedobory pokarmowe), zatrucie glikozydami naparstnicy, przedśpiączkowy etap niewydolności wątroby, ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, bezmocz, niedrożność dróg moczowych. Ostrożnie stosować w ciężkiej niewydolności serca, w rozroście gruczołu krokowego i u pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu.Interakcje
Wzmaga działanie leków hipotensyjnych, toksyczne działanie glikozydów naparstnicy, związków litu, aminoglikozydów i cefalosporyn. Osłabia działanie leków przeciwcukrzycowych, sympatykomimetyków, nasila natomiast działanie pochodnych kumaryny, niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie i teofiliny. Działanie moczopędne furosemidu może być ograniczone przez równoczesne stosowanie NLPZ i sukralfatu oraz u chorych z nasilonym białkomoczem. Diuretyki tiazydowe, spironolakton i acetazolamid wzmagają jego

aktywność. Leki przeczyszczające, saluretyki i glikokortykosteroidy nasilają działanie hipokaliemiczne.Działanie niepożądane
Długotrwałe stosowanie powoduje hipokaliemię i hiperurykemię, hipomagnezemię, zasadowicę metaboliczną, zwiększenie ryzyka tworzenia zakrzepów. W przypadku wystąpienia hiperglikemii i glikozurii należy przerwać leczenie. W dużych dawkach wykazuje nefro- i ototoksyczność. Ponadto może powodować uczucie zmęczenia, utratę łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia, reakcje alergiczne (niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość, agranulocytoza, leukopenia, zapalenie naczyń), ostre zapalenie trzustki, żółtaczkę, anoreksję. Objawy przedawkowania: odwodnienie, niskie ciśnienie tętnicze, zaburzenia elektrolitowe, hipokaliemia, hipochloremia.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Przenika do pokarmu kobiecego. Stosować w razie wyraźnej konieczności.Dawkowanie
P.o. Zwykle 20-40 mg/d, w razie potrzeby do 1000 mg/d. I.m., i.v. w dawce 20-40 mg codziennie lub co 2 dni. Można co 2 h zwiększać o 20 mg aż do uzyskania diurezy. Lek powinien być stosowany w kilku (w miarę możliwości co najmniej 2) dawkach podzielonych w ciągu doby. W obrzęku płuc: 40 mg i.v. w dawce powtarzanej w razie potrzeby. Można stosować większe dawki w razie konieczności. Dzieci po 8. rż.: 0,5-1 mg/kg mc./d. Dawka i.v. we wlewie kroplowym nie może przekroczyć 4 mg/min.Uwagi
Furosemid może negatywnie wpływać na sprawność psychofizyczną.

Potas (potassium)
electrolytum

Działanie:
Potas jest najważniejszym kationem wewnątrzkomórkowym i jednym z najważniejszych elektrolitów. Jest składnikiem cytoplazmy komórkowej. Powoduje zwiększenie przepuszczalności błon komórkowych (działa antagonistycznie w stosunku do wapnia), przeciwdziała pęcznieniu komórek. Jego obecność jest niezbędna do syntezy białek w rybosomach. Jest również niezbędnym elementem wielu procesów enzymatycznych. Warunkuje prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego i mięśni. Razem z sodem i chlorkami stanowi najważniejszą część składową płynów pozakomórkowych. Ma wpływ na gospodarkę wodną, kwasowo-zasadową organizmu, bierze udział w utrzymaniu ciśnienia osmotycznego. Odgrywa ważną rolę w przemianie węglowodanów. Sole potasu po podaniu p.o. z reguły dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego (wyjątek stanowią fosforany, siarczany i winiany). Stężenie potasu we krwi wynosi 3,5-5,5 mmol/l. W płynie wewnątrzkomórkowym znajduje się ok. 95% całkowitej ilości potasu w organizmie, a jego stężenie wynosi tam 150 mmol/l. Potas wydalany jest przede wszystkim z moczem, a w trakcie wysiłku fizycznego także z potem.Wskazania
Leczniczo w stanach niedoboru potasu, w przedawkowaniu glikozydów naparstnicy. Profilaktycznie w przypadkach leczenia glikozydami naparstnicy, kortykosteroidami oraz lekami moczopędnymi, zwłaszcza tiazydowymi.Przeciwwskazania
Hiperkaliemia, ostra i przewlekła niewydolność nerek, niewydolność kory nadnerczy, hipowolemia z hiponatremią, stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas. Stosowanie tabletek przeciwwskazane jest w przypadkach owrzodzenia żołądka lub jelit. Pozajelitowo stosować bardzo ostrożnie u osób z rozległym mechanicznym uszkodzeniem tkanek ze względu na ryzyko wystąpienia rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność w chorobach serca, po oparzeniach, w stanach ostrego odwodnienia.Interakcje
Jednoczesne podawanie preparatów potasu i leków moczopędnych oszczędzających potas, indometacyny i niektórych innych NLPZ oraz inhibitorów ACE może prowadzić do hiperkaliemii. Dieta zawierająca duże ilości soli kuchennej prowadzi do zwiększenia wydalania potasu z moczem. Potas osłabia działanie glikozydów naparstnicy.Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, biegunka. Podawany p.o. chlorek potasu o przedłużonym działaniu lub tabletki dojelitowe rzadko mogą być przyczyną powstania owrzodzenia żołądka lub jelit. W przypadkach hiperkaliemii pojawiają się objawy osłabienia mięśni, parestezje, niedowład, obniżenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, aż do bloku i zatrzymania czynności serca. W przypadkach pojawienia się objawów kardiotoksyczności pod kontrolą EKG stosuje się 2-3 mmol wapnia (10 ml 10% glukonianu wapnia) we wlewie kroplowym w ciągu 1-5 min. W celu zmniejszenia stężenia potasu podaje się i.v. 5-15 j. insuliny w 500 ml roztworu glukozy w ciągu 5-15 min. W razie potrzeby oba wlewy można powtórzyć. Alternatywnie podanie insuliny można zastąpić podaniem 50-100 ml 4,2% wodorowęglanu sodu w ciągu 15 min.Ciąża i laktacja
Kategoria C.Dawkowanie
Indywidualne p.o.: zazwyczaj 40-100 mmol/d w trakcie posiłku lub bezpośrednio po nim z dużą ilością wody; profilaktycznie stosowane są mniejsze dawki, zwykle ok. 20 mmol/d. I.v.: zazwyczaj do 80 mmol/d (w razie podawania do żył obwodowych roztworów potasu zawierających ponad 30 mmol/l może wystąpić ból i

zapalenie żyły). We wlewie kroplowym nie należy podawać potasu szybciej niż 20 mmol/h. Dzieci: do 2 mmol/kg mc./d i.v. w rozcieńczeniu 2 mmol/100 ml rozpuszczalnika. W przypadku znacznego niedoboru potasu w organizmie można zwiększyć dawkę dobową.Uwagi
1 mmol (1 mEq) potasu odpowiada 39,1 mg. W 10 ml 15% KCl jest zawarte 20 mmol (20 mEq) potasu. W trakcie leczenia konieczna jest kontrola stężenia potasu we krwi i EKG. Przygotowując roztwór chlorku potasu do wlewu i.v., jako rozpuszczalnika należy użyć 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworu glukozy.

Wapń (calcium)
antiosteoporoticum, mineralisans

Działanie:
Z fizjologicznego i farmakologicznego punktu widzenia wapń należy do najważniejszych jonów organizmu. Jest podstawowym składnikiem mineralnym organizmu, który współtworzy tkankę kostną; odgrywa ogromną rolę w utrzymaniu prawidłowej czynności wielu mechanizmów regulacyjnych, wpływa na działanie licznych enzymów, jest przekaźnikiem informacji wewnątrzkomórkowej, a także niezbędnym elementem procesu krzepnięcia krwi; wpływa na przewodnictwo nerwowe i kurczliwość mięśni poprzecznie prążkowanych. Zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych, dzięki czemu wykazuje działanie przeciwwysiękowe, przeciwobrzękowe, przeciwalergiczne i przeciwzapalne. Homeostaza wapnia podlega ścisłej kontroli hormonalnej - jego stężenie zwiększa się pod wpływem parathormonu i czynnej postaci wit. D. Kalcytonina zmniejsza stężenie wapnia. Całkowita zawartość wapnia w organizmie człowieka dorosłego wynosi ok. 1200 g. Minimalne zapotrzebowanie na wapń ocenia się u dorosłych na 800-1000 mg/d. Do 24. rż. zaleca się spożywanie co najmniej 1200 mg/d. Po podaniu p.o. ok. 30% wapnia wchłania się w jelicie cienkim; w dwunastnicy dominuje transport aktywny, zależny od 1,25-dihydroksylocholekalcyferolu, który pobudza syntezę białka wiążącego wapń; w bardziej dystalnych odcinkach jelita cienkiego większość wapnia wchłania się na skutek dyfuzji ułatwionej bądź biernej. Po wchłonięciu wapń przenika do płynu zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego, jednak zdecydowana jego większość zostaje wbudowana do tkanki kostnej. Prawidłowe stężenie wapnia we krwi wynosi 2,15-2,6 mmol/l. 50% wapnia we krwi znajduje się w postaci zjonizowanej (odsetek ten zależy od pH krwi), 45% związane jest z białkami osocza, głównie albuminami, a 5% występuje w postaci cytrynianów, fosforanów, mleczanów i innych soli. Między stężeniem wapnia a fosforanów we krwi zachodzi zależność odwrotnie proporcjonalna. Wapń wydalany jest z moczem oraz z kałem i potem. Ponad 99% przesączanego w kłębuszkach nerkowych wapnia zjonizowanego i znajdującego się w kompleksach jonowych ulega wchłanianiu zwrotnemu.Wskazania
Niedobory wapnia będące wynikiem zaburzeń wchłaniania, długotrwałego odżywiania pozajelitowego, nieprawidłowej diety, nadmiernego odkładania się soli wapnia w tkance kostnej, przetaczania krwi; okresy zwiększonego zapotrzebowania na wapń - okres intensywnego wzrostu dzieci i młodzieży, ciąża, okres karmienia piersią, rekonwalescencja; leczenie tężyczki, krzywicy, złamań kości, demineralizacji kości; profilaktyka i leczenie osteoporozy; leczenie hiperfosfatemii w celu zmniejszenia stężenia fosforanów we krwi; w leczeniu wspomagającym chorób alergicznych i stanów zapalnych, w zatruciach solami metali ciężkich, czterochlorkiem węgla, solami magnezu i fluoru. Związki wapnia (najczęściej węglan wapnia) wchodzą w skład preparatów zobojętniających sok żołądkowy.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, hiperkalcemia (spowodowane np. nadczynnością przytarczyc, hiperwitaminozą wit. D, przerzutami nowotworowymi do kości, szpiczakiem mnogim), hiperkalciuria, niewydolność nerek. Osobom otrzymującym glikozydy nasercowe lub epinefrynę soli wapnia nie należy podawać pozajelitowo, a jedynie p.o. Należy zachować ostrożność u chorych na kamicę nerkową, sarkoidozę, choroby serca. Stosowanie chlorku wapnia jest przeciwwskazane u chorych z niewydolnością oddechową i kwasicą. Nie należy podawać go i.m. Stosowanie glukonolaktobionianu jest przeciwwskazane u chorych na galaktozemię.Interakcje
Wchłanianie wapnia zwiększa się pod wpływem wit. D, parathormonu i kwaśnego odczynu pokarmu; wchłanianie soli wapnia zmniejsza się natomiast pod wpływem kalcytoniny, glikokortykosteroidów, nadmiaru tłuszczów, zasadowego odczynu pokarmu, fitynianów, szczawianów, fosforanów. Leku nie należy stosować jednocześnie z tetracyklinami i związkami fluoru, ponieważ sole wapnia zmniejszają ich wchłanianie (zaleca się 3 h przerwy między ich podaniem). Należy zachować dużą ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania glikozydów naparstnicy, zwłaszcza jeśli jednocześnie stosowana jest wit. D, ponieważ sole wapnia nasilają ich działanie i mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca. Sole wapnia mogą osłabiać działanie werapamilu i innych antagonistów wapnia. Tiazydy, nasilając zwrotne wchłanianie wapnia, mogą prowadzić do hiperkalcemii.Działanie niepożądane

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzdęcia, zaparcia lub biegunki. Pozajelitowe podawanie dużych dawek soli wapnia łączy się z ryzykiem wystąpienia hiperkalcemii (brak łaknienia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wielomocz, osłabienie mięśniowe, kamica nerkowa, zaburzenia rytmu serca, śpiączka). Podawanie i.m. może być przyczyną martwicy i zwapnienia tkanek miękkich. Zbyt szybkie podawanie i.v. preparatów soli wapnia może powodować zaburzenia rytmu serca, rozszerzenie naczyń obwodowych i zaczerwienienie twarzy, poty, kredowy smak w ustach i objawy hiperkalcemii. W przypadku przedawkowania stosuje się nawodnienie i wymuszoną diurezę (furosemid) oraz kalcytoninę. W przypadku braku poprawy podaje się mitramycynę, plikamycynę, difosforany.Ciąża i laktacja
Można stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.Dawkowanie
I.v. jednorazowo 2,25-4,5 mmol (patrz też preparaty). P.o. zazwyczaj do 50 mmol/d. W leczeniu osteoporozy u dorosłych p.o. 500-2000 mg wapnia/d.Uwagi
W trakcie leczenia konieczne jest kontrolowanie stężenia wapnia we krwi. Przepisując preparaty wapniowe, należy sprawdzić ilość wapnia elementarnego. Tabl. rozpuszczalne (musujące) są z reguły lepiej wchłaniane.

Magnez (siarczan magnezu) (magnesium sulfate)
mineralisans

Działanie:
Magnez jest obok potasu drugim najważniejszym kationem wewnątrzkomórkowym. Jest on nieodzownym elementem syntezy i wykorzystania wiązań bogatoenergetycznych (ATP, GTP). Aktywizuje enzymy odpowiedzialne za reakcje przeniesienia grupy fosforylowej. Ponadto uaktywnia ok. 300 enzymów przemiany węglowodanowej, białkowej, tłuszczowej, związków nukleinowych oraz reakcji oksydoredukcyjnych. Jest podstawowym regulatorem cyklu komórkowego. Jedna z podstawowych funkcji tego metalu polega na tworzeniu związków chelatowych. Tworząc związki kompleksowe z fosfolipidami, magnez stanowi integralną część struktury błon komórkowych, wewnątrzkomórkowych, mitochondrialnych i siateczkowych. Stabilizuje rybosomy, lizosomy i mitochondria. Jest konieczny do fizycznej integralności podwójnej spirali kwasu deoksyrybonukleinowego oraz chromosomów. Magnez jest jonem neurotropowym o działaniu uspokajającym. Jego niedobór powoduje rozproszoną nadpobudliwość nerwowo-mięśniową. Jony magnezu zachowują się w stosunku do m. sercowego w sposób antagonistyczny do jonów wapnia. Powodują one spadek przewodnictwa i pobudliwości. Magnez wykazuje działanie ochronne na m. sercowy, ponieważ przeciwdziała jego niedotlenieniu. Jednocześnie wykazuje działanie ochronne wobec ściany naczyń krwionośnych, przeciwstawiając się nadmiarowi wapnia i zmianom tkanki łącznej, jak również wywierając bezpośrednie działanie przeciwskurczowe. Magnez odgrywa rolę fizjologicznego czynnika przeciwzakrzepowego, co związane jest z jego stabilizującym działaniem na trombocyty. Jest niezbędny do rozwoju i mineralizacji kości. Ma wpływ na rozmnażanie - aktywizuje działanie spermatozoidów, wykazuje działanie tokolityczne na mięsień macicy. Wchodzi w liczne interakcje z hormonami, może być niezbędny do ich syntezy (insulina), magazynowania (katecholaminy) oraz uwalniania (parathormon). Magnez oddziałuje na liczne mechanizmy obronne: przeciwdziała skutkom stresu, niedotlenienia, uczuleniom, zapaleniom, pobudza fagocytozę, aktywuje układ dopełniacza. Zwiększenie stężenia magnezu w komórce moduluje lub hamuje czynność kanałów wapniowych. Jony magnezu zapobiegają pobudzającemu działaniu glutaminianów na receptory NMDA, modulując ich czynność, a przez to napływ wapnia w niedotlenieniu. Po podaniu i.v. działanie siarczanu magnezu rozpoczyna się natychmiast i utrzymuje się przez ok. 30 min. Po podaniu i.m. wchłania się szybko, działanie pojawia się ok. 1 h po podaniu i trwa 3-4 h. We krwi ok. 55% magnezu pozostaje w postaci zjonizowanej, 30% wiąże się z białkami, a 15% pozostaje w związkach kompleksowych z anionami. Siarczan magnezu przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego. Wydalany jest przez nerki proporcjonalnie do stężenia w surowicy i filtracji kłębuszkowej.Wskazania
Ciąża powikłana nadciśnieniem tętniczym (gestoza EPH), stany przedrzucawkowe i rzucawka, ostra hipomagnezemia w zespole upośledzonego wchłaniania, alkoholizmie, marskości wątroby, ostrym zapaleniu trzustki, w żywieniu pozajelitowym niezawierającym magnezu, nerwice przebiegające z pobudzeniem psychoruchowym, stany drgawkowe wywołane niedoborem magnezu w przebiegu padaczki, kłębuszkowego zapalenia nerek lub niedoczynności tarczycy, łagodne i średnio ciężkie napady astmy oskrzelowej, zatrucie solami baru, stany po zawale serca, zaburzenia rytmu serca, wspomagająco w chorobach układu krążenia. P.o. jako lek przeczyszczający.Przeciwwskazania
Hipermagnezemia, myasthenia gravis, blok przedsionkowo-komorowy, hipotonia, niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Należy zachować ostrożność, stosując równolegle magnez i glikozydy naparstnicy. Nie stosować jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Ze względu na hamujące

działanie siarczanu magnezu na OUN nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.Interakcje
Sole magnezu nasilają działanie leków zwiotczających typu tubokuraryny. W trakcie jednoczesnego stosowania siarczanu magnezu i leków blokujących zakończenia nerwowo-mięśniowe może wystąpić blokada nerwowo-mięśniowa. Siarczan magnezu nasila działanie leków działających hamująco na OUN (np. opioidów, barbituranów, leków stosowanych do znieczulenia ogólnego). Jednoczesne stosowanie siarczanu magnezu i glikozydów naparstnicy może prowadzić do zaburzeń przewodnictwa w sercu. Sole wapnia podawane i.v. znoszą działanie magnezu. Sole magnezu nasilają działanie antagonistów wapnia.Działanie niepożądane
Osłabienie mięśni, zaburzenia OUN, senność, śpiączka, zmniejszenie odruchów, niedowład, potliwość, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, niedociśnienie, depresja oddechowa, zaburzenia czynności nerek, zaczerwienienie twarzy, hipotermia. W przypadku przedawkowania obserwuje się nasilone działania niepożądane. Antidotum: sole wapnia i.v. oraz sztuczna wentylacja płuc.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Siarczan magnezu podawany i.m. w gestozie nie wpływał na stan noworodków. Podawany we wlewie i.v. dłużej niż przez 24 h zwiększa ryzyko zatrucia magnezem u noworodków (depresja oddechu, blok nerwowo-mięśniowy). Leku nie należy podawać i.v. 12 h przed porodem. Siarczan magnezu przenika do pokarmu kobiecego. Zwiększone stężenie magnezu w mleku utrzymuje się przez ok. 24 h po podaniu pozajelitowym. W tym okresie nie należy karmić piersią.Dawkowanie
Rzucawka i stany zagrożenia rzucawką: i.m. 3 razy co 4 h po 6 g siarczanu magnezu (30 ml roztw. 20%), a następnie po 12 h przerwy, jeśli objawy utrzymują się, powtórzyć podawanie jak wyżej. W dalszym leczeniu 1-2 g/h w ciągłym wlewie i.v. Ciężka niewydolność nerek: 20 g w ciągu 48 h. Stany ostrego niedoboru magnezu: i.m. 250 mg/kg mc. w odstępach większych niż 4 h lub i.v. 5 g siarczanu magnezu w 1 l 5% roztw. glukozy w ciągu 3 h. W umiarkowanych niedoborach magnezu: i.m. 1 g w 4 daw. podz. Uzupełnianie odżywiania pozajelitowego: dorośli: 0,5-3 g/d (4-24 mEq). Niemowlęta: 0,25-1,25 g/d (2-10 mEq). Zatrucie solami baru: 1-2 g i.v. Zaburzenia rytmu serca: napadowy częstoskurcz nadkomorowy: 3-4 g i.v. w ciągu 30 s; zaburzenia zagrażające życiu (np. częstoskurcz komorowy, torsade de pointes): 2-6 g i.v. we wlewie kroplowym w ciągu kilku min. Niekiedy siarczan magnezu stosuje się we wlewie i.v. 3-20 mg/min przez 5-48 h. P.o. 10-20 g.Uwagi
Podczas pareneteralnego podawania magnezu konieczna jest obserwacja chorych i oznaczanie stężenia magnezu. Przed każdym kolejnym podaniem magnezu należy kontrolować odruch kolanowy. Jego zanik jest objawem zatrucia magnezem. Leczenie należy przerwać, kiedy stężenie magnezu wróci do normy (1,5-3 mEq/l). Podczas stosowania leku kontrolować liczbę oddechów - przed podaniem kolejnej dawki liczba oddechów nie powinna być mniejsza niż 16/min. Leczenie należy przerwać w przypadku, gdy ilość wydalanego moczu w ciągu 4 h spadnie poniżej 100 ml.

Nitrogliceryna (glyceryl trinitrate)
vasodilatans coronaria, vasodilatans peripherica

Działanie:
Lek rozszerzający szybko, silnie i krótkotrwale naczynia krwionośne (przede wszystkim żylne). Zmniejsza obciążenie wstępne i następcze w wyniku czego zmniejsza się zużycie tlenu w m. sercowym. W krążeniu wieńcowym działa rozszerzająco zarówno na naczynia łączące, jak i na drobne naczynia oporowe, co zwiększa perfuzję krwi, zwłaszcza w warstwie podwsierdziowej m. sercowego. Obniża ciśnienie tętnicze. Nitrogliceryna podana s.l. w aerozolu działa po ok. 1 min, a działanie utrzymuje się do ok. 2 h. Po podaniu w postaci maści lub plastra wchłania się przez skórę, działanie pojawia się po kilku minutach, w przypadku plastra utrzymuje się ono przez zalecany okres przytwierdzenia plastra do skóry. Po podaniu i.v. działanie leku rozpoczyna się 1-2 min po rozpoczęciu wlewu, obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się do chwili zakończenia wlewu, efekt przeciwniedokrwienny zaś trwa dłużej w zależności od indywidualnej reakcji chorego. Postaci o przedłużonym działaniu do podawania p.o. rozpoczynają działanie po ok. 10 min, utrzymuje się ono do ok. 10 h; poprawiają hemodynamikę w przypadkach niedotlenienia m. sercowego i wyrównują bilans tlenowy, zwiększają rezerwę wieńcową, zapobiegają napadom dławicy piersiowej. Nitrogliceryna intensywnie rozkładana jest przez sok żołądkowy, frakcja wchłonięta zaś w znacznym stopniu ulega metabolizmowi w wątrobie, a w dalszej kolejności również w erytrocytach, tkankach naczyniowych. Podanie na błonę śluzową jamy ustnej ogranicza ryzyko rozkładu w kwaśnym pH żołądka oraz przechodzenie nitrogliceryny przez krążenie wątrobowe.Wskazania
Aerozol podjęzykowy stosuje się do przerywania napadów dławicy piersiowej oraz w leczeniu wspomagającym ostrej niewydolności lewokomorowej (z obrzękiem płuc lub bez niego). Tabletki o przedłużonym uwalnianiu, maść, plastry przezskórne i aerozol podjęzykowy stosuje się w zapobieganiu napadom dławicy piersiowej. Nitroglicerynę podawaną i.v. stosuje się w niestabilnej dławicy piersiowej, zawale serca, obrzęku płuc w

przebiegu ostrej niewydolności lewokomorowej, przełomie nadciśnieniowym z zastoinową niewydolnością serca, kontrolowanym obniżaniu ciśnienia tętniczego podczas zabiegów operacyjnych.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na azotany organiczne lub którykolwiek składnik preparatu, niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe <90 mm Hg), wstrząs kardiogenny, ostra niewydolność krążenia (wstrząs lub zapaść naczyniowa), niewyrównana hipowolemia, ciężka niedokrwistość, krwawienie wewnątrzczaszkowe lub inne zaburzenia przebiegające z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, świeże urazy czaszkowo-mózgowe, tamponada serca, zaciskające zapalenie osierdzia, zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, inne zaburzenia utrudniające przepływ krwi przez lewą komorę serca. Podczas leczenia nie stosować inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. sildenafilu). Nitrogliceryna może nasilić objawy dławicy piersiowej w przebiegu kardiomiopatii przerostowej ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. Ostrożnie stosować u pacjentów z jaskrą z zamykającym się kątem przesączania, migreną, hipoksemią, niedociśnieniem, niskim ciśnieniem napełniania komór serca, np. w świeżym zawale serca, niewydolności lewokomorowej, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, nasiloną hipotermią, niedoczynnością tarczycy, stanami niedożywienia. . Szczegółowe informacje dotyczące przeciwwskazań i środków ostrożności - patrz: zarejestrowane materiały producenta.Interakcje
Leki hipotensyjne, antagoniści wapnia, inhibitory ACE, β-adrenolityki, leki moczopędne, neuroleptyki oraz alkohol etylowy mogą nasilać działanie nitrogliceryny, powodując nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Dihydroergotamina może osłabiać działanie nitrogliceryny; nitrogliceryna może zwiększać dostępność biologiczną dihydroergotaminy. Ograniczone dane wskazują, że kwas acetylosalicylowy stosowany w dawkach przeciwbólowych może osłabiać działanie nitrogliceryny. Nie można wykluczyć, że długotrwałe stosowanie kwasu acetylosalicylowego może powodować zwiększenie stężenia nitrogliceryny w osoczu i nasilenie jej działania. Równoległe stosowanie nitrogliceryny i pochodnych fenotiazyny może powodować znaczny spadek ciśnienia tętniczego. Nitrogliceryna może osłabiać działanie przeciwzakrzepowe heparyny. Pacjenci stosujący wcześniej inne azotany organiczne mogą wymagać zastosowania większych dawek nitrogliceryny.Działanie niepożądane
Na początku leczenia mogą wystąpić bóle głowy spowodowane rozszerzeniem naczyń, ustępujące zwykle po kilku dniach. Niekiedy występują: zaczerwienienie skóry, zawroty głowy, nudności i wymioty, odczyny alergiczne, spadek ciśnienia tętniczego, niedociśnienie ortostatyczne, osłabienie, omdlenia, niepokój, nadmierna potliwość, tachykardia. Sporadycznie może wystąpić nasilenie objawów dławicy piersiowej (paradoksalna reakcja na azotany). Podanie w postaci aerozolu może spowodować uczucie krótkotrwałego pieczenia w jamie ustnej. Podanie leku osobom zatrutym etanolem zwiększa niebezpieczeństwo śmiertelnego zatrucia, szczególnie u chorych z niewydolnością nerek. Działania niepożądane są o wiele słabsze w przypadkach stosowania preparatów o przedłużonym działaniu. Przedawkowanie: spadek ciśnienia tętniczego, odruchowa tachykardia. Ciężkie zatrucie: sinica, niepokój, methemoglobinemia, niewydolność krążeniowo-oddechowa. Brak swoistego antidotum. Leczenie objawowe. W przypadku methemoglobinemii stosuje się roztwór błękitu metylenowego i.v. w dawce 1-2 mg/kg mc.Ciąża i laktacja
Kategoria B/C. W ciąży stosować wyłącznie w przypadku, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Ostrożnie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Tabletki o przedłużonym uwalnianiu: p.o., zwykle 1-2 tabl. 2 ×/d, zachowując niesymetryczny schemat dawkowania, czyli jeden 16-godzinny odstęp między dawkami; tabletek nie należy rozgryzać. Miejscowo: wcierać maść w skórę klatki piersiowej okolicy przedsercowej 3-4 ×/d, zachowując niesymetryczny schemat dawkowania albo naklejać 1 ×/d plaster uwalniający 5-10 mg/d nitrogliceryny (odklejać na 8-12 h, by zapobiec rozwojowi tolerancji). Aerozol: w przypadku napadu bólu dławicowego 1-2 dawki (0,4-0,8 mg) pod język na błonę śluzową jamy ustnej, do 3 dawek w ciągu 15 min; jeżeli ból nie ustąpi w tym czasie, należy rozważyć możliwość wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego. W zapobieganiu napadom dławicy piersiowej przed wysiłkiem fizycznym 1 dawka 5-10 min przed planowanym wysiłkiem (dawka maks. 1,2 mg/d). W leczeniu wspomagającym ostrej niewydolności lewokomorowej 2 dawki, w przypadku niewystarczającego efektu kolejne 2 dawki po 5-10 min. Lek przyjmować podjęzykowo, w pozycji siedzącej, zachowując 30 s odstępu między kolejnymi dawkami. We wlewach i.v.: pod kontrolą wskaźników hemodynamicznych krążenia: początkowo w dawce 5-10 µg/min, modyfikowanej stopniowo o 5 µg/min w zależności od stanu chorego do 20-200 µg/min. Wlew kontynuować w zależności od potrzeby 24-72 h. W razie podejrzenia rozwoju tolerancji, która w zależności od dawki może się rozwinąć już po ok. 24 h, zrobić 8-godzinną przerwę w podawaniu leku. Nagłe zakończenie wlewu może wywołać zaostrzenie dolegliwości, dlatego też należy stopniowo zmniejszać dawkę leku. Po zakończeniu leczenia dożylnego możliwie wcześnie należy podać doustnie azotany. Szczegółowe informacje - patrz: zarejestrowane materiały producenta.Uwagi
Zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, może wystąpić upośledzenie sprawności i szybkości reakcji chorego, np. w trakcie prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń mechanicznych. Leku w postaci aerozolu nie wolno wdychać, gdyż u osób wrażliwych może to powodować skurcz oskrzeli.

Enalapryl (enalapril)
antihypertensivum, cardiacum, inhibitor ACE

Działanie:
Lek hipotensyjny z grupy inhibitorów ACE. Jest prolekiem, którego aktywną postacią jest długo działający metabolit - enalaprylat. Hamuje powstawanie angiotensyny II, ogranicza jej bezpośrednie działanie kurczące mięśnie gładkie tętniczek, zmniejsza opór obwodowy i zwiększa pojemność minutową serca, nie powodując odruchowej tachykardii, zmniejsza obciążenie wstępne i następcze serca. Poprawia funkcję skurczową i rozkurczową komór serca, powoduje regresję zmian strukturalnych serca i naczyń (zjawisko remodelingu), zmniejsza objawy kliniczne w zastoinowej niewydolności serca, ciśnienie zaklinowania w tętnicach płucnych i zwiększa tolerancję wysiłku. Przez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II a sekrecją reniny zwiększa aktywność reninową osocza, zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Zwiększa przepływ nerkowy bez wpływu na przesączanie kłębuszkowe, działa rozszerzająco, zwłaszcza na tętniczki odprowadzające i zmniejsza hiperfiltrację kłębuszkową, przez co zwalnia postęp przewlekłej niewydolności nerek w nefropatii cukrzycowej i niecukrzycowej z towarzyszącym białkomoczem. Pośrednio działa rozszerzająco na naczynia przez zwiększanie stężenia bradykininy i syntezy prostacykliny w ścianie naczyń krwionośnych. Podany p.o. wchłania się szybko, pokarm nie ma istotnego wpływu na jego wchłanianie; maks. stężenie w osoczu osiąga po 1 h (słabo wchłanialny enalaprylat: 3-4 h po podaniu p.o. enalaprylu). Enalapryl i enalaprylat łączą się z białkami osocza w ok. 40-50%. Lek jest wydalany głównie przez nerki w postaci enalaprylatu (40% dawki) i enalaprylu. Efektywny t1/2 wynosi 11 h. Początek działania leku następuje po 1 h, szczyt działania hipotensyjnego występuje 4-6 h po przyjęciu leku. Wskaźnik T/P wynosi 55%.Wskazania
Monoterapia i leczenie skojarzone pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Zapobieganie objawowej niewydolności serca, zapobieganie wieńcowym epizodom niedokrwiennym u chorych z dysfunkcją lewej komory serca, nefropatia cukrzycowa z mikroalbuminurią. Do rozważenia u chorych na nadciśnienie naczyniowo-nerkowe w przebiegu jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej. Zastoinowa niewydolność serca.Przeciwwskazania
Obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej nerki, ciąża, okres karmienia piersią, nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, obrzęk naczynioruchowy stwierdzony w wywiadzie, w tym także po zastosowaniu innych inhibitorów ACE.Interakcje
Stosowanie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu we krwi może zwiększać ryzyko hiperkaliemii; lek może ograniczać utratę potasu powodowaną przez diuretyki tiazydowe; w przypadku konieczności leczenia skojarzonego stosować ostrożnie, kontrolując stężenie potasu. U pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem podaży sodu działanie leku może być bardziej wyrażone. Ze względu na możliwość wywołania hipotonii, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, przed włączeniem leku zaleca się odstawienie 2-3 dni wcześniej stosowanego diuretyku. Gdy nie jest to możliwe, przed planowanym skojarzeniem należy zmniejszyć dawkę stosowanego leku moczopędnego i początkową dawkę enalaprylu. Łączne podawanie z neuroleptykami może powodować hipotonię ortostatyczną. Równoczesne stosowanie z solami litu zwiększa ryzyko wystąpienia objawów zatrucia litem (wskazane monitorowanie jego stężenia w surowicy). W skojarzeniu z NLPZ lub cyklosporyną może przyspieszać rozwój ostrej niewydolności nerek. NLPZ zmniejszają skuteczność hipotensyjną leku. W leczeniu cięższych postaci nadciśnienia tętniczego lek można z dobrym efektem stosować w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi, takimi jak antagoniści wapnia i β-adrenolityki; dużą skuteczność ma skojarzenie zwłaszcza z lekiem moczopędnym, który zwiększa aktywność układu renina-angiotensyna.Działanie niepożądane
Hipotonia ortostatyczna, zasłabnięcie i omdlenie, męczliwość, znużenie, bóle głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenia snu, szum w uszach, kurcze mięśniowe, skórne odczyny uczuleniowe i nadwrażliwość na światło, osutka, pokrzywka, rumień wielopostaciowy; obrzęk naczynioruchowy. Ze strony układu sercowo-naczyniowego: w razie znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego możliwość wystąpienia bólu dławicowego, zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz nadkomorowy, migotanie przedsionków, bradykardia); u chorych z grupy zwiększonego ryzyka - zawał serca lub udar mózgu. Ze strony przewodu pokarmowego: zaburzenia smaku, uczucie suchości w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej i języka, zaparcia, opisywano sporadyczne przypadki zaburzeń czynności wątroby (z zapaleniem wątroby i cholestazą), zapalenie trzustki. Ze strony układu oddechowego: suchy kaszel, skurcz oskrzeli, wyciek z nosa, nacieki w płucach, eozynofilowe zapalenie płuc. Ze strony układu moczowo-płciowego: pogorszenie czynności nerek, oliguria, ginekomastia, impotencja. W przypadkach hipotonii, zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i przy jednoczesnym stosowaniu leków nefrotoksycznych może dojść do ostrej niewydolności nerek. Inne: dodatni wynik testu na obecność ANA, przyspieszenie OB, bóle i/ub zapalenie stawów i mięśni, gorączka, zapalenie naczyń, hiperkaliemia, eozynofilia,

nadwrażliwość na światło; u osób leczonych inhibitorami ACE występowały również: neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość.Ciąża i laktacja
Kategoria D. Nie stosować w ciąży i okresie karmienia piersią. U kobiet w ciąży enalapryl należy zastąpić lekiem z innej grupy. U kobiet planujących ciążę zaleca się zmianę sposobu leczenia.Dawkowanie
P.o. niezależnie od posiłków. Dorośli:w leczeniu przewlekłym dawkę dostosować indywidualnie. Nadciśnienie tętnicze. Początkowo 5-10 mg 1 ×/d; w razie potrzeby co kilka dni dawkę można zwiększać do 10-40 mg 1 ×/d lub w 2 daw. podz.; zwykle stosowana dawka podtrzymująca 10-20 mg 1 ×/d lub w 2 daw. podz.; dawka maks. 40 mg/d; w przypadku leczenia skojarzonego z lekami moczopędnymi zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg 1 ×/d rano. Zastoinowa niewydolność serca. Początkowo 2,5-5 mg 1 ×/d, dawkę można stopniowo zwiększać do uzyskania poprawy klinicznej bez nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego; zwykle stosowana dawka podtrzymująca 10-20 mg 1 ×/d lub w 2 daw. podz. W umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min), w przewlekłej niewydolności nerek, u osób po 65. rż., w uszkodzeniu wątroby dawka początkowa powinna wynosić 2,5 mg/d, dawka podtrzymująca 5-10 mg/d, dawka maks. 20 mg/d; w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) dawka początkowa leku powinna wynosić 2,5 mg/d, dawka podtrzymująca 5 mg/d, dawka maks. 10 mg/d. Pacjenci poddawani dializie powinni otrzymywać dobową dawkę leku po zakończeniu zabiegu.Uwagi
Przed leczeniem i 7 dni po jego rozpoczęciu należy kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi. Zwiększenie stężenia kreatyniny o 10-20% nie stanowi zazwyczaj wskazania do odstawienia leku. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy są poddawani hemodializie z zastosowaniem poliakrylonitrylowych błon dializacyjnych, zwiększa się ryzyko reakcji anafilaktoidalnych.

Ramipryl (ramipril)
antihypertensivum, cardiacum, inhibitor ACE

Działanie:
Lek hipotensyjny z grupy inhibitorów ACE. Jest prekursorem leku, którego aktywną postacią jest metabolit - ramiprylat. Hamuje powstawanie angiotensyny II, przez co ogranicza jej bezpośrednie działanie kurczące mięśnie gładkie tętniczek, zmniejsza opór obwodowy i zwiększa pojemność minutową serca, nie powodując odruchowej tachykardii; zmniejsza również obciążenie wstępne i następcze serca. Poprawia funkcję skurczową i rozkurczową komór serca, powoduje regresję zmian strukturalnych serca i naczyń (zjawisko remodelingu); w zastoinowej niewydolności serca zmniejsza objawy kliniczne i ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej oraz zwiększa tolerancję wysiłku. Przez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II a sekrecją reniny zwiększa aktywność reninową osocza, zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Nie powoduje zmian w przepływie nerkowym, nie wpływa na przesączanie kłębuszkowe, działa rozszerzająco, zwłaszcza na tętniczki odprowadzające, zmniejsza hiperfiltrację kłębuszkową, przez co zwalnia postęp przewlekłej niewydolności nerek w nefropatii cukrzycowej i niecukrzycowej z towarzyszącym białkomoczem. Pośrednio działa rozszerzająco na naczynia przez zwiększanie stężenia bradykininy i syntezy prostacykliny w ścianie naczyń krwionośnych. Charakteryzuje się dużą aktywnością wobec tkankowych układów renina-angiotensyna (m.in. serce, nerki, śródbłonek naczyń). Zmniejsza ryzyko zawału serca, udaru i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Podany p.o. wchłania się szybko w ok. 50-60%, pokarm nie ma istotnego wpływu na jego wchłanianie; maks. stężenie w osoczu osiąga po 1 h. Podczas pierwszego przejścia przez wątrobę ramipryl ulega hydrolizie do ramiprylatu o sześciokrotnie większej aktywności. tmax ramiprylatu wynosi 2-4 h. Ramipryl i ramiprylat wiążą się z białkami osocza odpowiednio w 73% i 56%. Dostępność biologiczna ramiprylu po podaniu p.o. wynosi 20%, ramiprylatu 45%. Oba związki są metabolizowane w wątrobie. t1/2 w fazie eliminacji wynosi 4-5 dni, efektywny t1/2 wynosi 13-17 h. Lek jest wydalany w 60% z moczem, 40% z kałem oraz w 2% w postaci niezmienionej. Początek działania leku następuje po 1-2 h, szczyt działania hipotensyjnego występuje między 3.-6. godz. po przyjęciu leku. Działanie utrzymuje się 24 h, pełny efekt hipotensyjny osiąga się po 3-4 tyg. stosowania leku. Wskaźnik T/P wynosi 50-60%. U chorych z upośledzoną czynnością nerek klirens nerkowy ramiprylu jest zmniejszony, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki ramiprylu. U chorych z niewydolnością wątroby po podaniu dużej dawki (10 mg) występuje wolniejsze przekształcanie ramiprylu w ramiprylat, większe stężenie proleku w osoczu i wolniejsza eliminacja ramiprylatu.Wskazania
Nadciśnienie tętnicze samoistne (monoterapia i leczenie skojarzone). Objawowa niewydolność serca. Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego - zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub z cukrzycą i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka ze strony układu krążenia. Leczenie chorób nerek: (1) początkowe

stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie mikroalbuminurii; (2) jawna nefropatia cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu u osób z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka ze strony układu krążenia; (3) jawna nefropatia kłębuszkowa o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu >=3 g/d. Prewencja wtórna po zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca; leczenie należy rozpocząć od 3. doby po zawale.Przeciwwskazania
Obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej nerki, nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciąża, okres karmienia piersią, obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, w tym także po zastosowaniu innych inhibitorów ACE, niedociśnienie tętnicze lub niestabilność hemodynamiczna. Ze względu na wątrobowy metabolizm leku u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby może dochodzić do zwiększenia stężenia ramiprylu we krwi. Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz krążenia pozaustrojowego, w którym krew narażona jest na kontakt z ujemnie naładowanymi powierzchniami, ponieważ może to doprowadzić do wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych; dotyczy to m.in. dializy i hemofiltracji z zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepływowych (np. z poliakrylonitrylu) oraz aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu.Interakcje
Stosowanie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i/lub innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze może nasilać hipotensyjne działanie ramiprylu. Ostrożnie stosować w skojarzeniu z β-adrenolitykami. Stosowanie w skojarzeniu z diuretykami oszczędzającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu we krwi może zwiększać ryzyko hiperkaliemii; ramipryl może ograniczać utratę potasu powodowaną przez diuretyki tiazydowe; w przypadku konieczności stosowania w skojarzeniu zachować ostrożność i kontrolować stężenie potasu. W leczeniu cięższych postaci nadciśnienia tętniczego lek można jednak z dobrym efektem stosować w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi, takimi jak anatagoniści wapnia i β-adrenolityki; dużą skuteczność ma skojarzenie zwłaszcza z lekiem moczopędnym, który zwiększa aktywność układu renina-angiotensyna. Stosowanie równolegle z allopurynolem, lekami immunosupresyjnymi, kortykosteroidami, prokainamidem, cytostatykami i innymi lekami mogącymi wpływać na morfologię krwi zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń morfologii krwi. Ramipryl może nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny i pochodnych sulfonylomocznika. NLPZ mogą zmniejszać działanie inhibitorów ACE, w tym ramiprylu. Ze względu na możliwość wywołania hipotonii, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, przed włączeniem leku zaleca się odstawienie 2-3 dni wcześniej stosowanego diuretyku. Gdy nie jest to możliwe, przed planowanym skojarzeniem należy zmniejszyć dawkę stosowanego leku moczopędnego i początkową dawkę ramiprylu. Łączne podawanie z neuroleptykami może powodować hipotonię ortostatyczną. Równoczesne stosowanie z solami litu zwiększa ryzyko wystąpienia objawów zatrucia litem (wskazane monitorowanie jego stężenia w surowicy). Podczas przyjmowania inhibitorów ACE istnieje wieksze prawdopodobieństwo nasilenia reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych przeciw toksynom owadów; przypuszcza się, że efekt taki może wystąpić również w powiązaniu z innymi alergenami.Działanie niepożądane
Hipotonia ortostatyczna, omdlenie, osłabienie i uczucie zmęczenia, nadmierna pobudliwość nerwowa lub ruchowa, drżenia, zaburzenia świadomości, parestezje, obniżenie nastroju, bóle i zawroty głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenia snu, kurcze mięśniowe, skórne odczyny uczuleniowe i nadwrażliwość na światło, zapalenie spojówek, nasilone wypadanie włosów, nasilony objaw Raynauda, osutka, pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy. Ze strony układu sercowo-naczyniowego: w razie znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego możliwość wystąpienia bólu dławicowego, zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz nadkomorowy, migotanie przedsionków, bradykardia), u chorych z grupy zwiększonego ryzyka niedokrwienie serca lub mózgu. Ze strony przewodu pokarmowego: uczucie suchości w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia trawienia, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, dyskomfort w nadbrzuszu, ból; zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby, cholestaza), zapalenie trzustki. Ze strony układu oddechowego: suchy kaszel, skurcz oskrzeli, nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie oskrzeli, duszność. Ze strony układu moczowo-płciowego: zaburzenia czynności nerek, oliguria, nasilenie już istniejącego białkomoczu, impotencja. W przypadkach hipotonii, zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i jednoczesnego stosowania leków nefrotoksycznych może dojść do rozwoju ostrej niewydolności nerek. Inne: dodatni wynik testu na obecność ANA, bóle i/lub zapalenie stawów oraz mięśni, gorączka, zapalenie naczyń, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu, małopłytkowość, pancytopenia, zwiększenie stężenia potasu i sodu we krwi.Ciąża i laktacja
Kategoria D. U kobiet w ciąży ramipryl należy zastąpić lekiem z innej grupy. U kobiet planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia. W małych ilościach przenika do pokarmu kobiecego; nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Dorośli. P.o., w leczeniu przewlekłym dawkę dostosować indywidualnie. Nadciśnienie tętnicze. Początkowo 2,5 mg 1 ×/d, w razie potrzeby co 2-4 tyg. stopniowo zwiększać do 5 mg 1 ×/d; maks. 10 mg/d; u osób z silną

aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron początkowo 1,25 mg/d. Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Początkowo 2,5 mg 1 ×/d; po 1-2 tyg. należy zwiększyć dawkę do 5 mg/d, a po dalszych 3 tyg. do dawki podtrzymującej 10 mg 1 ×/d. Leczenie chorób nerek. U chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią oraz u osób z nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa początkowo 1,25 mg 1 ×/d; po 2 tyg. leczenia zaleca się zwiększenie dawki do 2,5 mg/d, a po kolejnych 2 tyg. - do 5 mg 1 ×/d; u chorych na cukrzycę z nefropatią cukrzycową i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka ze strony układu krążenia początkowo 2,5 mg 1 ×/d; po 2 tyg. leczenia zaleca się zwiększenie dawki do 5 mg/d, a po kolejnych 2-3 tyg. - do 10 mg 1 ×/d. Objawowa niewydolność serca. Początkowo 1,25 mg 1 ×/d, dawkę podwajać co 1-2 tyg. do maks. dawki 10 mg/d; zaleca się stosowanie w 2 daw. podz. Prewencja wtórna po zawale serca u osób z niewydolnością serca. Lek podaje się po 48 h od zawału u osób stabilnych klinicznie i hemodynamicznie; dawka początkowa wynosi 2,5 mg 2 ×/d, jeżeli jest źle tolerowana, przez 2 dni stosować dawkę 1,25 mg 2 ×/d, następnie zwiększyć ją do 2,5 mg 2 ×/d; dawkę tę zwiększa się następnie po 1-3 dniach do 5 mg 2 ×/d. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg 2 ×/d, należy zaprzestać leczenia. U osób z klirensem kreatyniny 30-60 ml/min nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej (2,5 mg/d), dawka maks. 5 mg/d; u osób z klirensem kreatyniny 10-30 ml/min dawka początkowa wynosi 1,25 mg, dawka maks. 5 mg/d; u poddawanych dializie chorych na nadciśnienie tętnicze dawka początkowa 1,25 mg/d, dawka maks. 5 mg/d, lek podawać kilka godzin po zakończeniu dializy. U chorych z niewydolnością wątroby dawka maks. wynosi 2,5 mg/d. U osób leczonych diuretykami początkowo zwykle 1,25 mg/d.Uwagi
Przed leczeniem oraz 7 dni po jego rozpoczęciu należy skontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi. Zwiększenie stężenia kreatyniny o 10-20% nie stanowi zazwyczaj wskazania do odstawienia leku.

Propafenon (propafenone)
antiarrhythmicum

Działanie:
Lek zaliczany do klasy IC leków przeciwarytmicznych wg podziału Vaughana Williamsa, wykazujący działanie miejscowo znieczulające. Działa stabilizująco na błony komórkowe. Hamuje szybki prąd sodowy, zmniejsza amplitudę i zwalnia fazę 0 potencjału czynnościowego (depolaryzację), znacznie wydłuża przewodzenie. Nie wpływa na czas trwania potencjału czynnościowego, nieznacznie wydłuża okres refrakcji. Podwyższa próg pobudliwości, hamuje powstawanie pobudzeń w obrębie przedsionków i komór. W EKG można stwierdzić wydłużenie odstępu PQ i poszerzenie zespołu QRS. Działa inotropowoujemnie. Wykazuje słabe właściwości β-adrenolityczne, jego aktywność stanowi u człowieka ok. 1/40 aktywności propranololu. W dużych dawkach blokuje także kanały wapniowe; wykazuje ok. 1/75 potencjału werapamilu, hamuje wolne kanały wapniowe; działanie to prawdopodobnie nie przyczynia się do działania przeciwarytmicznego. Po podaniu p.o. wchłania się prawie całkowicie z przewodu pokarmowego. tmax wynosi 2-3,5 h. Dostępność biologiczna propafenonu wynosi 5-50% i zależy głównie od uwarunkowanej genetycznie zdolności chorego do metabolizowania leku. Propafenon jest metabolizowany w wątrobie, gdzie podlega efektowi pierwszego przejścia. U ponad 90% pacjentów lek jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do dwóch czynnych metabolitów: 5-hydroksypropafenonu - z udziałem izoenzymu CYP2D6 oraz N-depropylopropafenonu (norpropafenonu) - z udziałem CYP3A4 i CYP1A2. Aktywność przeciwarytmiczna tych metabolitów jest zbliżona do związku macierzystego, ale ich stężenie we krwi jest o 20% mniejsze w porównaniu z propafenonem. U mniej niż 10% pacjentów metabolizm propafenonu jest wolniejszy, gdyż nie powstaje 5-hydroksypropafenon lub tworzy się on w minimalnej ilości. U pacjentów szybko metabolizujących farmakokinetyka ma charakter nieliniowy, zaś u pacjentów wolno metabolizujących ma charakter liniowy. U osób wolno metabolizujących, po podaniu tej samej dawki, stężenie leku może być 1,5-5-krotnie większe niż u szybko metabolizujących. Ponieważ stan stacjonarny osiągany jest po 34 dniach stosowania leku, schemat dawkowania początkowego jest taki sam w obu grupach. konieczne jest dokładne indywidualne dostosowanie dawki ze zwróceniem szczególnej uwagi na kliniczne objawy toksyczności oraz zmiany w zapisie EKG. W ok. 95% wiąże się z białkami osocza. Przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego. Po podaniu i.v. początek działania występuje po 3-5 min i trwa przez ok. 4 h. Wydalany jest prawie całkowicie w postaci metabolitów; ok. 57% dawki wydalane jest z żółcią i kałem, 18-38% dawki z moczem. t1/2 u chorych z fenotypem szybko metabolizującym lek wynosi 2,8-11 h, natomiast u chorych wolno metabolizujących propafenon - ok. 17 h.Wskazania
Leczenie doraźne i profilaktyka nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory. Zaburzenia rytmu serca w zespole WPW. Rzadko w komorowych zaburzeniach rytmu serca, szczególnie niewskazany u chorych po zawale serca, z niewydolnością serca.Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Klinicznie jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogenny (o ile nie jest spowodowany zaburzeniami rytmu serca), bradykardia wywołująca objawy kliniczne. Zaburzenia przewodzenia przedsionkowego, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, blok odnóg pęczka Hisa, zaburzenia czynności węzła zatokowego u osób bez czynnego stymulatora serca. Ciężka obturacyjna choroba płuc, istotne zaburzenia elektrolitowe, klinicznie istotne niedociśnienie. Stosowanie leków przeciwarytmicznych z grupy IC u chorych z organicznymi chorobami serca wiąże się z istotnym ryzykiem. Propafenon i inne leki przeciwarytmiczne z grupy I mogą być stosowane na podstawie indywidualnych decyzji jedynie u chorych z takimi komorowymi zaburzeniami rytmu serca, które zagrażają życiu, najbezpieczniej po uprzednim wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora. Nie zaleca się stosowania tych leków w łagodniejszych postaciach komorowych zaburzeń rytmu serca (np. w bezobjawowych skurczach dodatkowych). Rozpoczynanie leczenia przeciwarytmicznego u chorych z migotaniem przedsionków wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony serca, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku lub chorych z organicznymi chorobami serca. Propafenon, podobnie jak inne leki przeciwarytmiczne, może nasilać już istniejące zaburzenia rytmu serca lub nawet wywoływać nowe, dlatego w trakcie leczenia propafenonem konieczne jest kliniczne i elektrokardiograficzne monitorowanie chorych. Ze względu na inotropowoujemne i b-adrenolityczne działanie propafenonu oraz zwiększone ryzyko działań arytmogennych należy zachować szczególną ostrożność u chorych z zastoinową niewydolnością serca lub dysfunkcją m. sercowego w wywiadzie; w tych grupach chorych lek ten stosuje się wyjątkowo rzadko, po wyważeniu oczekiwanych korzyści i ryzyka. W przypadku wydłużenia się zespołu QRS o więcej niż 20% w stosunku do wartości wyjściowej lub odstępu QT należy w przypadku postaci leku do stososowania p.o. zmniejszyć dawkę, a w razie potrzeby odstawić lek, w przypadku postaci do stosowania pozajelitowego natychmiast przerwać wstrzyknięcie. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, należy odstawić lek. Leczenie propafenonem może wpływać na próg stymulacji i czułość wszczepionego stymulatora serca; należy zatem sprawdzić działanie stymulatora i w razie potrzeby ponownie go zaprogramować. Istnieje możliwość przejścia napadowego migotania przedsionków w trzepotanie przedsionków z towarzyszącym blokiem przewodzenia w stosunku 2:1 lub 1:1. Ze względu na opisywane przypadki granulocytopenii lub agranulocytozy u chorych leczonych propafenonem chorzy powinni zwracać szczególną uwagę na wystąpienie gorączki lub innych objawów zakażenia. W przypadku pojawienia się nieprawidłowych mian ANA u chorych leczonych propafenonem należy rozważyć przerwanie leczenia. Propafenon może nasilać objawy myasthenia gravis. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z niewydolnością wątroby i/lub nerek. Podczas leczenia należy unikać spożywania soku grejpfrutowego, ponieważ może on zwiększać dostępność biologiczną propafenonu i nasilać jego działania niepożądane. Ze względu na działanie b-adrenolityczne nie zaleca się stosowania leku u chorych na astmę oskrzelową. W trakcie leczenia należy regularnie kontrolować EKG i ciśnienie tętnicze. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa u osób do 18. rż., jednak lek z powodzeniem stosowany jest w tej grupie wiekowej.Interakcje

Równoległe stosowanie propafenonu i digoksyny powoduje zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy, co w niektórych przypadkach wiąże się z nasilonym działaniem digoksyny (np. zmniejszeniem częstotliwości rytmu serca, skróceniem odstępu QT). Propafenon może hamować metabolizm b-adrenolityków (propranolol, metoprolol) i zwiększać ich stężenia w surowicy oraz wydłużać ich t1/2; może to powodować utratę względnej kardioselektywności metoprololu i nasilenie jego działań niepożądanych. Leki hamujące izoenzymy CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A4 cytochromu P-450, takie jak ketokonazol, cymetydyna i chinidyna oraz sok grejpfrutowy, mogą hamować metabolizm propafenonu i zwiększać jego stężenie; podczas równoległego stosowania z cymetydyną nie występują jednak istotne zmiany w EKG poza tymi, które spotyka się podczas monoterapii propafenonem. U chorych otrzymujących równolegle propafenon i lidokainę następuje nasilenie działania inotropowoujemnego propafenonu. Sotalol lub amiodaron mogą nasilać przeciwarytmiczne działanie propafenonu. Istnieją doniesienia o wydłużeniu odstępu QT i wystąpieniu zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes u chorych przyjmujących równolegle propafenon i amiodaron. Należy zachować szczególną ostrożność, stosując propafenon z innymi lekami upośledzającymi czynność węzła zatokowego, przewodnictwo i kurczliwość m. sercowego. Z uwagi na zdolność zwiększania przez rytonawir stężenia propafenonu w osoczu, przyjmowanie propafenonu w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 800-1200 mg/d jest przeciwwskazane. . Środki miejscowo znieczulające nasilają działania niepożądane propafenonu ze strony układu nerwowego. Propafenon zwiększa stężenie równolegle stosowanej warfaryny. W indywidualnych przypadkach należy brać pod uwagę możliwość interakcji między propafenonem a lekami przeciwzakrzepowymi; zaleca się kontrolę wskaźników krzepnięcia. Propafenon zwiększa stężenie teofiliny i dezypraminy w surowicy. Ryfampicyna może nasilać metabolizm propafenonu. Równoległe stosowanie fenobarbitalu może zwiększać klirens propafenonu. Propafenon nasila działanie cyklosporyny. Równoległe stosowanie propafenonu i b-adrenolityków lub trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych nasila działania niepożądane propafenonu. Podczas

jednoczesnego stosowania propafenonu i fluoksetyny lub paroksetyny u osób szybko metabolizujących stężenie propafenonu w osoczu może ulec zwiększeniu, wystarczające może być podawanie mniejszych dawek.Działanie niepożądane
Leukopenia, granulocytopenia, małopłytkowość, agranulocytoza, reakcje alergiczne, brak łaknienia, niepokój, uczucie oszołomienia, zawroty i bóle głowy, omdlenia, ataksja, nieostre widzenie, rzadkoskurcz, zaburzenia przewodzenia w sercu (blok przedsionkowo-komorowy, blok śródkomorowy), działanie proarytmiczne (częstoskurcz, migotanie komór), niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne, nudności, wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, uczucie gorzkiego smaku, bóle brzucha, uszkodzenie komórek wątrobowych, zastój żółci, żółtaczka, zapalenie wątroby, zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wysypka, świąd, zespół tocznia, impotencja, uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej, zwiększona aktywność AST, ALT i fosfatazy alkalicznej w surowicy. W przypadku przedawkowania występują: hipotonia, senność, drgawki, wydłużenie odcinka PQ, poszerzenie zespołu QRS, zaburzenia przewodzenia, zagrażające życiu zaburzenia rytmu, np. częstoskurcz komorowy, trzepotanie i migotanie komór. Brak swoistego antidotum. Leczenie objawowe; hemodializa jest nieskuteczna.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Ze względu na brak odpowiednich badań zaleca się stosowanie w ciąży jedynie, gdy korzyści z leczenia przewyższają zagrożenie dla płodu; nie zaleca się stosowania w I trymestrze ciąży. Nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Dorośli. P.o. Początkowo 150 mg 3 ×/d lub 300 mg 2 ×/d, następnie dawkę można zwiększać stopniowo pod kontrolą EKG co 3-4 dni do dawki maks. 900 mg/d. U chorych o mc. <70 kg stosować mniejsze dawki początkowe. I.v. 0,5-2 mg/kg mc., zwykle 1 mg/kg mc. we wstrzyknięciu trwającym 3-5 min, kontrolując ciśnienie tętnicze i EKG, dawkę można powtórzyć po 90-120 min. We wlewie i.v. trwającym 1-3 h podaje się z prędkością 0,5-1 mg/min. W powolnym wlewie do 560 mg/d. Dzieci. P.o. 8-9 mg/kg mc./d, maks. 20 mg/kg mc./d w 4 daw. podz., przez 4-5 dni, następnie w 3 daw. podz. I.v. we wlewie ciągłym jak u dorosłych. U osób w podeszłym wieku oraz pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory serca (frakcja wyrzutowa <35%) lub uszkodzeniem mięśnia sercowego leczenie zaczynać od małych dawek, zachowując ostrożność, a zwiększania dawki dokonywać co 5-8 dni. U osób z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby konieczna jest modyfikacja dawkowania.Uwagi
Preparat do stosowania i.v. należy rozpuszczać w 5% roztworze glukozy lub fruktozy. W 0,9% roztworze NaCl lek może ulec wytrąceniu. Lek może powodować działania niepożądane ze strony OUN (niewyraźne widzenie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, hipotonia ortostatyczna), dlatego należy poinformować pacjenta o istniejącym niebezpieczeństwie podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

Spironolakton (spironolactone)
antihypertensivum, antikaliureticum, diureticum

Działanie:
Jest nieswoistym antagonistą receptorów aldosteronu działającym w odcinkach dystalnych kanalików nerkowych. Zwiększa wydalanie moczu, jonów sodu i chlorków, ogranicza wydalanie potasu i jonów wodorowych. Działanie to jest szczególnie widoczne, jeśli stężenie aldosteronu jest zwiększone. U chorych z nadciśnieniem pierwotnym oraz z pierwotnym hiperaldosteronizmem obniża ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. Po podaniu p.o. wchłania się szybko, w 90% wiąże się z białkami osocza. Pokarm zwiększa dostępność biologiczną spironolaktonu i zmniejsza efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Ulega przemianie do czynnych metabolitów, w tym kanrenonu i 7α-tiometylospironolaktonu. Lek i jego metabolity przenikają przez łożysko i do pokarmu kobiecego. Wydalanie następuje w postaci metabolitów, głównie z moczem, a w mniejszych ilościach z kałem; t1/2 spironolaktonu wynosi ok. 1,3 h, a jego aktywnych metabolitów ok. 8,9-23 h.Wskazania
Hiperaldosteronizm pierwotny: krótkotrwałe leczenie przedoperacyjne chorych z gruczolakiem albo długotrwałe leczenie zachowawcze, jeśli zabieg operacyjny u pacjenta z niewielkim gruczolakiem wytwarzającym aldosteron jest oceniany jako ryzykowny lub pacjent nie wyraża zgody na zabieg. Diagnostyka hiperaldosteronizmu pierwotnego. Obrzęki różnego pochodzenia, takie jak obrzęk idiopatyczny, obrzęk związany z marskością wątroby lub zastoinową niewydolnością serca, zespół nerczycowy, zwykle w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi; spironolakton może być stosowany również w leczeniu podtrzymującym z zaleceniem leżenia oraz ograniczeniem przyjmowania płynów i sodu. Samoistne nadciśnienie, zwykle w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi i/lub lekami przeciwnadciśnieniowymi. Zapobieganie hipokaliemii u pacjentów leczonych preparatami naparstnicy, jeśli inne leki są nieskuteczne lub przeciwwskazane. Leczenie

odwadniające u pacjentów z niedoborem potasu, gdy inne leki są nieskuteczne lub przeciwwskazane.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, hiperkaliemia, hiponatremia, pierwotna niedoczynność nadnerczy, ostra lub ciężka niewydolność nerek, bezmocz, ciąża, okres karmienia piersią. U osób leczonych długotrwale spironolaktonem, zwłaszcza w podeszłym wieku lub jeżeli występuje u nich upośledzenie czynności nerek albo wątroby, należy kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy i czynność nerek. Ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii należy stosować ostrożnie u chorych na cukrzycę. Podczas leczenia nie należy spożywać alkoholu.Interakcje
Stosowanie równoległe z lekami zawierającymi potas, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami ACE lub NLPZ zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Nasila działanie innych leków moczopędnych i obniżających ciśnienie tętnicze. Spironolakton zmniejsza nasilenie reakcji naczyń na noradrenalinę; należy zachować ostrożność u osób poddawanych zabiegom chirurgicznym. Lek wydłuża t1/2 digoksyny, co prowadzi do zwiększenia jej stężenia w osoczu i nasilenia działania oraz zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Osłabia działanie warfaryny. Stosowany w skojarzeniu z solami litu zwiększa jego stężenie i działanie toksyczne. Neuroleptyki nasilają działanie hipotensyjne spironolaktonu.Działanie niepożądane
Hiperkaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, kwasica metaboliczna, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W przypadku długotrwałego stosowania - u mężczyzn: ginekomastia, zaburzenia wzwodu; u kobiet: zaburzenia miesiączkowania, tkliwość sutków, obniżenie rejestru głosu, hirsutyzm, krwawienia postmenopauzalne, osteomalacja, łagodne podrażnienie skóry, świąd, łysienie. Niezbyt często: lekkie zażółcenie powłok skórnych i błon śluzowych w przebiegu cholestazy wywołanej lekiem. Rzadko: niespecyficzne zmiany zapalne w miąższu wątroby, niewydolność nerek. Bardzo rzadko: agranulocytoza, małopłytkowość, eozynofilia, porażenie wiotkie, paraplegia, ataksja, ból głowy, zaburzenia rytmu i przewodnictwa serca, ospałość, letarg, dezorientacja, zaburzenia libido, krwawienia z błony śluzowej żołądka, owrzodzenie błony śluzowej żołądka, biegunka połączona ze skurczami jelit, bóle brzucha, wymioty, gorączka, plamisto-grudkowe lub rumieniowe wysypki skórne, pokrzywka. W przypadku przedawkowania należy rozważyć sprowokowanie wymiotów lub płukanie żołądka, można podać we wlewie i.v. mieszaninę glukozy z insuliną krótko działającą oraz leki moczopędne, w cięższych przypadkach - dializa.Ciąża i laktacja
Lek i jego metabolity przenikają przez łożysko i do pokarmu kobiecego. Nie stosować w ciąży i okresie karmienia piersią.Dawkowanie
P.o.; stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi działającymi na proksymalną część kanalików nerkowych. Hiperaldosteronizm. W celu przygotowania do zabiegu operacyjnego 100-400 mg/d w daw. podz.; lek można w razie potrzeby stosować długotrwale u osób, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji; należy wówczas co 14 dni zmniejszać dawkę początkową do najmniejszej dawki skutecznej. Diagnostyka hiperaldosteronizmu pierwotnego. Test długotrwały: 400 mg/d przez 3-4 tyg.; jeśli nastąpi zwiększenie stężenia potasu w surowicy i obniżenie ciśnienia tętniczego, wynik testu jest uznawany za dodatni. Test krótkotrwały: 400 mg/d przez 4 dni. Jeśli stężenie potasu w surowicy krwi zwiększy się podczas stosowania spironolaktonu, a następnie zmaleje po jego odstawieniu, wynik testu uznaje się za dodatni.Obrzęki. Dorośli początkowo zwykle 100 mg/d w 2 daw. podz.; dawka podtrzymująca wynosi zwykle 25-300 mg/d; dzieci 2-3 mg/kg mc./d w daw. podz. Zespół nerczycowy (w przypadku nieskuteczności glikokortykosteroidów): 50-150 mg/d. Nadciśnienie tętnicze. 50-100 mg/d, następnie dawkę należy ustalać indywidualnie, w razie potrzeby można zwiększać co 2 tyg., jednak obecnie zaleca się stosowanie dawki podtrzymującej 25-50 mg/d. Niewydolność serca. Jako leczenie uzupełniające, zwykle 12,5-25 mg/d. Hipokaliemia. 25-100 mg/d. Uwagi
Stosowanie u sportowców może wywołać fałszywie dodatnie wyniki testów antydopingowych. Lek może ograniczać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Suksametonium (chlorek suksametonium) (suxamethonium chloride)
myorelaxans

Działanie:
Depolaryzujący lek zwiotczający mięśnie szkieletowe o bardzo krótkim czasie działania do stosowania i.v. Podobnie jak acetylocholina łączy się z receptorami cholinergicznymi płytki motorycznej, prowadząc do jej depolaryzacji. Zwiotczenie mięśni utrzymuje się tak długo, jak długo zapewnione jest odpowiednie stężenie chlorku suksametonium w osoczu. Zwiotczenie mięśni pojawia się bardzo szybko (<1 min po podaniu i.v.) i utrzymuje średnio 4-6 min. Chlorek suksametonium jest szybko hydrolizowany przez cholinoesterazy w osoczu i

w tkankach. Ok. 10% dawki leku wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Porażenie mięśni następujące po podaniu suksametonium ma charakter progresywny. Obejmuje ono początkowo mięśnie twarzy i krtani, a następnie mięśnie międzyżebrowe, przeponę i pozostałe mięśnie szkieletowe. Nie wykazuje działania na macicę ani inne mięśnie gładkie. Dzięki małej rozpuszczalności w tłuszczach i zjonizowanemu charakterowi cząsteczki nie przenika przez łożysko. Chlorek suksametonium nie wykazuje bezpośredniego działania na mięsień sercowy. Stymuluje jednak zwoje nerwowe i receptory muskarynowe, przez co może spowodować zaburzenia rytmu serca, włącznie z zatrzymaniem rytmu serca. Po podaniu leku obserwuje się przejściowe zwiększenie stężenia potasu i aktywności CPK w osoczu. Chlorek suksametonium bezpośrednio po podaniu powoduje wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Rzadko może powodować uwolnienie histaminy. t1/2 u dorosłych wynosi ok. 4,3 min, u dzieci 1,8 min, u niemowląt 1,7 min. Lek jest rozkładany przez pseudocholinesterazy osoczowe do choliny i sukcynylomonocholiny, a następnie pod wpływem esterazy wątrobowej do choliny i kwasu bursztynowego. 2% dawki wydalane jest z moczem.Wskazania

Krótkotrwałe zwiotczenie mięśni szkieletowych potrzebne do wykonania intubacji podczas krótkich zabiegów chirurgicznych. Pomocniczo w leczeniu drgawek wywołanych elektrowstrząsami lub przedawkowaniem leków.Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, złośliwa hipertermia w wywiadzie (także rodzinnym), miopatia dotycząca mięśni szkieletowych, myasthenia gravis, ciężkie choroby wątroby lub nerek, nadciśnienie śródczaszkowe, otwarte urazy gałki ocznej, rozległe uszkodzenia tkanek, hiperkaliemia, zmniejszona aktywność cholinoesterazy osoczowej. Nie stosować u osób, u których zwiększenie stężenia jonów potasowych może być niebezpieczne (np. rozległe oparzenia, urazy rdzenia kręgowego, paraplegia, tężec, urazy wielonarządowe, niewydolność nerek). Premedykacja atropiną zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkiej bradykardii po podaniu chlorku suksametonium. Po zbyt częstym podawaniu kolejnych dawek może wystąpić tachyfilaksja. Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie leki miejscowo znieczulające, u pacjentów z podwyższoną lub obniżoną temperaturą ciała oraz w przypadku hiperkaliemii. W stanach połączonych ze zmniejszeniem aktywności cholinoesterazy (ciężki uogólniony tężec, gruźlica, inne ciężkie przewlekłe zakażenia, ciężkie poparzenia, choroby przebiegające z wycieńczeniem, choroby nowotworowe, przewlekła niedokrwistość i niedożywienie, krańcowa niewydolność wątroby, ostra lub przewlekła niewydolność nerek, choroby autoimmunologiczne, obrzęk śluzowaty, kolagenozy, wymiana osocza, plazmafereza, krążenie pozaustrojowe, ciąża i okres połogu, osoby narażone zawodowo na kontakt ze związkami fosforu) może wystąpić przedłużająca się i nasilona blokada nerwowo-mięśniowa. Stosowanie leku u dzieci i młodzieży należy ograniczyć jedynie do przypadków nagłych - u pozornie zdrowych pacjentów z nierozpoznaną miopatią (jak np. dystrofia mięśniowa Duchenne'a) może dojść do ostrej rabdomiolizy z hiperkaliemią.Interakcje

Środki zmniejszające aktywność cholinoesterazy osoczowej, których działanie przedłuża blok nerwowo-mięśniowy po podaniu suksametonium: fosforoorganiczne środki owadobójcze, krople do oczu z jodkiem ekotiopatu, trymetafan, związki działające antagonistycznie do cholinoesterazy (neostygmina, pirydostygmina, fizostygmina, edrofonium), produkty lecznicze cytotoksyczne (cyklofosfamid, tiotepa), leki psychotropowe (fenelzyna, promazyna, chloropromazyna), środki anestetyczne (ketamina, morfina, petydyna, pankuronium). Leki potencjalnie znoszące aktywność cholinoesterazy: aprotynina, difenhydramina, prometazyna, estrogeny, oksytocyna, steroidy w dużych dawkach, przewlekle stosowane doustne środki antykoncepcyjne. Leki nasilające działanie suksametonium bez wpływu na cholinoesterazę: sole magnezu, węglan litu, azatiopryna, chinina, chlorochina, antybiotyki aminoglikozydowe, polimyksyny, klindamycyna, prokainamid, werapamil, β-adrenolityki, lignokaina, prokaina, halotan, enfluran, izofluran, eter. Jednoczesne stosowanie z glikozydami naparstnicy zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.Działanie niepożądane

Zespół hipertermii złośliwej, zaburzenia rytmu serca, bradykardia zatokowa lub tachykardia, rytm węzłowy, zatrzymanie akcji serca, spadek lub wzrost ciśnienia tętniczego, hiperkaliemia, bezdech, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, blok II fazy, pooperacyjne bóle mięśniowe, drżenie mięśniowe, rabdomioliza i w jej następstwie ostra niewydolność nerek, nasilony ślinotok, odczyny alergiczne, skurcze oskrzeli. Chlorek suksametonium stosowany w cesarskim cięciu może spowodować zmniejszenie napięcia mięśniowego i wentylacji płuc u noworodka. Przedawkowanie: przedłużające się porażenie mięśni. Antidota: w razie wystąpienia hipertermii złośliwej - dantrolen. W przypadku bloku II fazy należy stwierdzić spontaniczne ustępowanie bloku po 20-30 min za pomocą stymulatora nerwów obwodowych, a następnie podać neostygminę i atropinę.Ciąża i laktacja

Kategoria C. U kobiet w ciąży stosować wyłącznie, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Rozpatrując zastosowanie w czasie porodu, należy uwzględnić ryzyko wystąpienia bezdechu u dziecka (ocenia się, że działanie to może wystąpić po podaniu rodzącej dawki >1 mg/kg mc.). Lek może być stosowany w okresie karmienia piersią.Dawkowanie

Dawkę ustalać indywidualnie. Dorośli. Krótkie zabiegi chirurgiczne: i.v., zwykle 40 mg, dawka optymalna 20-80 mg (0,5-1,5 mg/kg mc.); zwiotczenie mięśni występuje po ok. 1 min i trwa ok. 2 min; powrót do stanu sprzed podania leku następuje po ok. 8-10 min. Dłuższe zabiegi chirurgiczne: i.v. lub we wlewie kroplowym, 0,1-1 mg/kg mc., dawka zazwyczaj stosowana we wlewie 2,5-4 mg/min. Całkowita dawka maks. - 500 mg/h. Dzieci. I.v. 1-2 mg/kg mc. (u dzieci starszych zmniejszyć dawkę). Noworodki i niemowlęta. I.v. 2-3 mg/kg mc. Całkowita dawka maks. u dzieci wynosi 150 mg.Uwagi
Lek powinien być podawany w indywidualnie dobieranych dawkach pod kontrolą doświadczonego lekarza, który dobrze zna działanie leku i ewentualne powikłania związane z jego stosowaniem. Leku nie należy podawać, jeśli nie zapewniono warunków do reanimacji, tlenoterapii i wentylacji mechanicznej. Chlorku suksametonium nie należy mieszać z tiopentalem w tej samej strzykawce. Podanie 3 min przed chlorkiem suksametonium niedepolaryzującego środka zwiotczającego mięśnie zapobiega drżeniom mięśniowym.

Fentanyl (fentanyl)
analgeticum, narcoticum

Działanie:
Silnie działający syntetyczny lek przeciwbólowy z grupy opioidów, agonista receptorów opioidowych μ. Działa ok. 100 razy silniej niż morfina (0,1 mg fentanylu odpowiada pod względem działania przeciwbólowego w przybliżeniu 10 mg morfiny), co wynika z lepszej rozpuszczalności w tłuszczach i łatwiejszego przenikania przez barierę krew-mózg. Stopień znieczulenia zależy od zastosowanej dawki oraz stężenia osoczowego. Podanie i.v. 2 ml (0,1 mg) fentanylu dorosłym pacjentom, niepoddanym premedykacji powinno zapewnić skuteczne zniesienie bólu na 10-20 min w czasie zabiegu powodującego niewielkie dolegliwości bólowe. Podanie 4-10 ml (0,2-0,5 mg) fentanylu w szybkim wstrzyknięciu i.v. (bolus) powoduje zniesienie bólu na ok. 1 h. Wywołana analgezja jest skuteczna w zabiegach ze średnim nasileniem bólowym. Podanie dawki 0,05 mg/kg mc. i.v. znosi ból na 4-6 h w czasie operacji o dużym nasileniu bólu. Korelacja między działaniem farmakologicznym a stężeniem fentanylu w osoczu jest następująca: działanie analgetyczne występuje przy stężeniu osoczowym 0,3-1,5 ng/ml, zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych - po przekroczeniu stężenia 2 ng/ml, stłumienie oddychania może wystąpić przy stężeniu 1-5 ng/ml, znieczulenie i ciężka niewydolność oddechowa - przy stężeniu 10-20 ng/ml. Śródoperacyjnym zwyżkom ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na bodźce chirurgiczne zapobiega utrzymanie stężenia nie mniejszego niż 15 ng/ml. Fentanyl umożliwia prowadzenie znieczulenia ze stabilnym krążeniem, nie wpływa depresyjnie na m. sercowy, nie powoduje uwolnienia histaminy, a w większych dawkach zmniejsza wywołane przez stres zmiany hormonalne. Po podaniu i.v. zaczyna działać po ok. 2 min, tmax wynosi 3-5 min, czas działania jest krótki - 30 min. Po podaniu i.m. odpowiednio: początek działania po 7-15 min, tmax wynosi 20-30 min, a czas działania 1-2 h. Po podaniu w postaci przezskórnego systemu terapeutycznego stężenie fentanylu w osoczu stopniowo zwiększa się przez 12-24 h, a następnie jego wartości utrzymują się w trakcie stosowania plastra. Przezskórny system terapeutyczny zapewnia ciągłe podawanie leku przez 72 h. Po usunięciu plastra stężenie osoczowe fentanylu zmniejsza się o 50% średnio po 17 h (13-22 h). Po podaniu na błonę śluzową jamy ustnej fentanyl jest szybko wchłaniany, dostępność biologiczna wynosi 65% (50% dawki wchłania się z błony śluzowej, 50% jest połykane, przy czym 30% połkniętej dawki przenika również do krwi); tmax wynosi wówczas ok. 1 h. Po podaniu i.v. stężenie osoczowe fentanylu zmniejsza się gwałtownie (szybka redystrybucja do tkanki tłuszczowej, mięśniowej i płucnej), t1/2 poszczególnych faz dystrybucji wynoszą odpowiednio: ok. 1 min i 18 min, a t1/2 eliminacji ok. 17 h. Po podaniu podpoliczkowym t1/2 w fazie eliminacji wynosi ok. 22 h. U chorych poddawanych operacjom na aorcie brzusznej z jej zaciskaniem obserwuje się wydłużenie t1/2 eliminacji. Fentanyl w 80-85% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami i a1-glikoproteiną. Metabolizowany jest w wątrobie. Ok. 75% dawki wydalane jest w postaci nieczynnych metabolitów w ciągu 24 h, z moczem i żółcią, jedynie 10% z moczem w postaci niezmienionej.Wskazania
Zniesienie bólu i odpowiedzi hemodynamicznej na intubację podczas indukcji znieczulenia ogólnego oraz utrzymanie efektu analgetycznego podczas podtrzymywania znieczulenia. Uzupełnienie działania analgetycznego podczas znieczulenia ogólnego i miejscowego. Analgezja podczas znieczuleń ambulatoryjnych - zabiegi diagnostyczne lub małe zabiegi operacyjne (stosowane małe dawki). Składnik analgetyczny premedykacji i neuroleptoanalgezji. Znieczulenie chorych z grup zwiększonego ryzyka poddawanych dużym zabiegom operacyjnym (w dużych dawkach, w skojarzeniu z tlenem oraz środkiem zwiotczającym). Analgosedacja chorych na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Leczenie bólu pooperacyjnego oraz bólu występującego w zawale serca. W postaci przezskórnego systemu terapeutycznego leczenie bólów przewlekłych i opornych na leczenie (np. nowotworowych). W postaci tabletek podpoliczkowych w leczeniu

bólów przebijających u dorosłych z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub opioidy, depresja oddychania (z wyjątkiem chorych sztucznie wentylowanych lub znieczulonych ogólnie), choroby układu oddechowego przebiegające z obturacją, równoległe stosowanie inhibitorów MAO oraz 14 dni po ich odstawieniu. Preparatu w postaci tabletek podpoliczkowych nie należy również stosować u osób nieotrzymujących leczenia podtrzymującego opioidami, osób do 18. rż. Nie stosować fentanylu zewnątrzoponowo ani podpajęczynówkowo u osób z przeciwwskazaniami do tych rodzajów znieczulenia. Należy zmniejszyć dawkę u chorych w podeszłym wieku, z hipowolemią i/lub wyniszczonych. Należy zachować ostrożność u chorych z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy, z chorobami płuc, zmniejszoną rezerwą oddechową, chorobą alkoholową, upośledzoną czynnością wątroby i/lub nerek. Należy zachować ostrożność u chorych ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, zaburzeniami świadomości, w stanie śpiączki - spadek ciśnienia tętniczego może zmniejszyć przepływ mózgowy, zwolnienie oddechu i następowa retencja CO2 może doprowadzić do narastania obrzęku mózgu. Lek należy stosować bardzo ostrożnie u chorych z bradyarytmią - fentanyl może wywołać bradykardię lub asystolię, jeśli nie podano wystarczającej ilości środków cholinolitycznych lub jeśli jest stosowany równocześnie ze środkami zwiotczającymi mięśnie, które nie wykazują działania wagolitycznego. Duże dawki fentanylu mogą spowodować zatrzymanie oddechu, sztywność mięśni. Podawanie fentanylu w okresie porodu może spowodować niewydolność oddechową u noworodka. Po podaniu fentanylu do przestrzeni zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej chorych należy monitorować przez 24 h ze względu na ryzyko wystąpienia depresji ośrodka oddechowego. Fentanyl należy stosować ostrożnie u osób otrzymujących leki wpływające na serotoninergiczny układ neuroprzekaźnikowy; zespół serotoninowy może wystąpić podczas stosowania z lekami serotoninergicznymi, np. inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, leków wpływających na metabolizm serotoniny (m.in. inhibitory MAO). W razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego należy przerwać stosowanie fentanylu. Długotrwałe leczenie fentanylem może doprowadzić do uzależnienia się pacjenta lub rozwoju tolerancji. W przypadku przezskórnego systemu terapeutycznego leku nie należy stosować do leczenia bólu ostrego lub pooperacyjnego u chorych gorączkujących(może dojść do zwiększenia stężenia osoczowego fentanylu o 1/3), u dzieci do 2. rż. Przezskórny system terapeutyczny należy stosować wyłącznie na nieuszkodzoną skórę, nie stosować plastrów uszkodzonych lub rozciętych.Interakcje
Synergizm działania z innymi lekami wpływającymi depresyjnie na OUN, zwłaszcza z barbituranami, pochodnymi benzodiazepiny, neuroleptykami, anestetykami halogenowymi, lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, opioidami, alkoholem, lekami przeciwhistaminowymi o działaniu sedatywnym; podczas skojarzonego stosowania z tymi lekami należy zmniejszyć dawkę fentanylu i zachować szczególną ostrożność ze względu na działanie depresyjne na oddychanie. Droperydol stosowany równocześnie z fentanylem może wywołać hipotensję, mogą także wystąpić objawy pozapiramidowe. Leki zwiotczające niewykazujące działania wagolitycznego stosowane jednocześnie z fentanylem zwiększają ryzyko wystąpienia bradykardii i asystolii. Silne inhibitory CYP3A4 cytochromu P-450 (rytonawir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna, nelfinawir, nefazodon) mogą zwiększać stężenie fentanylu we krwi. 2 tyg. przed zabiegiem chirurgicznym lub znieczuleniem wskazane jest przerwanie podawania inhibitorów MAO. Ogólne lub dospojówkowe stosowanie β-adrenolityków przed zabiegiem, podczas którego stosuje się fentanyl, zwiększa ryzyko wystąpienia bradykardii.Działanie niepożądane
Depresyjny wpływ na ośrodek oddechowy (zwolnienie oddychania lub bezdech) może się ujawnić z pewnym opóźnieniem w stosunku do czasu trwania znieczulenia ogólnego oraz do 24 h po podaniu do przestrzeni zewnątrzoponowej albo podpajęczynówkowej (przy prawidłowym dawkowaniu u chorych z bólem przewlekłym przyjmujących fentanyl w postaci przezskórnego systemu terapeutycznego ryzyko wystąpienia tego objawu jest zminimalizowane). Sztywność mięśni (w tym również oddechowych) - działanie to można zminimalizować, podając w premedykacji pochodne benzodiazepiny oraz wstrzykując powoli i.v. dawkę fentanylu, drżenia mięśniowe. Bradykardia, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, nudności, wymioty, zaparcia, senność, nerwowość, osłabienie, depresja pooperacyjna, nadmierne pobudzenie, zawroty głowy. Rzadziej: skurcz krtani, skurcz moczowodów, wzrost ciśnienia w drogach żółciowych, zaburzenia widzenia, dreszcze. Sporadycznie: reakcje alergiczne (reakcja anafilaktyczna, skurcz oskrzeli, pokrzywka, świąd), asystolia. Rzadko występowała wtórna depresja oddychania po operacji. Stosowany w położnictwie może powodować depresję oddechową u noworodka. Podczas stosowania skojarzonego z droperydolem obserwowano odczucie chłodu, dreszcze, niepokój, zwłaszcza ruchowy, a po operacji - omamy, zespoły pozapiramidowe. Podczas stosowania przezskórnego systemu terapeutycznego sporadycznie mogą wystąpić skórne odczyny alergiczne w postaci osutki, rumienia i świądu (ustępują 24 h po odklejeniu plastra). W przypadku stosowania w postaci tabletek podpoliczkowych mogą wystąpić działania w miejscu podania leku - ból, owrzodzenie, podrażnienie, parestezje,

zaburzenia czucia, rumień, obrzęk, opuchlizna, pęcherze. Długotrwałe stosowanie fentanylu może prowadzić do rozwoju tolerancji oraz uzależnienia psychicznego i fizycznego. W przypadku przedawkowania depresja oddechowa (od spowolnienia oddechu do bezdechu), uczucie zimna, wilgotna skóra, senność, osłabienie, zawroty głowy, ale również nerwowość, niepokój, szpilkowate źrenice. W przypadku hipowentylacji lub bezdechu należy podać tlen oraz wspomagać oddychanie i/lub wdrożyć oddech kontrolowany. Swoisty antagonista - nalokson. Jeśli depresja oddechowa wiąże się ze sztywnością mięśni, konieczne może być podanie leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w celu ułatwienia oddychania wspomaganego i kontrolowanego. Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych i postępowania w przypadku przedawkowania - patrz: zarejestrowane materiały producenta.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Nie zaleca się stosowania podczas porodu, ponieważ może wywołać niewydolność oddechową u noworodka. Fentanyl przenika do pokarmu kobiecego, dlatego nie należy stosować go w okresie karmienia piersią. W przypadku jednorazowego podania przerwać karmienie na 24 h, w przypadku przezskórnego systemu terapeutycznego - co najmniej 72 h po usunięciu plastra.Dawkowanie
Dawki fentanylu powinny być dostosowane do ogólnego stanu pacjenta, wieku, masy ciała, chorób towarzyszących, rodzaju znieczulenia i zastosowanych leków. Fentanyl można podawać i.m., i.v. - w szybkim wstrzyknięciu (bolus), we wlewie ciągłym lub metodą PCA (patient controlled anesthesia), s.c. - we wstrzyknięciu, we wlewie ciągłym, zewnątrzoponowo - podając dawkę jednorazową, we wlewie ciągłym lub metodą PCA, podpajęczynówkowo - podając dawkę jednorazową lub we wlewie ciągłym, a także w postaci przezskórnego systemu terapeutycznego i w postaci tabletek podpoliczkowych. Premedykacja dorosłych: 0,05-0,1 mg i.m. 45 min przed znieczuleniem lub i.v. 5-10 min przed indukcją znieczulenia. Znieczulenie ogólne złożone z oddechem własnym chorego: dawka wprowadzająca dla dorosłych średnio 0,05-0,2 mg i.v., dla dzieci 3-5 µg/kg mc.; dawki podtrzymujące dla dorosłych 0,05-0,1 mg powtarzane co 30-50 min, dla dzieci 1 µg/kg mc. Znieczulenie ogólne złożone z oddechem kontrolowanym: dawka wprowadzająca dla dorosłych 0,3-3,5 mg i.v., dla dzieci 15 µg/kg mc.; dawki podtrzymujące: dla dorosłych 0,1-0,2 mg lub większe, dla dzieci wlew ciągły 1-3 µg/kg mc./h. W kardiochirurgii: dawka wprowadzająca dla dorosłych przed intubacją 15-40 µg/kg mc., dawki podtrzymujące 3-5 µg/kg mc. lub wlew ciągły 0,3-1 µg/kg mc./min (do dawki całkowitej 50-100 µg/kg mc.), dawka wprowadzająca dla dzieci 25-50 µg/kg mc. Dawkowanie fentanylu dobiera się także do rodzaju zabiegu, w zależności od czasu trwania i ciężkości zabiegu stosuje się różne dawki: krótkie zabiegi ambulatoryjne: małe dawki - 2 µg/kg mc.; większe zabiegi chirurgiczne: średnie dawki - 2-20 µg/kg mc.; długotrwałe i bolesne zabiegi z koniecznością wentylacji po operacji: duże dawki - 20-50 µg/kg mc.; u dzieci producent zaleca stosowanie dawki 2-3 µg/kg mc. Wlew ciągły i.v. U pacjentów z oddechem kontrolowanym: dawka nasycająca w szybkim wlewie lub szybkim wstrzyknięciu i.v. (bolus) wynosi ok. 1 µg/kg mc./min przez pierwsze 10 min, a następnie we wlewie ok. 0,1 µg/kg mc./min. Chorym z zachowanym spontanicznym oddechem 0,05-0,08 µg/kg mc./min. W kardiochirurgii podaje się większe dawki (do 3 µg/kg mc./min). Jako samodzielny lek znieczulający w połączeniu z tlenem i środkiem zwiotczającym (u chorych z grupy dużego ryzyka, np. w kardioanestezji) 50-150 µg/kg mc. W neuroleptoanalgezji (NLA) - 3-5 µg/kg mc. fentanylu z 5 mg droperydolu i.v. Leczenie silnego bólu. I.v. dawka początkowa 0,05 mg fentanylu w czasie 1 min. Jeśli ból nie ustąpi, powyższą dawkę można powtarzać co 10 min aż do jego ustąpienia lub zmniejszenia jego nasilenia, lub do podania dawki łącznej 0,2 mg. S.c. u dorosłych wlew ciągły dostosowany do stanu pacjenta. Dzieci >50 kg mc.: początkowo 25-75 µg co 1 h. Dzieci <50 kg mc.: początkowo 0,5-2 µg/kg mc./h we wstrzyknięciu s.c. lub we wlewie ciągłym. Dzieci <6. mż. początkowo 1/4-1/3 dawki stosowanej u dzieci <50 kg mc., następnie dawkę należy modyfikować zależnie od efektu. W zawale serca 0,1 mg w postaci wolnego wstrzyknięcia i.v. Zewnątrzoponowo 50-100 µg (1-2 µg/kg mc.) (zapewnia analgezję na 1-3 h) lub wlew do cewnika zewnątrzoponowego 25-100 µg/h. Metoda PCA: nasycenie - 75-100 µg; wlew zasadniczy 30-75 µg/h; dawka na żądanie 10-15 µg; czas blokady pompy - 6 min. Podpajęczynówkowo w odcinku lędźwiowym dawka jednorazowa 5-25 µg lub wlew ciągły 0,8 µg/kg mc./h. Bardzo ostrożnie stosować u dzieci <15 kg mc. U osób po 65. rż. konieczne jest zmniejszenie dawek. W przypadku podawania w postaci przezskórnego systemu terapeutycznego u chorych niestosujących do tej pory opioidów należy zastosować małą dawkę fentanylu (12,5 µg/h lub 25 µg/h). U chorych leczonych opioidami należy ocenić zapotrzebowanie dobowe na analgetyk, obliczyć dobową dawkę morfiny, którą następnie przelicza się na dawkę fentanylu podawaną w postaci przezskórnego systemu terapeutycznego. Do czasu wystąpienia działania przeciwbólowego pierwszy raz przyłożonego plastra (efekt występuje po kilkunastu godzinach, a stałe stężenie osoczowe fentanylu ustala się w ciągu 36-48 h) należy kontynuować podawanie dotychczas stosowanych analgetyków opioidowych lub roztworu wodnego morfiny do stosowania p.o. Plaster należy zmieniać co 72 h. Jeżeli działanie przeciwbólowe jest niewystarczające, dawkę należy zwiększyć po 3 dobach o 12,5-25 µg/h. U chorych stosujących dawki >100 µg/h konieczne może być okresowe podawanie krótko działających leków przeciwbólowych. W razie przekroczenia dawki fentanylu 300 µg/h należy stosować także inne opioidowe leki przeciwbólowe. W razie konieczności odstawienia przezskórnego systemu

terapeutycznego należy stopniowo zastępować go innymi preparatami opioidowymi, rozpoczynając od małej, stopniowo zwiększanej dawki, ponieważ stężenie fentanylu w osoczu zmniejsza się stopniowo, osiągając 50% po upływie co najmniej 17 h od odklejenia plastra. W postaci tabletek podpoliczkowych początkowo zwykle 100 µg, dawkę zwiększa się w zależności od potrzeby w zakresie dostępnych mocy tabletek (100-800 µg); u osób otrzymujących wcześniej preparaty zawierające fentanyl dawka początkowa może być większa; szczegółowe informacje dotyczące dostosowania dawkowania - patrz: zarejestrowane materiały producenta. Po ustaleniu dawki w przypadku wystąpienia bólu przebijającego stosuje się 1 tabletkę nie częściej niż co 4 h. Tabletkę natychmiast po delikatnym wyjęciu z blistra należy umieścić między dziąsłem a policzkiem powyżej górnego tylnego zęba trzonowego i trzymać do czasu rozpuszczenia (zwykle 15-25 min), po 30 min ewentualne resztki tabletki można połknąć i popić wodą; tabletek nie należy kruszyć, dzielić, ssać ani żuć, a w trakcie rozpuszczania się leku nie należy jeść ani pić. Osoby z suchością jamy ustnej powinny przed przyjęciem leku zwilżyć jamę ustną wodą.Uwagi
U chorych ze stabilnym bólem nowotworowym fentanyl w postaci przezskórnego systemu terapeutycznego jest analgetykiem alternatywnym dla morfiny o porównywalnym działaniu przeciwbólowym, preferowanym przez wielu chorych ze względu na długotrwałe działanie i wygodną do podawania postać leku, pozwalającą na omijanie drogi pokarmowej, co ma szczególne znaczenie w anoreksji i trudnościach w przyjmowaniu leków p.o. W przypadku stosowania przezskórnego systemu terapeutycznego należy unikać ekspozycji miejsca, w którym przyklejony jest plaster, na bezpośrednie działanie źródeł ciepła (np. koców elektrycznych, lamp rozgrzewających, termoforów, gorących źródeł uzdrowiskowych). Ze względu na możliwe zaburzenia sprawności psychomotorycznej w trakcie stosowania przezskórnego systemu terapeutycznego nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu. Działanie leku utrzymuje się ok. 24 h po odklejeniu plastra, ze względu na powolne uwalnianie się do krwi fentanylu zdeponowanego w tkance podskórnej, co należy uwzględnić w przypadku bardzo rzadko występującej depresji oddechowej, stanowiącej wskazanie do długotrwałego podawania naloksonu w powolnym wlewie i.v.

Etomidat (etomidate)
anaestheticum

Działanie:
Silny, krótko działający dożylny środek anestetyczny. Nie wykazuje działania przeciwbólowego. Jest pochodną imidazolu rozpuszczalną w tłuszczach. Działanie depresyjne na OUN etomidat wywiera za pośrednictwem kwasu γ-aminomasłowego (GABA). Zmniejsza przepływ mózgowy, ciśnienie wewnątrzczaszkowe i wewnątrzgałkowe, działa przeciwdrgawkowo. W przeciwieństwie do innych anestetyków nie zmniejsza przepływu nerkowego i powoduje niewielkie zmiany hemodynamiczne. W 78% wiąże się z białkami osocza. t1/2 wynosi 1-5,4 h, a jego klirens 10-26 ml/kg mc./min. Metabolizm wątrobowy. 85% wydalane w postaci nieczynnych metabolitów przez nerki, a 2% w postaci niezmienionej. Początek działania 30-60 s po podaniu i.v., szczyt po 1 min, czas działania 3-10 min. Działa 12-krotnie silniej od tiopentalu i 4-5-krotnie silniej od metoheksytalu. Czas wybudzania po pojedynczej dawce etomidatu wynosi 3-12 min.Wskazania
Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego i jego podtrzymywanie. Wywiera nieznaczny wpływ depresyjny na układ krążenia i układ oddechowy, dlatego jest polecany w kardiochirurgii, u chorych z niewydolnością serca oraz u osób starszych. Jest stosowany w neuroanestezji oraz do znieczuleń w warunkach ambulatoryjnych.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na etomidat. Przeciwwskazane jest podawanie etomidatu dzieciom we wlewie ciągłym.Interakcje
Nasila działanie depolaryzujących leków zwiotczających mięśnie. U osób z małą aktywnością cholinoesterazy osoczowej może wydłużyć czas działania suksametonium. Leki uspokajające nasilają działanie etomidatu.Działanie niepożądane
Podczas wstrzykiwania etomidatu u 30-75% pacjentów występują mioklonie. Może uczynnić ogniska padaczkowe. Etomidat hamuje czynność nadnerczy - blokuje hydroksylację C11 i C18, hamuje w sposób odwracalny wydzielanie kortyzolu i aldosteronu. U 25% pacjentów wstrzykiwanie i.v. etomidatu wywołuje ból. W zależności od dawki u 13-37% dochodzi do zakrzepowego zapalenia żyły, do której podawano lek. Nudności i wymioty po zastosowaniu etomidatu występują częściej niż po zastosowaniu innych leków znieczulających podawanych i.v. Mogą również wystąpić reakcje nadwrażliwości, kurcz głośni, zaburzenia rytmu serca.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Ostrożnie w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Dawkę należy ustalać indywidualnie. Dawka w indukcji znieczulenia ogólnego u dorosłych wynosi 0,3-0,4 mg/kg mc. i.v., u osób w podeszłym wieku 0,15-0,2 mg/kg mc. i.v. Dawka podtrzymująca 0,25-1 mg/min w wlewie i.v.

U dzieci konieczne może być stosowanie większych dawek (o ok. 30%). U osób z upośledzoną czynnością wątroby lub które otrzymały neuroleptyk, opioid albo lek uspokajający konieczne może być zastosowanie mniejszej dawki etomidatu.Uwagi
Etomidatu nie należy stosować w długotrwałym wlewie, ponieważ hamuje czynność nadnerczy, co może doprowadzić do ich niedoczynności. W przypadku depresji kory nadnerczy jako antidotum podaje się kortykosteroidy. Lek może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

Propofol (propofol)
anaestheticum

Działanie:
Silnie i krótko działający anestetyk dożylny, wywołujący zależną od dawki utratę świadomości. Lek powoduje szybką indukcję, dobrą kontrolę stopnia sedacji oraz szybki powrót świadomości po przerwaniu wlewu (po dawce pojedynczej 2-2,5 mg/kg mc. powrót świadomości następuje po 3-5 min). Rzadko powoduje zwiększenie stężenia histaminy we krwi, nie działa wagolitycznie ani przeciwbólowo. Podczas indukcji znieczulenia może zmniejszać opór obwodowy, obniżać ciśnienie tętnicze, zmniejszać rzut serca bez odruchowej tachykardii oraz wywoływać zależną od dawki depresję oddechową. Podczas podtrzymywania znieczulenia parametry hemodynamiczne pozostają zwykle stabilne. W przypadku zmniejszonego stężenia CO2 we krwi powoduje wzrost oporu mózgowego łożyska naczyniowego, zwolnienie metabolizmu OUN, zmniejszenie zużycia tlenu i obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na możliwość wywoływania przez propofol hipertermii złośliwej. W stężeniach terapeutycznych nie hamuje syntezy hormonów kory nadnerczy. Po podaniu i.v. działanie pojawia się po 30-40 s (czas krążenia ramię-mózg) i utrzymuje się 3-4 min. Po wstrzyknięciu następuje szybkie wyrównywanie stężeń między surowicą a tkankami (szybka dystrybucja - okres półtrwania 2-4 min), a następnie szybka eliminacja (okres półtrwania 30-60 min) w wyniku metabolizmu w wątrobie do nieaktywnego glukuronianiu propofolu i hydrochinonu, a metabolity wydalane są przez nerki. Lek wiąże się z białkami osocza w 97-98%. W stanie stacjonarnym stężenie leku we krwi jest zwykle proporcjonalne do szybkości wlewu i.v. Po wlewie trwającym 1 h stężenie osoczowe propofolu obniża się o 50% w ciągu 5 min, a po wlewie trwającym 10 h - po 7 min (przy prawidłowym dawkowaniu w celu uzyskania sedacji zmniejszenie stężenia osoczowego o 50% wiąże się z powrotem świadomości). Przy 10-dniowym wlewie t1/2 w fazie eliminacji wynosi 1-3 dni. Farmakokinetyka u kobiet i mężczyzn jest podobna. U chorych w podeszłym wieku objętość dystrybucji oraz klirens międzytkankowy są mniejsze, a stężenie szczytowe po iniekcji dawki należnej dla masy ciała większe niż u młodszych chorych, co może zwiększać częstość działań niepożądanych, głównie ze strony układu krążenia i oddychania.Wskazania
Indukcja i podtrzymanie znieczulenia ogólnego, również w chirurgii jednego dnia. Sedacja chorych w czasie zabiegów diagnostycznych oraz w procedurach chirurgicznych prowadzonych w znieczuleniu miejscowym. Sedacja podczas oddychania kontrolowanego na oddziałach intensywnej opieki medycznej.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego lub sedacji, uczulenie na soję lub olej sojowy Nie stosować do znieczuleń w położnictwie, także do cięcia cesarskiego (przenika przez łożysko i może wywołać depresję oddechową u noworodka), sedacji dzieci do 16. rż.,znieczulenia ogólnego u dzieci <1. mż. Nie zaleca się stosowania u noworodków celem wprowadzenia lub podtrzymania znieczulenia. Ostrożnie u chorych z niewydolnością serca, z hipowolemią, niewydolnością oddechową, chorych na padaczkę (może wywołać wystąpienie drgawek podczas wybudzania), z niewydolnością wątroby lub nerek, z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, osłabionych, w podeszłym wieku. Podczas stosowania leku u osób, u których występuje ryzyko nadmiernego zwiększenia stężenia lipidów należy monitorować ich stężenie we krwi. Propofol nie ma działania cholinolitycznego, może powodować bradykardię i asystolię, podczas wprowadzania lub podtrzymywania znieczulenia ogólnego należy rozważyć podanie dożylnego leku antycholinergicznego. Nie zaleca się stosowania propofolu podczas leczenia elektrowstrząsami.
Interakcje
Nie zaobserwowano niezgodności farmakologicznej ze środkami: zwiotczającymi, znieczulenia miejscowego i stosowanymi podczas znieczulenia ogólnego, lekami przeciwbólowymi. Ponieważ stosowanie propofolu z lekami stosowanymi w premedykacji oraz innymi lekami sedatywnymi, nasennymi, opioidami i anestetykami wziewnymi potęguje jego działanie znieczulające i uspokajające konieczne może być zmniejszenie dawek leku. Po podaniu fentanylu może nastąpić zwiększenie stężenia propofolu we krwi, co może prowadzić do zwiększonej częstości bezdechów. Po zastosowaniu suksametonium lub neostygminy może wystąpić bradykardia i zatrzymanie serca. Istnieje ryzyko wystąpienia leukoencefalopatii u pacjentów leczonych

jednocześnie cyklosporyną. Nie należy spożywać alkoholu 8 h przed podaniem propofolu i 8 h po jego podaniu.Działanie niepożądane
Bardzo często: ból w miejscu podania. Często: ból głowy, nudności i wymioty w czasie wybudzania, niedociśnienie tętnicze, bradykardia (ciężka bradykardia występuje rzadko, obserwowano również pojedyncze przypadki asystolii), nagłe zaczerwienienie twarzy i objawy odstawienia leku u dzieci, występujące po nagłym przerwaniu leczenia na oddziale szpitalnym, przemijający bezdech, hiperwentylacja, kaszel i czkawka podczas wprowadzania do znieczulenia. Niezbyt często: zakrzepica i zapalenie żył. Rzadko: ruchy padaczkopodobne podczas wprowadzania, podtrzymania i wybudzania ze znieczulenia. Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna, wydłużony czas wybudzenia, obrzęk płuc, zapalenie trzustki, rabdomioliza (w przypadku stosowania dawki >4 mg/kg mc./h), zmiany zabarwienia moczu po długotrwałym stosowaniu, odhamowanie seksualne podczas do wybudzenia, gorączka pooperacyjna, dystonie, dyskinezy. W przypadku przedawkowania wystąpić może zapaść krążeniowo-oddechowa; leczenie podtrzymujące.Ciąża i laktacja
Nie stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią (przenika do pokarmu kobiecego).Dawkowanie
Wstrzyknięcia lub wlew i.v.; podawanie w powolnym, ciągłym wlewie minimalizuje negatywne efekty hemodynamiczne. Indukcja znieczulenia ogólnego: dorośli przed 55. rż. (ASA I/II stopnia) 1,5-2,5 mg/kg mc., podawać 40 mg w iniekcjach i.v. co 10 s lub w postaci wlewu i.v. Osoby w podeszłym wieku, wyniszczone (ASA III/IV stopnia) 1-1,5 mg/kg mc., podawać 20 mg co 10 s. Dzieci po 8. rż. zwykle 2,5 mg/kg mc., u młodszych dzieci dawka może być większa. Aby zmniejszyć ból spowodowany wstrzyknięciem leku, można dodać do strzykawki lidokainę (1 ml 1% lidokainy na 20 ml 1% propofolu). Podtrzymanie znieczulenia ogólnego: dorośli w skali ASA I/II stopnia: powtarzane wstrzyknięcia i.v. 25-50 mg lub wlew ciągły - 4-12 mg/kg mc./h, po pierwszych 10-15 min podawania dawkę można zmniejszyć o 30-50%; chorzy w wieku podeszłym, w skali ASA III/IV stopnia - wlew 3-6 mg/kg mc./h. Dzieci zwykle 9-15 mg/kg mc./h. Sedacja na OIOM: zwykle 0,3-4 mg/kg mc./h. U osób w podeszłym wieku lub wyniszczonych stosować mniejsze dawki. Sedacja do zabiegów w znieczuleniu regionalnym: wstępne uspokojenie - 0,5-1 mg/kg mc. w ciągu 1-5 min, podtrzymanie działania - 1,5-4,5 mg/kg mc./h. U osób w podeszłym wieku lub wyniszczonych stosować mniejsze dawki, podawać wyłącznie we wlewie. Szczegółowe informacje dotyczące sposobów podawania i stosowanych rozcieńczeń - patrz zarejestrowane materiały producenta.Uwagi
Lek może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Wekuronium (bromek wekuronium) (vecuronium bromide)
myorelaxans

Działanie:
Niedepolaryzujący lek zwiotczający mięśnie szkieletowe przez kompetycyjne blokowanie receptorów cholinergicznych płytki motorycznej między nerwami ruchowymi a mięśniami prążkowanymi. U osób dorosłych i dzieci po 1. rż. wykazuje średni czas działania, natomiast u noworodków i niemowląt ma właściwości długo działającego środka zwiotczającego. Bromek wekuronium jest związkiem o budowie steroidowej. Wykazuje działanie podobne do bromku pankuronium - działa o 1/3 silniej, czas jego działania jest krótszy, a powrót do siły mięśniowej następuje szybciej. ED90 (dawka potrzebna do uzyskania 90% zwiotczenia mięśni) wynosi średnio 0,057 mg/kg mc. Początkowa dawka 0,08-0,10 mg/kg mc. stwarza w ciągu 2,5-3 min dobre i bardzo dobre warunki do przeprowadzenia intubacji oraz maks. blokadę w ciągu 3-5 min. Powtarzanie dawek prowadzi jedynie do minimalnego efektu kumulacyjnego. Powrót 95% siły mięśni następuje mniej więcej 45-65 min po podaniu leku. Bromek wekuronium nie uwalnia histaminy. Nie wywiera wpływu na parametry hemodynamiczne, nie wykazuje działania wago- i sympatykolitycznego. Metabolizm 20-30% leku następuje w wątrobie. 40-75% dawki leku ulega wydalaniu z żółcią w stanie niezmienionym, 15-25% wydalane jest z moczem. 3-deacetylo-wekuronium - jeden z powstających metabolitów leku - wykazuje 50-60% działania zwiotczającego bromku wekuronium. t1/2 wynosi średnio 65-75 min.Wskazania
Lek pomocniczy stosowany podczas znieczulenia ogólnego w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej i zwiotczenia mięśni poprzecznie prążkowanych (w tym oddechowych) w trakcie długotrwałych zabiegów chirurgicznych.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub jony bromkowe. Zaleca się ekstubację wyłącznie po wystarczającym ustąpieniu bloku nerwowo-mięśniowego, należy rozważyć podanie środka znoszącego działanie leków zwiotczających, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wtórnej kuraryzacji. Zachować szczególną ostrożność u osób z reakcjami anafilaktycznymi na inne niedepolaryzujące leki zwiotczające w wywiadzie. Lek w dawkach terapeutycznych nie wpływa na układ sercowo-naczyniowy; niekiedy konieczna może być ocena zastosowania i/lub dawkowania leków wagolitycznych. Zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez cały czas stosowania środków blokujących przewodnictwo

nerwowo-mięśniowe u pacjentów na OIOM. U pacjentów otrzymujących środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i kortykosteroidy, ze względu na ryzyko miopatii, czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy. Zachować ostrożność u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi (myasthenia gravis, miopatie, poliomyelitis), chorobami nerek, wątroby lub dróg żółciowych, ze spowolnionym przepływem krwi (np. w chorobach sercowo-naczyniowych, u pacjentów w podeszłym wieku, z obrzękami), z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipokalcemia, hipermagnezemia), hipoproteinemią, hiperkapnią, odwodnionych, wyniszczonych, ze zwiększonym pH krwi, w hipotermii - może dojść do przedłużenia czasu zwiotczenia mięśni. W oparzeniach rozwija się oporność na niedepolaryzujące środki zwiotczające; zaleca się dostosowanie dawkowania do odpowiedzi klinicznej.Interakcje
Jeśli pacjent otrzymał chlorek suksametonium, należy opóźnić podanie bromku wekuronium do momentu pojawienia się objawów wskazujących na ustępowanie działania zwiotczającego. Nasilenie działania bromku wekuronium mogą powodować: halogenowe wziewne środki znieczulające (np. halotan, izofluran, enfluran), antybiotyki aminoglikozydowe, linkozamidy, tetracykliny, pochodne acyloaminopenicyliny, długotrwale stosowane kortykosteroidy, sole magnezu, sole litu, leki moczopędne, leki blokujące kanał wapniowy, cymetydyna, lidokaina oraz fenytoina lub β-adrenolityki podawane w stanach nagłych. Opisywano wtórną kuraryzację po podaniu w okresie pooperacyjnym: antybiotyków aminoglikozydowych, linkozamidowych, polipeptydowych i pochodnych acyloaminopenicyliny, chinidyny oraz soli magnezu. Uprzednio stosowana długotrwale fenytoina osłabia działanie leku. Inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą nasilać lub osłabiać działanie wekuronium. Równoległe stosowanie z lidokainą może przyspieszać rozpoczęcie jej działania.Działanie niepożądane
Niezbyt często lub rzadko: tachykardia, nadciśnienie, brak skuteczności, zwiększenie lub zmniejszenie skuteczności działania, przedłużenie bloku nerwowo-mięśniowego, opóźnienie wychodzenia ze znieczulenia. Bardzo rzadko: nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, w tym wstrząs, porażenie wiotkie, zapaść krążeniowa i wstrząs, nagłe zaczerwienienie skóry, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, rumień, osłabienie mięśni, miopatia steroidowa, obrzęk twarzy, ból i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, powikłania znieczulenia ze strony układu oddechowego. Przedawkowanie: przedłużające się porażenie mięśni. Antidota: neostygmina, pirydostygmina, edrofonium w skojarzeniu z atropiną.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Należy zachować szczególną ostrożność w okresie karmienia piersią. Może być stosowany do znieczulenia w cięciu cesarskim, w dawce nie większej niż 0,1 mg/kg mc.Dawkowanie
Indywidualnie, biorąc pod uwagę metodę znieczulenia, spodziewany czas trwania zabiegu, możliwe interakcje z innymi lekami, stan pacjenta.Podawać wyłącznie i.v. Dorośli i dzieci od 2. rż. Dawka początkowa wynosi zwykle 0,08-0,10 mg/kg mc., odpowiednie warunki do intubacji uzyskuje się zwykle po 90-120 s. W zabiegach chirurgicznych po intubacji z użyciem sukcynylocholiny zaleca się dawkę początkową 0,03-0,05 mg/kg mc.; podanie wekuronium należy opóźnić do czasu klinicznego ustąpienia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego sukcynylocholiną. Dawka podtrzymująca: 0,02-0,03 mg/kg mc. Z powodu możliwej zmienności wrażliwości płytki nerwowo-mięśniowej, zwłaszcza u nowowrodków i niemowląt, zaleca się podanie początkowej dawki testowej 0,01-0,02 mg/kg mc., a następnie zwiększanie dawki; u noworodków dawka nie powinna być większa niż 0,1 mg/kg mc. w trakcie długotrwałych zabiegów chirurgicznych stosuje się zwykle po 25-40 min dawkę podtrzymującą wynoszącą 0,010-0,015 mg/kg mc., następne dawki podawane są co 12-15 min. We wlewie i.v. 1-2 mg/kg mc./min, wlew rozpoczyna się 20-40 min po podaniu dawki początkowej. Podczas znieczulenia izofluranem, enfluranem lub halotanem zalecane jest zmniejszenie dawki bromku wekuronium. U osób z nadwagą lub otyłych ustalając dawkę, należy brać pod uwagę beztłuszczową masę ciała. Niekiedy pacjentom podaje się większe dawki początkowe 0,15-0,3 mg/kg mc., co skraca czas wystąpienia działania i wydłuża czas działania.Uwagi
Lek powinien być podawany w indywidualnie dobieranych dawkach pod kontrolą doświadczonego lekarza, który dobrze zna działanie leku i ewentualne powikłania związane z jego stosowaniem. Leku nie należy podawać, jeśli nie zapewniono warunków do reanimacji, tlenoterapii i wentylacji mechanicznej lub jeśli nie ma możliwości natychmiastowego zastosowania antagonistów leku.

Rokuronium (rocuronium bromide)
myorelaxans

Działanie:
Niedepolaryzujący lek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane. Działa konkurencyjnie z acetylocholiną na poziomie receptora nikotynowego w złączu nerwowo-mięśniowym. Po podaniu i.v. działanie pojawia się szybko, w zależności od podanej dawki; okres działania jest umiarkowanie długi. ED95 wynosi 0,3 mg/kg mc. Zwiotczenie stwarzające optymalne warunki do intubacji występuje 1-1,6 min po podaniu leku. Po podaniu i.v.

dawki 0,6 mg/kg mc. zwiotczenie umożliwiające intubację występuje po 60 s, a pełne zwiotczenie mięśni po 2 min. Czas trwania bloku wynosi 22-67 min w zależności od wielkości dawki, po dawce 0,6 mg/kg mc. 30-40 min. U dzieci początek działania jest szybszy, a czas trwania bloku krótszy. Blok odwracalny prostygminą. Po podaniu i.v. farmakokinetyka jest trójkompartmentowa, t1/2 w fazie dystrybucji wynosi 2-16 min, w fazie eliminacji - ok. 1,4 h. Wiązanie z białkami ok. 30%. W przypadku stosowania dawek podtrzymujących nie stwierdza się kumulacji leku ani wydłużenia czasu działania. Wydalany z żółcią w postaci niezmienionej i z moczem. W niewielkim stopniu wpływa na układ sercowo-naczyniowy (zwiększa częstotliwość rytmu serca o ok. 9% i ciśnienie tętnicze o ok. 16%) - częściej u dzieci i osób w wieku podeszłym. U chorych w wieku podeszłym, z chorobami wątroby lub z niewydolnością nerek zmniejsza się klirens osoczowy oraz wydłuża okres półtrwania. Uwalnianie histaminy stwierdza się u <0,8% chorych.Wskazania
Pomocniczo w znieczuleniu ogólnym w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas rutynowego i szybkiego wprowadzania do znieczulenia ogólnego oraz w celu wywołania zwiotczenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych. Stosowany krótkotrwale jako lek uzupełniający na OIOM w celu ułatwienia intubacji i wentylacji mechanicznej.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na lek lub jon bromkowy. Zaleca się ekstubację wyłącznie po wystarczającym ustąpieniu bloku nerwowo-mięśniowego, należy rozważyć podanie środka znoszącego działanie leków zwiotczających, zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wtórnej kuraryzacji. Zachować szczególną ostrożność u osób z reakcjami anafilaktycznymi na inne niedepolaryzujące leki zwiotczające w wywiadzie. Zachować ostrożność u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi (myasthenia gravis, miopatie, poliomyelitis), chorobami wątroby lub dróg żółciowych, ze spowolnionym przepływem krwi (np. w chorobach sercowo-naczyniowych, u pacjentów w podeszłym wieku, z obrzękami), z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipokalcemia, hipermagnezemia), hipoproteinemią, hiperkapnią, odwodnionych, wyniszczonych, ze zwiększonym pH krwi, w hipotermii i niewydolności nerek - może dojść do przedłużenia czasu zwiotczenia mięśni. W oparzeniach rozwija się oporność na niedepolaryzujące środki zwiotczające; zaleca się dostosowanie dawkowania do odpowiedzi klinicznej.Interakcje
Anestetyki wziewne i dożylne, opioidy, inne leki niedepolaryzujące zwiotczające mięśnie, wcześniejsze zastosowanie suksametonium, antybiotyki (aminoglikozydowe, polipeptydowe, pochodne acyloaminopenicyliny, tetracykliny, linkozamidy, duże dawki metronidazolu), diuretyki, tiamina, chinina, chinidyna, protamina, adrenolityki α i β, sole magnezu, inhibitory MAO, leki blokujące kanał wapniowy, sole litu, środki znieczulające miejscowo mogą nasilać działanie zwiotczające rokuronium. Neostygmina, edrofonium, pirydostygmina, pochodne aminopirydyny, wcześniej stosowane przewlekle kortykosteroidy, fenytoina, karbamazepina, teofilina, azatiopryna, norepinefryna, inhibitory proteaz i chlorek wapnia lub potasu osłabiają działanie rokuronium. Równoległe stosowanie z lidokainą może przyspieszać rozpoczęcie jej działania. Inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą nasilać lub osłabiać działanie rokuronium. Opisywano wtórną kuraryzację po podaniu w okresie pooperacyjnym: antybiotyków aminoglikozydowych, linkozamidowych, polipeptydowych i pochodnych acyloaminopenicyliny, chinidyny, chininy, soli magnezu.Działanie niepożądane
Bardzo często: ból i odczyn w miejscu podania. Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, nadwrażliwość, porażenie, tachykardia, hipotonia, zapaść i wstrząs kardiogenny, skurcz oskrzeli, wysypka, rumień, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, osutka, zwiększenie stężenia histaminy, przedłużenie bloku nerwowo-mięśniowego. Ponadto: bezdech, niewydolność oddechowa, osłabienie mięśni szkieletowych, miopatia posteroidowa.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią. Może być stosowany do znieczulenia do cięcia cesarskiego, w niewielkim stopniu przenika przez łożysko; stosowano dawki 0,6 mg/kg mc.Dawkowanie
Rokuronium podaje się wyłącznie i.v. w postaci powtarzanych wstrzyknięć lub ciągłego wlewu. Dawki należy dostosować do stanu ogólnego chorego, spodziewanego czasu trwania zabiegu, metody znieczulenia i stosowanych leków podczas znieczulenia. Dawka początkowa dla dorosłych i dzieci po 1. mż. przed intubacją tchawicy wynosi 0,6 mg/kg mc., zapewniająca warunki do intubacji w ciągu 60 s. Podczas szybkiego znieczulenia zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc., zapewniająca warunki do intubacji w ciągu 60 s; w przypadku zastosowania dawki 0,6 mg/kg mc. do szybkiego znieczulenia, intubację pacjenta zaleca się po 90 s od podania. Dawki podtrzymujące: 0,15 mg/kg mc.; podczas długotrwałego znieczulenia wziewnego należy zmniejszyć dawki podtrzymujące do 0,075-0,1 mg/kg mc. U pacjentek poddawanych cięciu cesarskiemu stosowano jedynie dawki 0,6 mg/kg mc. U dzieci brak danych dotyczących szybkiego znieczulenia. U chorych w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, chorobą wątroby lub dróg żółciowych stosuje się dawkę 0,6 mg/kg mc., dawki podtrzymujące 0,075-0,1 mg/kg mc. U pacjentów z nadwagą lub otyłych należy uwzględnić beztłuszczową masę ciała.Uwagi

Leku nie należy podawać, jeśli nie zapewniono warunków do reanimacji, tlenoterapii i wentylacji mechanicznej lub jeśli w bezpośrednim zasięgu nie ma antagonistów leku. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługi niebezpiecznych urządzeń przed upływem 24 h od ustąpienia działania zwiotczającego rokuronium.

Biperyden (biperiden)
antiparkinsonicum

Działanie:
Syntetyczny lek cholinolityczny. Wiąże się odwracalnie z receptorami muskarynowymi. Hamuje ośrodkowe przewodzenie bodźców cholinergicznych. Dzięki temu na poziomie niższym niż u zdrowego człowieka zostaje przywrócona równowaga między układem dopaminergicznym a cholinergicznym. Biperyden wykazuje słabe działanie przeciwdepresyjne, a także przeciwskurczowe na mięśnie gładkie. Hamuje drżenie. Znosi sztywność pozapiramidową, łagodzi akinezę, zaburzenia wegetatywne (zmniejsza nadmierne wydzielanie śliny, potu, łojotok). Po podaniu p.o. wchłanianie rozpoczyna się po ok. 30 min, tmax wynosi 1,5 h. We krwi 95% leku zostaje związane z białkami osocza. t1/2 u chorych wynosi ok. 23-36 h. Przenika do pokarmu kobiecego (stężenie równe stężeniu we krwi). Działanie leku utrzymuje się do 48 h po jego odstawieniu.Wskazania
Leczenie choroby Parkinsona, zespołów parkinsonowskich (skuteczny zwłaszcza u chorych, u których przede wszystkim występuje drżenie i sztywność pozapiramidowa), zespołów pozapiramidowych polekowych (po zastosowaniu neuroleptyków i innych podobnie działających leków), innych zaburzeń ruchowych pozapiramidowych uogólnionych i odcinkowych (zwłaszcza zespołu Meige'a, spastycznego kręczu karku, kurczu powiek). Pozajelitowo także w zatruciu nikotyną i związkami fosforoorganicznymi.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na lek, zwężenie przewodu pokarmowego, niedostateczna perystaltyka przewodu pokarmowego, jaskra z zamykającym się kątem przesączania, łagodny rozrost gruczołu krokowego, zaburzenia rytmu serca, ciężkie choroby m. sercowego. Ostrożnie stosować u chorych na padaczkę lub ze świeżym zawałem serca.Interakcje
Nasila działanie cholinolityczne leków przeciwparkinsonowskich, przeciwhistaminowych, spazmolitycznych (z ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego). Stosowany z chinidyną zwiększa działanie cholinolityczne, z lewodopą może nasilać dyskinezy. Równoczesne spożywanie napojów alkoholowych prowadzi do nasilenia objawów wywołanych przez alkohol. Biperyden osłabia działanie metoklopramidu i leków o podobnym mechanizmie działania.Działanie niepożądane
Uczucie zmęczenia, senność, zaburzenia pamięci, niepokój, rozdrażnienie, zaburzenia zachowania, dezorientacja, splątanie, halucynacje, zawroty głowy, zaburzenia widzenia wywołane zaburzeniami akomodacji, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaburzenia czynności serca (zwiększenie, niekiedy zmniejszenie częstotliwości rytmu serca), zaburzenia w oddawaniu moczu (bardzo rzadko zatrzymanie moczu), zwłaszcza u chorych z rozrostem gruczołu krokowego, suchość w jamie ustnej, zaparcia, zmniejszenie potliwości, rzadko dyskinezy, alergiczne reakcje skórne; po podaniu pozajelitowym - niekiedy przejściowy spadek ciśnienia tętniczego. Przedawkowany lek zwiększa skłonność do drgawek. Antidotum - salicylan fizostygminy (1-2 mg pozajelitowo).Ciąża i laktacja
Kategoria C.Dawkowanie
Należy ustalać indywidualnie, stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Kończąc leczenie, należy stopniowo zmniejszać dawki. Choroba Parkinsona: dorośli - p.o. początkowo 1 mg 2 ×/d, dawkę należy stopniowo zwiększać do 2 mg 3 ×/d. Po kilku dniach ponownie rozpoczyna się zwiększanie dawki, aż do dalszej poprawy stanu zdrowia chorego. Zwykle najmniejsza skuteczna dawka biperydenu wynosi od 1 mg 3 ×/d do 4 mg 4 ×/d (należy równomiernie rozłożyć dawki w ciągu doby). W ciężkich przypadkach można w leczeniu początkowym podać i.m. lub powoli i.v. do 10-20 mg w daw. podz. Polekowe i inne pozapiramidowe zaburzenia ruchowe: dorośli zapobiegawczo i leczniczo p.o. najczęściej stosuje się 1-2 mg 1-4 ×/d, dawkę jednorazową można zwiększyć do 4 mg, a dawkę dobową do 16 mg. Dzieci 3.-15. rż. p.o. 1-2 mg 3 ×/d. Ciężkie przypadki: lek można zastosować i.m. lub powoli i.v. w dawce 2 mg, można powtórzyć dawkę po 30 min.Uwagi
W okresie stosowania biperydenu chorzy nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać urządzeń mechanicznych, spożywać alkoholu.

Winpocetyna (vinpocetine)
vasodilatans cerebri

Działanie:
Pochodna eburnameniny, alkaloidu izolowanego z Vinca minor. Rozszerza naczynia krwionośne, zwiększa przepływ krwi przez naczynia mózgowe, naczynia siatkówki oraz w uchu wewnętrznym. Łagodzi objawy

neurologiczne spowodowane niedostatecznym ukrwieniem OUN. Poprawia metabolizm i moduluje uwalnianie neuroprzekaźników w OUN. Zwiększa elastyczność krwinek czerwonych, co przyczynia się do poprawy warunków mikrokrążenia. Jest wybiórczym inhibitorem izoenzymu fosfodiesterazy typu I (PDE I). Zwiększa produkcję wysokoenergetycznych fosforanów i stężenie cAMP. Wykazuje działanie spazmolityczne na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych. Po podaniu p.o. osiąga maks. stężenie we krwi po 60-90 min. Jej dostępność biologiczna wynosi ok. 57%; pokarm zwiększa ją o 60-100%. Po podaniu i.v. obserwuje się dwufazową dystrybucję leku. Głównym metabolitem powstającym przez hydrolizę jest kwas apowinkamowy. W moczu stwierdza się śladowe ilości leku w postaci niezmienionej.Wskazania
Neurologiczne i psychiczne objawy zaburzeń krążenia mózgowego na skutek udaru, miażdżycy, skurczu naczyń krwionośnych mózgu, stanów niedokrwiennych mózgu, encefalopatii pourazowej i nadciśnieniowej; leczenie wspomagające w okulistyce (retinopatia w przebiegu miażdżycy, retinopatia cukrzycowa i nadciśnieniowa), laryngologii (zaburzenia słuchu pochodzenia naczyniowego lub toksycznego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego).Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, świeże krwawienie w obrębie OUN, ciężka choroba niedokrwienna serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca. Przed zastosowaniem leku u osób z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, chorych przyjmujących leki przeciwarytmiczne lub z niemiarowością i zespołem wydłużonego odstępu QT należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Zaleca się wykonywanie badań EKG u osób z zespołem wydłużonego odstępu QT lub przyjmujących leki mogące wydłużać odstęp QT. W czasie długotrwałego leczenia monitorować parametry biochemiczne krwi. Zachować ostrożność u osób z niedociśnieniem. Lek może obniżać próg drgawkowy.Interakcje
Nie obserwowano interakcji z β-adrenolitykami (np. pindololem), klopamidem, glibenklamidem, digoksyną, acenokumarolem i hydrochlorotiazydem. Ponieważ w czasie równoległego stosowania z α-metylodopą obserwowano nasilenie działania hipotensyjnego, podczas takiego leczenia skojarzonego zaleca się regularną kontrolę ciśnienia tętniczego. Zachować ostrożność, stosując równolegle leki działające na OUN, leki przeciwarytmiczne, przeciwnadciśnieniowe i przeciwzakrzepowe. Środki zobojętniające sok żołądkowy mogą zmniejszać wchłanianie leku.Działanie niepożądane
Niezbyt często: zaburzenia snu, zawroty i bóle głowy, osłabienie, zmiany ciśnienia tętniczego (głównie obniżenie ciśnienia tętniczego), zaczerwienienie twarzy, nudności, zgaga, suchość w jamie ustnej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, alergiczne odczyny skórne, obniżenie odcinka ST, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz, dodatkowy skurcz serca. Rzadko: bóle brzucha, leukopenia.Ciąża i laktacja
Nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.Dawkowanie
W ciężkich stanach początkowo 20 mg w powolnym wlewie i.v. w 500 ml płynu infuzyjnego. W ciągu kilku dni dawkę można zwiększyć do 1 mg/kg mc./d i kontynuować jej stosowanie przez 10-14 dni. P.o. 5-10 mg 3 ×/d. Dawka podtrzymująca 5 mg p.o. co 8 h.

Klonazepam (clonazepam)
antiepilepticum

Działanie:
Długo działająca pochodna benzodiazepiny wykazująca silne działanie przeciwdrgawkowe, a także działanie uspokajające, nasenne, anksjolityczne i miorelaksacyjne. Bezpośrednio hamuje korowe i podkorowe ogniska padaczkorodne, zapobiega uogólnianiu się napadu drgawkowego. Skraca czas trwania drgawek. W OUN wzmaga pre- i postsynaptyczne działanie hamujące GABA. W ten sposób hiperkompensacyjne procesy pobudzenia tłumione są przez ujemne sprzężenie zwrotne, bez istotnego naruszenia fizjologicznej czynności neuronalnej. Mechanizm działania pochodnych benzodiazepiny nie został dokładnie wyjaśniony; miejscem ich działania jest makromolekularny kompleks, obejmujący receptory GABAA, receptory benzodiazepinowe i kanały chlorkowe. Receptory benzodiazepinowe przez allosteryczną interakcję z receptorami GABAA powodują otwarcie kanałów chlorkowych i zwiększają przenikanie jonów chlorkowych do wnętrza neuronów. Pochodne benzodiazepiny, działając poprzez układ GABA-ergiczny, nasilają hamujące działanie GABA w OUN, głównie na układ limbiczny, podwzgórze i wzgórze. Klonazepam szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu p.o. tmax wynosi 1-4 h. Dostępność biologiczna wynosi ok. 90%. W 85% wiąże się z białkami osocza. Po podaniu p.o. 2 mg klonazepamu działanie rozpoczyna się w ciągu 30-60 min i utrzymuje się u dzieci przez 6-8 h, a u dorosłych przez 8-12 h. Po podaniu i.v. działanie występuje natychmiast i utrzymuje się przez 2-3 h. t1/2 wynosi 30-60 h. Metabolizowany jest w wątrobie. Główny metabolit - 7-amino-klonazepam - w badaniach doświadczalnych wykazuje niewielkie działanie przeciwdrgawkowe. W ciągu 4-10 dni 50-70% dawki podanej p.o. wydalane jest z moczem, 10-30% z kałem w postaci wolnych lub sprzężonych metabolitów, tylko 0,5% występuje w moczu w postaci niezmienionej. Eliminacja leku z osocza może przebiegać wolniej u

noworodków, osób w podeszłym wieku, u chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego.Wskazania
Pozajelitowo, i.v. lub, w sytuacjach nagłych, gdy dostęp do żyły jest utrudniony, i.m. Przerywanie wszystkich postaci stanu padaczkowego. P.o. Padaczka u dorosłych i dzieci - napady uogólnione: akinetyczne, mioklonicznе, toniczno-kloniczne, nieświadomości oraz napady częściowe (ogniskowe).Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na pochodne benzodiazepiny lub którykolwiek składnik preparatu, ostra niewydolność płuc, ciężka niewydolność oddechowa, niezależnie od przyczyny, zespół bezdechu sennego, myasthenia gravis. Ze względu na zawartość alkoholu benzylowego leku w postaci do podawania pozajelitowego nie stosować u noworodków i wcześniaków. Leku w postaci tabletek nie stosować u osób z ostra porfirią, ciężką niewydolnością wątroby lub w przypadku zatrucia alkoholem. U osób w podeszłym wieku stosować mniejsze dawki leku, ze względu na ryzyko nasilenia działań niepożądanych, głównie zaburzeń orientacji i koordynacji ruchowej (urazy, upadki). Należy zachować szczególną ostrożność u osób z przewlekłą niewydolnością oddechową, z powodu hamowania ośrodka oddechowego przez pochodne benzodiazepiny. Zachować ostrożność i zmniejszyć dawkę leku u osób z niewydolnością wątroby lub nerek. Nie zaleca się stosowania pochodnych benzodiazepny u osób z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ mogą one przyspieszać rozwój encefalopatii wątrobowej, a niewydolność wątroby może nasilać działania niepożądane leków. Nie zaleca się stosowania u chorych z psychozami. Zachować ostrożność u pacjentów z jaskrą, ataksją móżdżkową i rdzeniową oraz u osób z uzależnieniem od alkoholu, narkotyków lub leków w wywiadzie. Ponieważ u niemowląt i małych dzieci lek może powodować zwiększenie wytwarzania śliny lub wzmożenie wydzielania oskrzelowego, podczas leczenia należy kontrolować drożność dróg oddechowych.Zachować ostrożność u chorych z objawami depresji endogennej, ze względu na możliwość wystąpienia tendencji samobójczych; z powodu możliwości celowego przedawkowania, lek należy przepisywać w możliwie najmniejszej dawce; pochodnych benzodiazepiny nie należy stosować w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją. Stosowanie pochodnych benzodiazepiny przez kilka tygodni może prowadzić do rozwoju tolerancji i zmniejszenia skuteczności działania. Podobnie, stosowanie tych leków długotrwale lub w dużych dawkach, wiąże się z ryzykiem uzależnienia psychicznego i fizycznego; ryzyko to jest większe u osób uzależnionych od alkoholu lub narkotyków. Zaprzestanie podawania pochodnych benzodiazepiny wiąże się często z wystąpieniem zespołu „odbicia” objawiającego się trwającymi przez 1-2 dni bezsennością i stanem niepokoju. Objawy abstynencyjne (m.in. lęk, zaburzenia snu, drażliwość, depresja, bóle i skurcze mięśni, brak łaknienia) występują często po nagłym zaprzestaniu stosowania pochodnych benzodiazepiny, czasem (w przypadku krótko działających pochodnych benzodiazepiny) już w okresach między dawkami lub podczas zmniejszania dawki. Pochodne benzodiazepiny mogą powodować następczą niepamięć. Mogą również powodować wystąpienie reakcji paradoksalnych (niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, wrogość, koszmary senne, omamy, psychozy, somnambulizm, zaburzenia osobowości, nasilona bezsenność); dotyczy to szczególnie chorych w podeszłym wieku lub uzależnionych od alkoholu; w przypadku ich pojawienia się należy przerwać leczenie. Klonazepam u pacjentów z porfirią może prowokować napady padaczki. Lek w postaci tabl. zawiera laktozę; nie stosowac u osób z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. W trakcie długotrwałego leczenia zaleca się wykonywanie okresowych badań morfologii i testów czynnościowych wątroby. W trakcie leczenia i 3 dni po jego zakończeniu nie należy spożywać alkoholu. Podczas podawania i.v. należy wybrać żyłę odpowiedniej wielkości, podawać lek monitorując ciśnienie tętnicze i czynność oddechową; zbyt szybkie podanie lub do zbyt małej żyły może skutkować wystąpieniem zakrzepicy żylnej.Interakcje
Równoległe stosowanie klonazepamu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie pochodnymi hydantoiny lub fenobarbitalem, może powodować nasilenie działań niepożądanych. Klonazepam można podawać równolegle z jednym lekiem lub kilkoma innymi lekami o działaniu przeciwdrgawkowym po odpowiednim zmodyfikowaniu dawki stosowanych leków. Równoległe stosowanie klonazepamu i kwasu walproinowego zwykle jest bezpieczne i skuteczne, ale może wywołać napad padaczkowy typu absence. Fenytoina, karbamazepina,fenobarbital, ryfampicyna, prymidon indukują izoenzymy cytochromu P-450 i mogą zmniejszać stężenie klonazepamu w osoczu, osłabiając jego działanie. Kofeina i w mniejszym stopniu teofilina mogą osłabiać działanie klonazepamu. W trakcie równoległego stosowania obserwowano zwiększenie stężenia fenytoiny lub prymidonu. Cymetydyna, disulfiram,erytromycyna, ketokonazol, rytonawir i inne inhibitory cytochromu P-450 mogą hamować metabolizm klonazepamu i nasilać jego działanie depresyjna na OUN. Depresyjne działanie klonazepamu na OUN wzmagają m.in. opioidowe leki przeciwbólowe, leki psychotropowe, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym, środki znieczulające. Klonazepam przedłuża i nasila działanie leków zwiotczających mięśnie prążkowane. Alkohol nasila działanie depresyjne klonazepamu na OUN i może prowadzić do wystąpienia reakcji paradoksanych, takich jak: pobudzenie psychoruchowe czy agresywne zachowanie; nasileniu ulega również działanie sedacyjne,

włącznie z zaburzeniami koordynacji ruchowej i utratą przytomności, może wystąpić napad padaczki. Amiodaron może nasilać toksyczność pochodnych benzodiazepiny. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania pochodnych benzodiazepiny u chorych przyjmujących lewodopę, ponieważ mogą one zmniejszać jej skuteczność. Palenie papierosów może zmniejszać działanie sedatywne pochodnych benzodiazepiny.Działanie niepożądane
Bradykardia, ból w klatce piersiowej, nieprawidłowa morfologia krwi, senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, nadwrażliwość na światło, stany splątania i dezorientacji, ataksja, niekiedy dyzartria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci, zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie, oczopląs), rzadko depresja ośrodka oddechowego (szczególnie podczas stosowania innych leków działających depresyjnie na ośrodek oddechowy), rzadko zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej, niesmak), zatrzymanie moczu, mimowolne oddawanie lub nietrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu, pokrzywka, wypryski, wypadanie włosów, zaburzenia pigmentacji, osłabienie mięśni, drżenie mięśni, bóle mięśniowe, brak apetytu, nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, ogólne osłabienie, omdlenia, w niektórych przypadkach padaczki podczas długotrwałego stosowania może zwiększyć się częstość napadów, reakcje nadwrażliwości (bardzo rzadko), alergiczne reakcje skórne (wysypka, świąd, pokrzywka), niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferaz, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia libido, reakcje paradoksalne (niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość, agresja, drżenie mięśniowe, drgawki; reakcje te występują częściej po spożyciu alkoholu, u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi). Podczas leczenia klonazepamem w dawkach terapeutycznych może rozwinąć się uzależnienie psychiczne i fizyczne; ryzyko uzależnienia wzrasta w miarę zwiększania dawki i wydłużaniem czasu leczenia; szczególnie narażeni są chorzy z chorobą alkoholową lub innymi uzależnieniami w wywiadzie. Nagłe przerwanie leczenia może spowodować wystąpienie zespołu odstawiennego. Podczas leczenia może ujawnić się wcześniej niezdiagnozowana depresja. W pojedynczych przypadkach: przedwczesny rozwój płciowy u dzieci z pojawieniem się drugorzędowych cech płciowych. W przypadku podawania i.v., niekiedy zapalenie żyły. Przedawkowanie może objawiać się sennością, zaburzeniami świadomości, koordynacji ruchowej, osłabieniem odruchów, niewyraźną mową, jak również tachykardią, niedociśnieniem oraz zahamowaniem czynności ośrodka oddechowego, utratą przytomności, śpiączką. U pacjentów, u których w ciągu 4 h od przedawkowania nie wystąpiły żadne objawy zatrucia, istnieje duże prawdopodobieństwo, że nie wystąpią one w ogóle. Leczenie: monitorowanie oddechu, tętna i ciśnienia tętniczego, płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego (jeśli przyjęto klonazepam w dawce większej niż 0,4 mg/kg mc., a od przyjęcia nie upłynęła godzina) oraz odpowiednie leczenie objawowe. Jeśli przedawkowano sam klonazepam, płukanie żołądka może nie być konieczne. W przypadku znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego należy stosować leki wazopresyjne. Odtrutką jest flumazenil - wybiórczy antagonista receptorów benzodiazepinowych - jego podawanie chorym na padaczkę leczonym pochodnymi benzodiazepiny nie jest wskazane, ponieważ może to wyzwolić napad padaczkowy.Ciąża i laktacja
Kategoria D. W czasie ciąży lek może być stosowany tylko w przypadku bezwzględnych wskazań. Należy pamiętać, że zarówno sama ciąża, jak i nagłe zaprzestanie podawania leku mogą spowodować zaostrzenie przebiegu padaczki. Jeżeli kobieta przyjmowała lek w ciąży, u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienne. Podawanie leku w III trymestrze lub w okresie porodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu dziecka wiotkiego (floppy infant syndrome), charakteryzującego się u noworodka niedociśnieniem, hipotermią, zaburzeniami oddychania i odruchu ssania. Klonazepam przenika do pokarmu kobiecego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy leczenie klonazepamem.Dawkowanie
Pozajelitowo. I.v., wyłącznie po rozcieńczeniu, we wstrzyknięciu lub wlewie kroplowym; w sytuacjach nagłych, gdy dostęp do żyły jest utrudniony - i.m. Dorośli. 1 mg, w razie konieczności dawkę powtórzyć; maks. 20 mg/d. Dzieci i niemowlęta. Zwykle 0,5 mg w powolnym wstrzyknięciu i.v. Zachować ostrożność u osób w podeszłym wieku albo z zaburzeniami czynności wątroby i/lub nerek. Czas leczenia należy ograniczyć do minimum. Lek należy odstawiać stopniowo, nawet w przypadku krótkotrwałego leczenia. P.o.
Tabletki można dzielić na 2 lub 4 części. Dorośli. Początkowo 1,5 mg/d w 3 daw. podz., następnie dawkę zwiększać stopniowo o 0,5-1 mg co 3 dni w ciągu 2-4 tyg. do uzyskania odpowiedniego efektu terapeutycznego; jeśli niemożliwe jest podanie równych dawek, większą dawkę należy podać przed snem; w leczeniu podtrzymującym zwykle 4-8 mg/d w daw. podz.; dawka maks. 20 mg/d. Po ustaleniu skutecznej dawki podtrzymującej lek można podawać 1 ×/d wieczorem, przed snem. Dzieci. Stosować w 3-4 daw. podz. podawanych w równych odstępach czasu. Dzieci 1.-5. rż. początkowo 0,25 mg/d, w leczeniu podtrzymującym 1-2 mg/d; 6.-16. rż. początkowo 0,5 mg/d, w leczeniu podtrzymującym 2-4 mg/d. Zachować ostrożność u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i/lub nerek; konieczne może być zmniejszenie dawki leku. Dawka początkowa u osób w podeszłym wieku nie powinna przekraczać 0,5 mg/d. Lek odstawiać stopniowo.Uwagi

W czasie stosowania klonazepamu nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu. W trakcie leczenia nie wolno spożywać alkoholu.

Fenytoina (phenytoin)
antiarrhythmicum, antiepilepticum

Działanie:
Pochodna hydantoiny, działa przeciwdrgawkowo i przeciwarytmicznie. Stabilizuje błonę komórkową ośrodkowych i obwodowych neuronów poprzez modyfikację przepływu jonów przez błonę komórkową, powoduje podwyższenie progu drgawkowego. W czasie trwania potencjału czynnościowego hamuje dokomórkowy prąd sodowy, w fazie depolaryzacji zmniejsza napływ jonów wapniowych do komórki. Przez wzmocnienie początkowej fazy potencjału czynnościowego przyspiesza przewodzenie we włóknach Purkiniego. Dzięki takiemu działaniu zapobiega występowaniu drgawek pod wpływem bodźców zewnętrznych, ogranicza rozprzestrzenianie się bodźców z ogniska padaczkowego (hamuje korę ruchową i ośrodki podkorowe odpowiedzialne za toniczną fazę drgawek). Na serce fenytoina działa inotropowoujemnie. Hamuje automatyzm ośrodków II- i III-rzędowych poprzez wydłużenie okresu refrakcji i przyspieszenie przewodzenia bodźców. Fenytoina jest słabo rozpuszczalna w wodzie, dlatego jej wchłanianie z przewodu pokarmowego jest zmienne (30-97%). Przyjęcie leku z posiłkiem zwiększa jego wchłanianie. Metabolizowana jest w wątrobie, głównie do parahydroksyfenytoiny (nieczynny metabolit), która wydalana jest przez nerki. Ok. 2% leku wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Część populacji jest genetycznie niezdolna do metabolizowania fenytoiny. Ok. 90% wiąże się z białkami osocza (z wyjątkiem okresu noworodkowego, u chorych z hipoalbuminemią i mocznicą). t1/2 wykazuje znaczne różnice osobnicze i w zakresie dawek terapeutycznych wynosi średnio 22 h (zakres 7-42 h). Czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynosi 7-10 dni, niekiedy do kilku tygodni, ponieważ fenytoina hamuje swój własny metabolizm. Zaleca się ustalanie dawkowania leku na podstawie wyników oznaczeń stężenia fenytoiny we krwi (występują znaczne różnice w stężeniu u poszczególnych pacjentów - optymalne stężenie terapeutyczne wynosi 10-20 µg/ml). Bardzo wolno się wchłania po podaniu i.m. Przenika przez barierę łożyska i do pokarmu kobiecego.Wskazania
Stosowana głównie jako lek przeciwpadaczkowy: w stanie padaczkowym, w uogólnionych napadach toniczno-klonicznych, w napadach częściowych, zwłaszcza prostych. Jest nieskuteczna w napadach nieświadomości. Stosowana również w leczeniu nerwobólu nerwu trójdzielnego oraz w zapobieganiu napadom drgawkowym po operacjach neurochirurgicznych i urazach głowy. Jako lek przeciwarytmiczny jest stosowana w wybranych przypadkach zaburzeń rytmu; szczegółowe informacje - patrz: zarejestrowane materiały producenta i aktualne wytyczne.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na fenytoinę lub inne pochodne hydantoiny. Nie podawać i.v. u pacjentów z bradykardią zatokową, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym II i III stopnia, z zespołem Adamsa i Stokesa. Zachować ostrożność, stosując lek u chorych na cukrzycę, ponieważ fenytoina może wpływać na metabolizm glukozy i hamować wydzielanie insuliny, powodując zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Nie stosować fenytoiny w leczeniu drgawek spowodowanych hipoglikemią lub innymi zaburzeniami metabolizmu. Ostrożnie u chorych w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby, wyniszczonych, z poważnym uszkodzeniem szpiku kostnego lub komórek krwi, z chorobami o ciężkim przebiegu, a w przypadku podawania i.v. również w ciągu 3 mies. po zawale serca, u osób z niedociśnieniem oraz z niewydolnością serca.. W przypadku wystąpienia wysypki należy zaprzestać podawania leku; jeśli wysypka ma charakter złuszczający, plamiczy, pęcherzowy lub podejrzewa się toczeń rumieniowaty, zespół Stevensa i Johnsona lub martwicę toksyczną rozpływną naskórka, nie należy wznawiać stosowania fenytoiny i zastosować inne metody leczenia; w przypadku łagodniejszej wysypki (odropodobnej lub płonicowatej) leczenie można wznowić po całkowitym ustąpieniu zmian skórnych, jednak jeśli wysypka wystąpi ponownie po wznowieniu leczenia, dalsze stosowanie fenytoiny jest przeciwwskazane. W przypadku stężeń leku w surowicy przekraczających stężenia terapeutyczne mogą wystąpić stany splątania (określane jako delirium, psychoza albo encefalopatia) lub rzadko nieodwracalne zaburzenia czynności móżdżku; przy pierwszych objawach należy sprawdzić stężenie fenytoiny w surowicy, jeśli jest zbyt duże, należy zmniejszyć dawkę leku, a w razie utrzymywania się objawów lek odstawić. Fenytoina może zaburzać metabolizm wit. D; należy zapewnić jej odpowiednią podaż lub ekspozycję na światło słoneczne. Donoszono o zaostrzeniu przebiegu porfirii przez fenytoinę, nie stosować w tej grupie chorych lub stosować ostrożnie. Nagłe zaprzestanie podawania fenytoiny może wywołać stan padaczkowy; odstawiać lub zamieniać na inny lek przeciwdrgawkowy stopniowo; w przypadku reakcji nadwrażliwości konieczne jest szybkie odstawienie i zastąpienie fenytoiny innym lekiem przeciwdrgawkowym niebędącym pochodną hydantoiny. Konieczna jest obserwacja pacjentów pod kątem występowania myśli i zachowań samobójczych.Interakcje

Leki zwiększające stężenie fenytoiny we krwi: amiodaron, chloramfenikol, chlordiazepoksyd, diazepam, dikumarol, diltiazem, disulfiram, estrogeny, fluoksetyna, leki przeciwgrzybicze (np. amfoterycyna B, flukonazol, ketokonazol, mikonazol, itrakonazol), antagoniści receptora H2, halotan, izoniazyd, metylofenidat, nifedypina, omeprazol, pochodne fenotiazyny, fenylbutazon, salicylany, imidy kwasu bursztynowego, sulfonamidy, tolbutamid, trazodon, wiloksazyna, a także jednorazowe spożycie znacznej ilości alkoholu. Leki zmniejszające stężenie fenytoiny we krwi: kwas foliowy, rezerpina, ryfampicyna, sukralfat, teofilina, wigabatryna, przewlekłe nadużywanie alkoholu etylowego, preparaty zawierające wyciąg z dziurawca zwyczajnego. Fenobarbital, karbamazepina, leki przeciwnowotworowe, środki zobojętniające sok żołądkowy, cyprofloksacyna oraz kwas walproinowy i jego sole w różny sposób wpływają na stężenie fenytoiny we krwi. Fenytoina osłabia działanie dikumarolu, leków przeciwgrzybiczych, przeciwnowotworowych, antagonistów wapnia, furosemidu, lamotryginy, metadonu, leków blokujących przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe, paroksetyny, kortykosteroidów, estrogenów, doustnych środków antykoncepcyjnych, digitoksyny, doksycykliny, dizopiramidu, meksyletyny, mianseryny, klozapiny, cyklosporyny, chinidyny, ryfampicyny, teofiliny, wit. D3. Fenytoina nasila działanie warfaryny w sposób zmienny; należy monitorować czas protrombinowy. Nie można przewidzieć wpływu fenytoiny na stężenia kwasu walproinowego i jego soli, karbamazepiny oraz fenobarbitalu. Stosowanie fenytoiny nie wpływa istotnie na wyniki testów czynności tarczycy; może powodować zmniejszenie stężenia wapnia i kwasu foliowego oraz zwiększenie stężenia glukozy, fosfatazy zasadowej, gamma-glutamylotranspeptydazy; może wpływać na wynik testu z deksametazonem lub metyraponem. Podczas leczenia fenytoiną nie zaleca się stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca; może nastąpić zmniejszenie stężenia w osoczu i osłabienie jej działania.Działanie niepożądane
Objawy neurotoksyczne: senność, przemijająca nerwowość, oczopląs, ataksja, zaburzenia mowy o charakterze dyzartrii, zaburzenia koordynacji ruchów, dyskinezy (m.in. pląsawica, drżenie), zawroty i bóle głowy, polineuropatia obwodowa w przypadku długotrwałego leczenia, splątanie, parestezje, napady toniczne, zaburzenia smaku. Objawy ze strony układu pokarmowego: nudności, wymioty, zaparcie, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby. Objawy ze strony układu krążenia: niedociśnienie, ciężkie reakcje kardiotoksyczne, przypadki zgonów z depresją przewodnictwa przedsionkowego i komorowego oraz migotaniem komór. Zaburzenia ze strony układu oddechowego z zatrzymaniem oddechu włącznie, zapalenie płuc. Zmiany skórne (może im towarzyszyć gorączka): wysypka odropodobna (najczęściej) lub płonicopodobna, pęcherzowe, plamicze lub złuszczające zapalenie skóry, toczeń rumieniowaty, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna rozpływna naskórka. Zmiany hematologiczne: niedokrwistość megaloblastyczna poddająca się leczeniu kwasem foliowym, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, małopłytkowość, pancytopenia z supresją szpiku lub bez niej. Powiększenie węzłów chłonnych, pseudolymphoma, lymphoma, chłoniak Hodgkina. Reakcje nadwrażliwości, anafilaksja. Miejscowe podrażnienie, stan zapalny, tkliwość, martwica po wstrzyknięciu podskórnym lub okołonaczyniowym w przypadku preparatu do podawania i.v. Objawy alergiczne (m.in. zapalenie stawów, gorączka, eozynofilia, zaburzenia czynności wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, zaburzenia w składzie immunoglobulin, guzkowe zapalenie okołotętnicze). Zmiany w tkance łącznej: powiększenie warg, przerost dziąseł, nadmierne owłosienie zgrubienie rysów twarzy, rzadko choroba Peyroniego, przykurcz Dupuytrena. Powoduje zaburzenia przemiany wit. D i resorpcji wapnia (osteomalacja). Zapalenia wielostawowe, śródmiąższowe zapalenie nerek. Fenytoina działa teratogennie: może wywołać rozszczep wargi i podniebienia, wrodzone wady serca, hipoplazję palców. Objawy przedawkowania: początkowo występuje oczopląs, ataksja, dyzartria, drżenia, wzmożone odruchy, senność, nudności, wymioty. W cięższym stanie śpiączka i niedociśnienie. Zgon następuje w wyniku niewydolności krążeniowo-oddechowej. Dawka śmiertelna 2-5 g. Leczenie objawowe, brak swoistej odtrutki. Obowiązuje postępowanie reanimacyjne. Należy rozpatrzyć usunięcie leku za pomocą hemodializy lub transfuzji wymiennej. Należy brać pod uwagę również możliwość przedawkowania innych środków działających depresyjnie na OUN (włącznie z etanolem).Ciąża i laktacja
Kategoria D. Nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Zakres stężeń terapeutycznych w osoczu wynosi zwykle 10-20 mg/ml; przy stężeniach >25 mg/ml mogą wystąpić objawy toksyczności. Podczas stosowania leku i.v. należy monitorować zapis EKG, ciśnienie tętnicze, stan neurologiczny oraz stężenie fenytoiny we krwi. Stan padaczkowy. Dorośli i dzieci po 13. rż.: początkowo 230 mg w powolnym wstrzyknięciu i.v. (maks. 23 mg/min), w razie konieczności po 20-30 min dawkę powtórzyć; dawka podtrzymująca 230 mg co 1,5-6 h i.v.; dawka maks. 17 mg/kg mc./d lub 1380 mg/d. Dzieci do 12. rż.: 1. dnia maks. 30 mg/kg mc./d, 2. dnia maks. 20 mg/kg mc./d, 3. dnia maks. 10 mg/kg mc./d i.v., z prędkością 1 mg/kg mc./min. Zapobieganie drgawkom po zabiegach neurochirurgicznych lub urazach głowy. Dorośli i dzieci po 13. rż.: 230-460 mg/d i.v., z maks. prędkością 23 mg/min. Dzieci do 12. rż.: 5-6 mg/kg mc./d. Padaczka. Dorośli: p.o. początkowo 300 mg/d w 3 daw. podz. podczas posiłków. Co 7-10 dni dawkę można zwiększać lub zmniejszać. Dawka optymalna wynosi zwykle 300-400 mg/d, niekiedy 600 mg/d. Jeśli przed

zastosowaniem fenytoiny pacjent otrzymywał inne leki przeciwpadaczkowe, należy je odstawiać stopniowo, zmniejszając ich dawki proporcjonalnie do zwiększania dawek fenytoiny. Leczenia nie należy przerywać nagle. Dodatkowo podawać pirydoksynę. Jeśli nie da się rozdzielić dawek p.o. na równe części, większą należy podać przed snem. W nerwobólach nerwu trójdzielnego zazwyczaj p.o. 400-500 mg/d w daw. podz. Ostre zaburzenia rytmu serca. Dorośli. 3,5-5 mg/kg mc. we wstrzyknięciach i.v. z szybkością 30-50 mg/min; w razie potrzeby dawkę powtórzyć. Zwykle wystarcza dawka 700-1000 mg/d.Uwagi
Podczas leczenia nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu, spożywać alkoholu. W trakcie długotrwałego leczenia należy okresowo kontrolować morfologię krwi i stężenie folianów, a w razie potrzeby stosować suplementację kwasu foliowego.

Flumazenil (flumazenil)
antidotum

Działanie:
Imidazobenzodiazepina, konkurencyjny antagonista receptora benzodiazepinowego. Odwraca szybko (w ciągu 30-60 s) działanie pochodnych benzodiazepiny, przede wszystkim sedację oraz upośledzenie sprawności psychomotorycznej, w mniejszym stopniu wpływa na depresję oddechową i zaburzenia pamięci. Nie odwraca działania barbituranów, środków znieczulenia ogólnego, opioidów i etanolu. W 50% wiąże się z białkami osocza. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie do nieaktywnej pochodnej karboksylowej. t1/2 w fazie dystrybucji wynosi 4-11 min, t1/2 w fazie eliminacji - 40-80 min, w niewydolności wątroby może ulec znacznemu wydłużeniu. Wydalanie następuje drogami pozanerkowymi. Lek przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego.Wskazania
Całkowite lub częściowe znoszenie działania pochodnych benzodiazepiny: wyprowadzanie ze znieczulenia ogólnego wywoływanego i/lub podtrzymywanego pochodnymi benzodiazepiny u hospitalizowanych pacjentów, znoszenie sedatywnego działania pochodnych benzodiazepiny stosowanych w krótkotrwałych zabiegach diagnostycznych i terapeutycznych u pacjentów ambulatoryjnych lub hospitalizowanych. Wybiórcze znoszenie ośrodkowego działania pochodnych benzodiazepiny w celu przywrócenia czynności oddechowej. Diagnostyka i leczenie przedawkowań i zatruć wywołanych wyłącznie lub głównie przez pochodne benzodiazepiny.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub pochodne benzodiazepiny. Nie podawać pacjentom leczonym pochodnymi benzodiazepiny z powodu stanów zagrażających życiu, np. stanu padaczkowego lub zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Nie należy podawać flumazenilu, jeśli pacjent pozostaje pod wpływem środków zwiotczających mięśnie. Nie zaleca się stosowania u chorych na padaczkę leczonych długotrwale pochodnymi benzodiazepiny ze względu na ryzyko wystąpienia drgawek. Nie zaleca się stosowania w leczeniu uzależnienia od pochodnych benzodiazepiny ani w leczeniu utrzymujących się objawów zespołu odstawienia pochodnych benzodiazepiny. W przypadku zatrucia mieszanego pochodnymi benzodiazepiny i trójpierścieniowymi lub czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi toksyczne działanie leków przeciwdepresyjnych może być maskowane przez pochodne benzodiazepiny; w razie ciężkiego zatrucia i objawów ze strony układu autonomicznego (objawy antycholinergiczne), układu nerwowego (zaburzenia ruchowe) lub sercowo-naczyniowego nie należy stosować flumazenilu w celu zniesienia działania pochodnych benzodiazepiny. U osób z poważnym urazem mózgu i/lub nieustabilizowanym ciśnieniem śródczaszkowym leczonych flumazenilem zachować ostrożność ze względu na możliwość wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Ostrożnie u osób otrzymujących pochodne benzodiazepiny, które doznały urazu głowy - ryzyko drgawek lub zaburzeń przepływu mózgowego. Z powodu zwiększonego ryzyka uzależnienia i tolerancji pochodnych benzodiazepiny u osób uzależnionych od innych leków lub alkoholu zachować ostrożność, stosując flumazenil. Niekiedy zaleca się utrzymywanie pewnego poziomu sedacji w okresie pooperacyjnym, a nie całkowite wybudzanie, m.in. po dużych zabiegach operacyjnych (odczuwanie bólu) lub u osób z wysokim poziomem niepokoju, szczególnie z chorobą niedokrwienną serca.Interakcje
Flumazenil znosi działanie innych niż pochodne benzodiazepiny leków działających na receptor benzodiazepinowy (m.in. zopiklon, triazolopirydazyna). Podanie flumazenilu chorym zatrutym trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi grozi wystąpieniem drgawek i zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Nie obserwowano interakcji z innymi lekami działającymi hamująco na OUN. Lek nie zmienia farmakokinetyki pochodnych benzodiazepiny, a pochodne benzodiazepiny nie wpływają na farmakokinetykę flumazenilu.Działanie niepożądane
Bardzo często: nudności (podczas znieczulenia). Często: reakcje alergiczne, niepokój, chwiejność emocjonalna, bezsenność, senność, zawroty i bóle głowy, wzburzenie, drżenie, suchość w ustach, hiperwentylacja, zaburzenia mowy, parestezja, diplopia, zez, wzmożone łzawienie, palpitacje, rumieniec, niedociśnienie, niedociśnienie

ortostatyczne, przejściowe podwyższenie ciśnienia tętniczego podczas wybudzania, wymioty, czkawka, pocenie się, uczucie zmęczenia, ból w miejscu podania. Niezbyt często: drgawki, zaburzenia słyszenia, tachykardia, bradykardia, ekstrasystolie, duszność, kaszel, niedrożność nosa, ból w klatce piersiowej, dreszcze. Jeżeli pacjenci są wybudzani zbyt szybko, może wystąpić nadmierne pobudzenie lub uczucie lęku. Podanie flumazenilu pacjentom stosującym pochodne benzodiazepiny przez dłuższy czas może wywołać objawy abstynencyjne o różnym nasileniu. Może również wystąpić napad paniki u osób, u których występowała ona już uprzednio.Ciąża i laktacja
Kategoria C. W ciąży stosować wyłącznie w razie zdecydowanej konieczności. W przypadkach nagłych stosowanie w okresie karmienia piersią nie jest przeciwwskazane; karmienie piersią należy przerwać na 24 h po podaniu flumazenilu.Dawkowanie
Flumazenil powinien podawać i.v. anestezjolog lub doświadczony lekarz. Dorośli. Anestezjologia. Początkowo 0,2 mg i.v. przez 15 s. Po minucie można podać dawkę 0,1 mg, można ją powtarzać co minutę do dawki całkowitej 1 mg. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 0,3-0,6 mg. Intensywna terapia. Dawka wstępna 0,2 mg i.v., jeżeli w ciągu 60 s nie uzyskano zadowalającego powrotu stanu świadomości, można podać kolejne dawki flumazenilu, łącznie nie więcej niż 2 mg. Jeżeli senność nawraca, można podawać wlewy i.v. z prędkością 0,1-0,4 mg/h. Dzieci 1.-17. rż. Dane ograniczone, dawkowanie należy ustalać indywidualnie, wyłącznie w sytuacji, gdy korzyści ze stosowania leku przewyższają ryzyko. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku lub z upośledzoną czynnością nerek bądź wątroby. Zbyt szybkie podanie flumazenilu pacjentom leczonym przez dłuższy czas dużymi dawkami pochodnych benzodiazepiny może wywołać objawy ich odstawienia.Uwagi
Jeżeli po powtarzanych dawkach flumazenilu nie nastąpi znacząca poprawa stanu świadomości lub czynności oddechowej pacjenta, należy uznać, że przyczyną powstałych zaburzeń nie była pochodna benzodiazepiny. W razie wystąpienia drgawek albo objawów pobudzenia należy podać i.v. midazolam lub diazepam. Do 24 h po podaniu flumazenilu nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Haloperydol (haloperidol)
neurolepticum

Działanie:
Silny lek neuroleptyczny z grupy pochodnych butyrofenonu o silnym działaniu przeciwpsychotycznym i uspokajającym .Zmniejsza niepokój, agresję, pobudzenie psychoruchowe, skłonność do omamów i urojeń. Działa silnie na objawy wytwórcze schizofrenii. Zmniejsza napęd psychoruchowy, zwiększa sekrecję prolaktyny. Wykazuje także działanie przeciwwymiotne, silnie hamuje nudności i czkawkę. Blokuje receptory dopaminergiczne, zwłaszcza typu D2, wykazuje właściwości antycholinergiczne, wiąże się również z receptorami opioidowymi. Podany p.o. wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, osiągając maks. stężenie w surowicy po ok. 3-6 h, jego dostępność biologiczna po podaniu p.o. wynosi średnio 58%. W ok. 90% wiąże się z białkami surowicy. t1/2 wynosi 12-37 h. Kumuluje się w ustroju, przede wszystkim w wątrobie. Metabolizm haloperydolu przebiega kilkoma szlakami, w tym glukoronizacji oraz przez system enzymów cytochromu P-450 (szczególnie CYP 3A4 lub CYP 2D6); metabolity są sprzęgane z glicyną. Wydalany jest powoli przez przewód pokarmowy, a w niewielkiej ilości przez nerki. Przenika przez barierę krew-mózg oraz do pokarmu kobiecego. Po podaniu i.m. w postaci standardowej maksymalne stężenie jest zbliżone do stężenia maksymalnego po podaniu p.o. i osiągane jest po ok. 20 min. W postaci dépôt maks. stężenie leku utrzymuje się od 3. do 20. dnia po podaniu.Wskazania
U dorosłych: leczenie objawów schizofrenii i zapobieganie ich nawrotowi, inne psychozy, zwłaszcza paranoidalne, mania i hipomania, zaburzenia zachowania - agresja, nadmierna ruchliwość i skłonność do samouszkodzeń u osób upośledzonych umysłowo oraz u pacjentów z organicznym uszkodzeniem mózgu, wspomagająco w krótkotrwałym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego pobudzenia psychoruchowego, zachowania gwałtownego i impulsywnego, oporna na leczenie czkawka, niepokój i pobudzenie u osób w podeszłym wieku, zespół Gillesa de la Tourettea i tiki istotnie zaburzające funkcjonowanie, nudności i wymioty. U dzieci: zaburzenia zachowania - zwłaszcza zachowania agresywne i nadmierna ruchliwość, zespół Gillesa de la Tourettea, schizofrenia dziecięca.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, stany śpiączkowe, zahamowanie czynności OUN, uszkodzenie zwojów podstawy mózgu, choroba Parkinsona, zaburzenia serca o znaczeniu klinicznym (np. niewyrównana niewydolność serca, okres bezpośrednio po zawale serca, zaburzenia rytmu serca leczone lekami przeciwarytmicznymi klasy IA i III, wydłużenie odstępu QTc, komorowe zaburzenia rytmu serca lub torsade de pointes w wywiadzie, bradykardia, blok serca II i III stopnia), niewyrównana hipokaliemia, stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT. U pacjentów w podeszłym wieku z demencją, którzy byli

leczeniu lekami przeciwpsychotycznymi istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z nieleczonymi pacjentami; nie ma wystarczających danych, aby określić precyzyjnie stopień ryzyka, a przyczyna jego zwiększenia nie jest znana. Przed rozpoczęciem stosowania haloperydolu u osób z ryzykiem wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, szczególnie u pacjentów z chorobą serca, z nagłymi zgonami w rodzinie i/lub wydłużeniem odstępu QT, niewyrównanymi zaburzeniami elektrolitowymi (np. hipokaliemia, hipokalcemia), po krwotoku podpajęczynówkowym, osób uzależnionych od alkoholu, niedożywionych, zwłaszcza na początku leczenia do czasu osiągnięcia stężenia stacjonarnego haloperydolu w osoczu. Ryzyko wydłużenia odstępu QT i/lub komorowych zaburzeń rytmu może być większe po zastosowaniu dużych dawek haloperydolu lub po podaniu parenteralnym, szczególnie i.v. Przed rozpoczęciem leczenia haloperydolem u wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie badania EKG, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności serca w wywiadzie lub zmianami chorobowymi tego typu w wywiadzie rodzinnym. Podczas leczenia należy rozważyć indywidualnie potrzebę wykonywania badań EKG (np. podczas zwiększania dawki). Jeżeli odstęp QT ulegnie wydłużeniu, dawkę leku należy zmniejszyć, jeśli odstęp QT przekroczy 500 msek, lek należy odstawić. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów, szczególnie u pacjentów stosujących leki moczopędne lub ze współistniejącymi chorobami. Zachować ostrożność u osób z powolnym metabolizmem z udziałem CYP2D6 oraz podczas równoległego stosowania inhibitorów cytochromu P-450. W badaniach klinicznych odnotowano ok. 3-krotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z demencją leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi; mechanizm tego zjawiska jest nieznany; zwiększenia ryzyka nie można wykluczyć w odniesieniu do innych leków przeciwpsychotycznych lub innych populacji pacjentów; haloperydol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia udaru. W przypadku wystąpienia objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego należy przerwać podawanie leku i wdrożyć leczenie objawowe oraz uważnie obserwować pacjenta. W przypadku wystąpienia dyskinez późnych leczenie należy przerwać. Podczas stosowania haloperydolu mogą wystąpić objawy zespołu pozapiramidowego; w takim wypadku można podać leki cholinolityczne stosowane w chorobie Parkinsona, ale nie zaleca się rutynowego ich przepisywania; jeśli eliminacja tych leków przebiega szybciej niż eliminacja haloperydolu, stosowanie ich można kontynuować po odstawieniu haloperydolu; należy pamiętać o możliwości zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w razie jednoczesnego stosowania haloperydolu z lekami cholinolitycznymi, w tym z lekami stosowanymi w parkinsonizmie. Ponieważ haloperydol może wywoływać drgawki, należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz u osób predysponowanych do drgawek (np. pacjenci odstawiający alkohol i z uszkodzeniem mózgu). Zachować ostrożność u osób z chorobami wątroby. Tyroksyna może nasilać działanie toksyczne haloperydolu; należy zachować szczególną ostrożność u osób z nadczynnością tarczycy oraz utrzymać prawidłową czynność tego gruczołu. Leki neuroleptyczne mogą powodować hiperprolaktynemię, a co za tym idzie - mlekotok, ginekomastię, zaburzenia cyklu miesiączkowego (skąpe miesiączkowanie, brak miesiączki). Bardzo rzadko odnotowywano przypadki hipoglikemii i zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Podczas leczenia przeciwpsychotycznego odnotowano przypadki wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy rozpoznać czynniki ryzyka tej choroby i w razie potrzeby podjąć odpowiednie postępowanie. Podczas leczenia schizofrenii początek działania leku może być opóźniony, podobnie w przypadku odstawienia leków, opóźnieniu może ulec nawrót objawów choroby. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego, lek należy odstawiać stopniowo. U osób, u których dominującym objawem jest depresja, nie należy stosować haloperydolu w monoterapii. Zachować ostrożność u osób z niewydolnością nerek i guzem chromochłonnym nadnerczy. W przypadku preparatów zawierających alkohol zachować ostrożność w przypadku stosowania u kobiet w ciąży, dzieci oraz osób z grup ryzyka (np. z chorobami wątroby, padaczką). Podczas leczenia nie należy spożywać napojów alkoholowych.Interakcje

Równoległe stosowanie z lekami, mogącymi wydłużać odstęp QT (takimi jak: chinidyna, dizopyramid, prokainamid, amiodaron, sotalol, dofetylid, sparfloksacyna, moksyfloksacyna, erytromycyna podawana i.v., amitryptylina, maprotylina, pochodne fenotiazyny, pimozyd, sertindol, terenadyna, cisapryd, bretylium, chinina, meflochina) zwiększa ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym torsade de pointes; nie stosować równolegle. Stosowanie haloperydolu i leków, mogących wywołać zaburzenia elektrolitowe może powodować zwiększenie ryzyka zaburzeń komorowych serca; należy unikać stosowania leków moczopędnych, szczególnie powodujących hipokaliemię, a jeżeli to konieczne, należy zastosować leki moczopędne oszczędzające potas. Metabolizm haloperydolu przebiega kilkoma szlakami, w tym glukoronizacji oraz przez system enzymów cytochromu P-450 (szczególnie CYP 3A4 lub CYP 2D6). Hamowanie tych szlaków przez inne leki lub przez zmniejszenie aktywności enzymów CYP 2D6 może spowodować zwiększenie stężenia haloperydolu i zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z wydłużeniem odstępu QT. Zwiększenie stężenia haloperydolu może wystąpić podczas równoległego stosowania z substratami lub

inhibitorami izoenzymów CYP3A4 lub CYP2D6, takimi jak: itrakonazol, buspiron, wenlafaksyna, alprazolam, fluwoksamina, chinidyna, fluoksetyna, sertralina, chloropromazyna i prometazyna, jak również ketokonazolu i paroksetyny. Konieczne może być zmniejszenie dawki haloperydolu. Karbamazepina, fenobarbital i ryfampicyna zmniejszają stężenie haloperydolu w osoczu; konieczne może być dostosowanie dawkowania. Walproinian sodowy, hamujący proces glukuronizacji, nie wpływa na stężenie haloperydolu w osoczu. Haloperydol nasila działanie leków hamujących OUN (leki nasenne, uspokajające, opioidowe leki przeciwbólowe) oraz alkoholu. W przypadku równoległego stosowania z metyldopą może wystąpić nasilenie działań niepożądanych ze strony OUN Haloperydol może osłabiać działanie adrenomimetyków oraz odwracać działanie środków obniżających ciśnienie tętnicze blokujących receptory adrenergiczne, takich jak guanetydyna. W stosunku do innych leków obniżających ciśnienie tętnicze może nasilać ich działanie. Lek może osłabiać działanie lewodopy. Może hamować eliminację trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, zwiększając ich stężenie w osoczu. Może nasilać działanie cholinolityków. Ponieważ haloperydol jest inhibitorem CYP2D6 może wpływać na stężenie leków ulegającym metabolizmowi przy udziale tego izoenzymu. Może nasilać neurotoksyczne działanie soli litu; jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego zastosowania haloperydolu i litu, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę haloperydolu, natomiast stężenie litu monitorować i utrzymywać poniżej 1 mmol/l; w przypadku wystąpienia objawów zespołu przypominającego encefalopatię, należy natychmiast zaprzestać stosowania tych leków. Haloperydol może działać antagonistycznie do fenindionu. Ponieważ haloperydol obniża próg drgawkowy, należy zwiększyć dawki leków przeciwdrgawkowych.Po spożyciu alkoholu możliwe wystąpienie objawów pozapiramidowych. W przypadku równoległego stosowania leków cholinolitycznych zwiększa się ryzyko działań niepożądanych. W przypadku hipotonii po zastosowaniu haloperydolu nie należy stosować katecholamin ze względu na ryzyko paradoksalnego obniżenia ciśnienia tętniczego.Działanie niepożądane

Podobne do działań niepożądanych chlorpromazyny, wykazuje jednak zdecydowanie słabsze działanie cholinolityczne, rzadziej też występują objawy ze strony układu krążenia, natomiast występują silniejsze i częstsze zaburzenia ze strony układu pozapiramidowego: zespół parkinsonowski (spowolnienie ruchów, drżenie, wzmożenie napięcia mięśniowego). Stosunkowo często może występować również akatyzja (przymusowy niepokój ruchowy), ostry zespół dyskinetyczny, późne dyskinezy. Obserwowano też zespoły dystoniczne (głównie u przewlekle leczonych, po nagłym odstawieniu lub nagłym zmniejszeniu dawki), hipo-, hipertermia, apatia, a także napady drgawkowe. Może również spowodować złośliwy zespół neuroleptyczny (zahamowanie ruchowe, stan osłupienia ze zwiększeniem napięcia mięśni szkieletowych, pojedyncze ruchy mimowolne, drżenia, hipertermia, częstoskurcz, tachypnoë, wahania ciśnienia krwi, zaburzenia ze strony układu autonomicznego: zaczerwienienie twarzy, poty, ślinotok, zaburzenia świadomości włącznie ze śpiączką, zwiększenie liczby leukocytów, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe). Zaburzenia wegetatywne: zatrzymanie moczu, zaparcia, suchość błon śluzowych, zaburzenia akomodacji. Rzadziej niż w przypadku chlorpromazyny - spadek ciśnienia tętniczego (również ortostatyczny), częstoskurcz, niemiarowość, rzadko zaburzenia w EKG (wydłużenie PQ, QT, wystąpienie fali U, spłaszczenie lub odwrócenie załamka T). Zaburzenia endokrynne i metaboliczne: mlekotok, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, hiper- lub hipoglikemia, glikozuria, impotencja, zaburzenia libido, zwiększenie masy ciała, wzmożone pragnienie. Zaburzenia hematologiczne: granulocytopenia, agranulocytoza, eozynofilia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna lub aplastyczna, małopłytkowość. Układ pokarmowy: przewlekłe zaparcia (działanie cholinolityczne leku) prowadzące do zaparć nawykowych, bardzo rzadko nudności i wymioty. Cholestaza najczęściej między 2. a 4. tyg. leczenia, spowodowana skurczem przewodów żółciowych na podłożu alergicznym; dolegliwości przypominają WZW, jednak w wynikach badań laboratoryjnych obserwuje się znacznie zwiększone stężenia markerów cholestazy. Dolegliwości ustępują stopniowo po odstawieniu leku. Inne: rzadko alergie skórne, fotodermatozy, złośliwa hipertermia. Skóra: reakcje alergiczne, zmiany trądzikowate na skórze, wypadanie włosów.Bardzo często: pobudzenie, bezsenność, zaburzenia pozapiramidowe, hiperkineza, ból głowy; często: depresja, zaburzenia psychiczne, dyskinezy późne, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonia, dyskineza, akatyzja, spowolnienie ruchowe, hipokineza, hipertonia mięśni, senność, maskowatość twarzy, drżenie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcie, suchość w jamie ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, nudności, wymioty, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, wysypka, zatrzymanie moczu, zaburzenia erekcji, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała; niezbyt często: leukopenia, reakcje nadwrażliwości, stan splatania, zmniejszenie lub utrata libido, niepokój, drgawki, parkinsonizm, akineza, objaw koła zębatego, sedacja, mimowolne skurcze mięśni, zamazane widzenie, tachykardia, bezdech, zapalenie wątroby, żółtaczka, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się, kręcz szyi, drżenie mięśniowe, skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, mlekotok, dyskomfort w obrębie piersi, ból piersi, zaburzenia chodzenia, hipertermia, obrzęk; rzadko: hiperprolaktynemia, zaburzenia ruchowe, złośliwy zespół neuroleptyczny,

oczopląs, skurcz oskrzeli, szczękościsk, fascykulacje, krwotok miesiączkowy, zaburzenia menstruacji, zaburzenia seksualne, wydłużenie odstępu QT w EKG. Z częstością nieznaną: agranulocytoza, neutropenia, pancytopenia, małopłytkowość, reakcje anafilaktyczne, zespół nieprawidłowego wydzielania zespołu antydiuretycznego, hipoglikemia, migotanie komór, torsade de pointes, częstoskurcz komorowy, skurcze dodatkowe, obrzęk i skurcz krtani, ciężka niewydolność wątroby, zastój żółci, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, złuszczające zapalenie skóry, zespół odstawienia leku u noworodka, ginekomastia, priapizm, nagły zgon, obrzęk twarzy, hipotermia, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna rozpływna naskórka, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zator tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich. Objawy przedawkowania: ciężkie objawy pozapiramidowe, niedociśnienie tętnicze oraz stan zobojętnienia psychicznego przechodzący w sen. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, prawdopodobnie związanego z wydłużeniem odstępu QT. Może wystąpić śpiączka z depresją oddechową oraz niedociśnieniem o ciężkim przebiegu, które mogą przekształcić się w stan przypominający wstrząs. Paradoksalnie nadciśnienie tętnicze może wystąpić częściej niż niedociśnienie tętnicze. Mogą również wystąpić drgawki. Leczenie objawowe i podtrzymujące. Nie stosować epinefryny.Ciąża i laktacja
Kategoria D. Lek może być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadkach, gdy korzyść dla matki przeważa nad zagrożeniem dla dziecka; wówczas dawki leku powinny być możliwie najmniejsze, a czas trwania leczenia możliwie najkrótszy. Haloperydol przenika do pokarmu kobiecego. Odnotowywano pojedyncze przypadki objawów pozapiramidowych u dzieci karmionych piersią, których matki przyjmowały haloperydol. Zastosowanie leku u kobiety karmiącej piersią należy rozważyć, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.Dawkowanie
Dawki dobierać indywidualnie. P.o. Dorośli. Schizofrenia, inne psychozy, zaburzenia zachowania. Początkowo w przypadku umiarkowanie nasilonych objawów 1,5-3 mg 2-3 ×/d, w cięższych przypadkach 3-5 mg 2-3 ×/d, niektórzy chorzy mogą wymagać dawki do 30 mg/d. Po opanowaniu ostrej fazy choroby należy kontynuować leczenie, podając przewlekle dawkę indywidualnie dostosowaną w zależności od reakcji chorego, zwykle 5-10 mg/d; należy unikać zbyt szybkiego zmniejszania dawki. U osób w podeszłym wieku, osłabionych lub u osób, u których występowały działania niepożądane po podaniu neuroleptyków konieczne może być zastosowanie mniejszych dawek; dawkę początkową należy zmniejszyć o połowę i następnie dostosować w zależności od skuteczności leczenia. Niepokój i pobudzenie u osób w wieku podeszłym. Początkowo 1,5-3 mg 2-3 ×/d; w razie konieczności dawkę można zwiększać do 30 mg/d. Zespół Gillesa de la Tourettea, tiki, oporna na leczenie czkawka. Początkowo 1,5 mg 3 ×/d; dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi na leczenie. Dawka podtrzymująca w zespole Gillesa de la Tourettea 10 mg/d. Dzieci po 3. rż.: zaleca się stosowanie kropli. Zaburzenia zachowania. 25-50 µg/kg mc./d w 2 daw. podz.; dawka maks. 10 mg/d. Zespół Gillesa de la Tourettea. Zwykle dawka podtrzymująca wynosi do 10 mg/d. I.m. Roztwór do wstrzykiwań o standardowym uwalnianiu. Dorośli. W celu kontroli ostrego stanu pobudzenia zwykle podaje się w dawce jednorazowej 2-10 mg; można powtarzać podanie dawki 5 mg co 6-8 h, nie więcej niż 18 mg/d. Po opanowaniu objawów należy rozpocząć leczenie postaciami podawanymi p.o., dostosowując odpowiednio dawkę leku (dostępność biologiczna haloperydolu po podaniu p.o. wynosi ok. 60% wartości po podaniu i.m.). W przypadku wymiotów dawka wynosi 1-2 mg. W postaci dépôt lek podaje się głęboko i.m. w duże grupy mięśni. Dorośli. Początkowo 50 mg co 4 tyg.; następnie dawkę można zwiększać o 50 mg co 4 tyg.; dawka maks. 300 mg co 4 tyg.. W przypadku preferowania podawania co 2 tyg. należy zastosować dawkę o połowę mniejszą. Stosowanie postaci dépôt powinno być poprzedzone podawaniem haloperydolu p.o.. W przypadku zamiany innego leku neuroleptycznego na haloperydol w postaci dépôt: dawce haloperydolu 100 mg co 4 tyg. odpowiada dawka 500 mg/d chloropromazyny, 25 mg co 2 tyg. dekanianu flufenazyny oraz 40 mg co 2 tyg. dekanianu flupentyksolu. U osób w podeszłym wieku początkowo 12,5-25 mg co 4 tyg., następnie dawkę dostosować w zależności od reakcji chorego.Uwagi
Ze względu na zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej szczególnie na początku leczenia chorzy nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustalenia wrażliwości na działanie haloperydolu.

Midazolam (midazolam)
anaestheticum, anxiolyticum, hypnoticum

Działanie:
Krótko działająca, nieulegająca kumulacji pochodna imidazobenzodiazepiny o bardzo szybkim i silnym działaniu nasennym i uspokajającym; działa także anksjolitycznie, przeciwdrgawkowo i miorelaksacyjnie. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania, stałą efektywnością, szybką przemianą metaboliczną i krótkim czasem działania. Skraca sen początkowy i wydłuża sen bez zaburzeń fazy REM. Powoduje istotną poprawę parametrów snu; przydatny jest u chorych z bezsennością w środku nocy. Nie wywołuje senności w ciągu następnego dnia.

Mechanizm działania pochodnych benzodiazepiny nie został dokładnie wyjaśniony; miejscem ich działania jest makromolekularny kompleks obejmujący receptory GABAA, receptory benzodiazepinowe i kanały chlorkowe. Receptory benzodiazepinowe przez allosteryczną interakcję z receptorami GABAA powodują otwarcie kanałów chlorkowych i zwiększają przenikanie jonów chlorkowych do wnętrza neuronów. Pochodne benzodiazepiny, działając poprzez układ GABA-ergiczny, nasilają hamujące działanie GABA w OUN, głównie na układ limbiczny, podwzgórze i wzgórze. Po podaniu i.m. lub i.v. występuje krótkotrwała niepamięć następcza. Podawany i.v. w małych dawkach powoduje pełne uspokojenie i niepamięć następczą, najsilniejszą 2-5 min po podaniu, z zachowaniem zdolności współpracy chorego z lekarzem (uspokojenie z zachowaniem świadomości). Ok. 3 h po podaniu leku pacjent odzyskuje pełną sprawność psychomotoryczną. Po podaniu i.v. w celu indukcji znieczulenia ogólnego zniesienie odruchu rzęskowego następuje w ciągu ok. 1,5 min, jeśli zastosowano premedykację opioidową; u chorych bez premedykacji w ciągu 2-2,5 min. Działanie leku podanego i.m. w premedykacji ujawnia się po ok. 15 min, działanie maks. występuje 30-60 min po podaniu. Po podaniu i.v. lek działa szybko i stosunkowo krótko, podany i.m. lub p.o. wchłania się szybko. Po podaniu p.o. podlega w dużym odsetku efektowi pierwszego przejścia. Dostępność biologiczna midazolamu po podaniu i.m. przekracza 90%, a po podaniu p.r. - 50%. Z białkami osocza wiąże się w 96-98%. t1/2 w fazie eliminacji wynosi 0,5-3 h. Midazolam jest całkowicie i szybko metabolizowany; 40-50% dawki metabolizowane jest w wątrobie z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450. Najważniejszym metabolitem jest α-hydroksymidazolam, który ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym. 50-70% dawki leku jest wydalane przez nerki. U chorych w podeszłym wieku t1/2 może ulegać 3-krotnemu wydłużeniu, a u niektórych chorych leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej nawet 6-krotnemu. t1/2 może także ulegać wydłużeniu u chorych z zastoinową niewydolnością serca, z przewlekłą niewydolnością nerek oraz ze zmniejszonym przepływem wątrobowym. Midazolam przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego.Wskazania
P.o. Krótkotrwałe leczenie bezsenności w przypadku ciężkich dolegliwości uniemożliwiających normalne funkcjonowanie lub powodujących znaczne wyczerpanie pacjenta. Sedacja w premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi lub diagnostycznymi. Pozajelitowo. Premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia (i.m. lub, zwłaszcza u dzieci, p.r.). Sedacja do zabiegu diagnostycznego lub chirurgicznego prowadzonego w znieczuleniu miejscowym (i.v.). Długotrwała sedacja na oddziałach intensywnej opieki medycznej (wstrzyknięcie i.v. lub wlew ciągły i.v.). Wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia ogólnego. Jako lek wprowadzający do znieczulenia wziewnego lub jako lek nasenny w znieczuleniu złożonym, także TIA (całkowite znieczulenie dożylne). Ataralgezja w skojarzeniu z ketaminą u dzieci (i.m.).Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na midazolam, inne pochodne benzodiazepiny lub którykolwiek składnik preparatu, ostra niewydolność oddechowa, wstrząs, śpiączka, ostre zatrucie alkoholem z objawami zahamowania podstawowych czynności życiowych, myasthenia gravis, jaskra z zamykającym się kątem przesączania. Należy zachować szczególną ostrożność, podając midazolam chorym z grupy dużego ryzyka: chorym w podeszłym wieku oraz wyniszczonym, chorym z POChP, przewlekłą niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca, u chorych z organicznym uszkodzeniem mózgu lub w złym stanie ogólnym. W przypadku stosowania postaci do podawania pozajelitowego należy zachować szczególną ostrożność u wcześniaków i noworodków, które powinny być stale monitorowane w celu wykrycia wczesnych oznak zaburzeń czynności życiowych. Podanie noworodkom midazolamu w szybkim wstrzyknięciu i.v. (trwającym <2 min), zwłaszcza w skojarzeniu z fentanylem, wiąże się z ryzykiem znacznego niedociśnienia tętniczego. Midazolam nie jest wskazany w leczeniu pierwotnej bezsenności, w zaburzeniach psychotycznych i ciężkich zaburzeniach depresyjnych. Może być stosowany pozajelitowo tylko wówczas, gdy istnieje możliwość przeprowadzenia reanimacji. Stosowanie midazolamu długotrwale lub w dużych dawkach wiąże się z ryzykiem uzależnienia psychicznego i fizycznego. Zaprzestanie podawania pochodnych benzodiazepiny wiąże się często z wystąpieniem zespołu „odbicia" objawiającego się trwającymi przez 1-2 dni bezsennością i stanem niepokoju. Objawy abstynencyjne (m.in. lęk, zaburzenia snu, drażliwość, depresja, bóle i skurcze mięśni, brak łaknienia) występują często w ciągu kilku dni po zaprzestaniu stosowania pochodnych benzodiazepiny, czasem już w okresach między dawkami lub podczas zmniejszania dawki. Po długotrwałym stosowaniu lub podawaniu wielokrotnych dawek obserwuje się osłabienie działania uspokajającego i wpływu na aktywność psychoruchową w wyniku rozwoju tolerancji. Pochodne benzodiazepiny mogą powodować następczą niepamięć, a także wystąpienie reakcji paradoksalnych (stan ostrego pobudzenia, bezsenność, zwiększenie napięcia mięśniowego, euforia, objawy psychotyczne); w przypadku ich pojawienia się należy przerwać leczenie.Interakcje
Midazolam nasila ośrodkowe działanie uspokajające neuroleptyków, leków uspokajających, leków przeciwdepresyjnych, środków nasennych, leków przeciwbólowych i środków znieczulających. W niektórych przypadkach wzajemne nasilenie działania alkoholu i midazolamu może wywoływać niemożliwe do przewidzenia reakcje. Równocześnie stosowany z opioidowymi lekami przeciwbólowymi nasila działanie uspokajające, może spowodować wystąpienie depresji oddechowo-krążeniowej. Podanie midazolamu z dużą

dawką fentanylu może wywołać znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego; dotyczy to zwłaszcza noworodków. Midazolam podany i.v. zmniejsza proporcjonalnie do dawki zapotrzebowanie na halotan stosowany w celu podtrzymania znieczulenia ogólnego. Lek ogranicza tachykardię i wzrost ciśnienia tętniczego powodowane przez ketaminę. W przypadku zastosowania midazolamu w premedykacji należy zmniejszyć o ok. 15% dawkę tiopentalu stosowaną w indukcji znieczulenia ogólnego. Inhibitory izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450, np. cymetydyna (ale nie ranitydyna), erytromycyna, diltiazem, werapamil, ketokonazol, itrakonazol, podawane równolegle z midazolamem mogą zmniejszać klirens osoczowy midazolamu i wydłużać jego działanie. Ryfampicyna zmniejsza stężenie midazolamu we krwi. Również karbamazepina może zmniejszać siłę działania midazolamu. Sakwinawir istotnie zwiększa stężenie midazolamu. In vitro cyklosporyna, amiodaron, neuroleptyki hamują hydroksylację midazolamu. Równoczesne przyjmowanie p.o. midazolamu i spożywanie soku grejpfrutowego zwiększa dostępność biologiczną leku. Równoległe podawanie midazolamu z digoksyną (zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku) może powodować zwiększenie jej stężenia w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pochodnych benzodiazepiny u chorych przyjmujących lewodopę, ponieważ mogą one zmniejszać jej skuteczność. Palenie papierosów może zmniejszać działanie sedatywne pochodnych benzodiazepiny. Midazolam wytrąca się w obecności wodorowęglanu sodu.Działanie niepożądane P.o. Działania niepożądane związane są z uspokajającym działaniem leku. Często nasilone zaburzenia pamięci. Sporadycznie senność w ciągu dnia. W postaci do podawania pozajelitowego: spadek ciśnienia skurczowego (maks. o 15%). Rzadko: depresja oddechowa, bezdech, zatrzymanie czynności serca (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, chorych z niewydolnością oddechową, chorobami serca, szczególnie po podaniu zbyt szybko lub w zbyt dużej dawce), reakcje paradoksalne: pobudzenie, nadmierna ruchliwość, agresywność, ruchy mimowolne, drgawki toniczno-kloniczne, drżenia mięśniowe, czkawka, nudności, wymioty, ból głowy, kaszel, nadmierne uspokojenie, senność, stany spastyczne układu oddechowego, zaburzenia widzenia, senność, zawroty głowy. U niektórych dzieci po podaniu p.r. stan euforyczny. W pojedynczych przypadkach objawy nadwrażliwości - reakcje rzekomoanafilaktyczne oraz skórne. Mogą także wystąpić ból i zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku przedawkowania: uspokojenie, osłabienie mięśni, głęboki sen lub paradoksalne pobudzenie, śpiączka, zanik odruchów, depresja krążeniowo-oddechowa, bezdech. Objawy przedawkowania: zmęczenie, bezład, amnezja, depresja oddechowa. Postępowanie: monitorowanie czynności życiowych, zapewnienie drożności dróg oddechowych, płukanie żołądka (po przyjęciu tabletek midazolamu). W przypadku ciężkiego przedawkowania oprócz leczenia objawowego zaleca się podanie flumazenilu (wybiórczego antagonisty receptorów benzodiazepinowych) w celu częściowego lub całkowitego odwrócenia sedacji. Należy pamiętać o ryzyku wystąpienia drgawek po podaniu flumazenilu, zwłaszcza u chorych długotrwale przyjmujących pochodne benzodiazepiny lub w przypadku przedawkowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.Ciąża i laktacja

Kategoria D. Nie zaleca się stosowania w ciąży. Leczenie należy zakończyć odpowiednio wcześniej przed planowaną ciążą. Podawanie leku w III trymestrze lub w okresie porodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu dziecka wiotkiego (floppy infant syndrome), charakteryzującego się u noworodka hipotonią, hipotermią, zaburzeniami oddychania i odruchu ssania. Nie zaleca się stosowania leku w okresie karmienia piersią.Dawkowanie

P.o. Pacjentowi należy zapewnić przynajmniej 4 h niezakłóconego snu. Bezsenność. Dorośli zwykle 7,5-15 mg, bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek. U pacjentów w podeszłym wieku, wyniszczonych, chorych z upośledzeniem czynności wątroby i/lub nerek - 7,5 mg. Zgodnie z zaleceniami polskich ekspertów w leczeniu bezsenności przeciętnie należy stosować 10 mg, maks. 15 mg, u chorych w podeszłym wieku 10 mg. Premedykacja. 7,5-15 mg 30-60 min przed zabiegiem. Pozajelitowo. Premedykacja. Ok. 30 min przed wprowadzeniem znieczulenia ogólnego. Dorośli: i.m. 0,07-0,1 mg/kg mc., uwzględniając wiek i stan ogólny chorego; zwykle podaje się ok. 5 mg. Pacjenci starsi i wyniszczeni 0,025-0,05 mg/kg mc. i.m. Dzieci: i.m. 0,15-0,2 mg/kg mc. lub p.r. (metoda preferowana) za pomocą plastikowego aplikatora 0,35-0,45 mg/kg mc. 20-30 min przed indukcją znieczulenia. Jeżeli objętość, która ma być podana, jest za mała, można dodać wody do całkowitej objętości 10 ml. Sedacja podstawowa, sedacja podstawowa do znieczulenia przewodowego, sedacja przy zabiegach diagnostycznych lub chirurgicznych przeprowadzanych w warunkach znieczulenia miejscowego lub przewodowego. Dorośli początkowo 2,5 mg i.v. 5-10 min przed rozpoczęciem zabiegu; kolejne dawki po 1 mg według zapotrzebowania. Dawka całkowita nie przekracza zwykle 5 mg. Ciężko chorzy, zwłaszcza pacjenci w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym 1-1,5 mg powoli i.v., dawka całkowita maks. 3,5 mg. Sedacja na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Dawkowanie indywidualne w dawkach frakcjonowanych do uzyskania oczekiwanego stopnia uspokojenia w zależności od klinicznej potrzeby, stanu fizycznego, wieku i towarzyszącego leczenia. Dorośli. Dawka nasycająca: 0,03-0,3 mg/kg mc. i.v. Dawka podtrzymująca: 0,03-0,2 mg/kg mc./h. Dawkowanie powinno zostać zmniejszone lub dawka nasycająca całkowicie pominięta w przypadku chorych z hipowolemią, obkurczonym łożyskiem naczyniowym lub będących w stanie hipotermii.

Indukcja i podtrzymywanie znieczulenia ogólnego. Dorośli. Indukcja - 10-15 mg we wstrzyknięciu i.v., wystarczająco głęboki sen uzyskuje się po 2-3 min. W celu utrzymania wymaganej głębokości znieczulenia podaje się kolejne małe dawki i.v. Wielkość dawek oraz odstępy między nimi należy dostosować do reakcji indywidualnych pacjenta. Midazolam można także podawać we wlewie i.v. ciągłym, np. w skojarzeniu z ketaminą 0,03-0,1 mg/kg mc./h lub z opiodami 0,003-0,3 mg/kg mc./h. U chorych leczonych chirurgicznie należących do grup dużego ryzyka, chorych w podeszłym wieku oraz wyniszczonych należy zmniejszyć dawkę. Ataralgezja u dzieci. Midazolam w dawce nasennej i wywołującej niepamięć - 0,15-0,2 mg/kg mc. i.m. stosuje się w skojarzeniu z ketaminą podawaną i.m. Wystarczająco głęboki sen uzyskuje się zazwyczaj po 2-3 min. W przypadku chorych w podeszłym wieku ze zmianami organicznymi lub niewydolnością krążeniowo-oddechową dawkę należy dostosować ostrożnie. Wstrzyknięcia i.v. należy wykonywać powoli, ok. 2,5 mg/10 s - do indukcji znieczulenia ogólnego i 1 mg/30 s - w celu uzyskania działania nasennego. W przypadku jednoczesnego podania midazolamu i leku przeciwbólowego zaleca się podanie najpierw leku przeciwbólowego, a następnie midazolamu, gdyż łatwiej jest kontrolować uspokajający wpływ midazolamu, gdy nastąpi już efekt działania leku przeciwbólowego.Uwagi
Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w ruchu przez 6 h po podaniu p.o. i 12 h po podaniu pozajelitowym. Nie wolno spożywać alkoholu przed podaniem leku i przez 12 h po jego podaniu. Pacjent po otrzymaniu leku i.v. powinien podczas zabiegu leżeć na plecach, a następnie pozostawać pod opieką personelu medycznego przez 3 h. Może być zwolniony do domu tylko pod opieką innej osoby.

Diazepam (diazepam)
antiepilepticum, anxiolyticum, sedativum

Działanie:
Długo działająca pochodna benzodiazepiny, wykazująca silne działanie przeciwdrgawkowe, uspokajające, anksjolityczne, nasenne i miorelaksacyjne. Mechanizm działania pochodnych benzodiazepiny nie został dokładnie wyjaśniony; miejscem ich działania jest makromolekularny kompleks obejmujący receptory GABAA, receptory benzodiazepinowe i kanały chlorkowe. Receptory benzodiazepinowe przez allosteryczną interakcję z receptorami GABAA powodują otwarcie kanałów chlorkowych i zwiększają przenikanie jonów chlorkowych do wnętrza neuronów. Pochodne benzodiazepiny, działając poprzez układ GABA-ergiczny, nasilają hamujące działanie GABA w OUN, głównie na układ limbiczny, podwzgórze i wzgórze. Diazepam hamuje odruchy rdzeniowe. Po podaniu p.o. wchłania się niemal całkowicie i szybko z przewodu pokarmowego, zwłaszcza gdy podawany jest z pokarmem; tmax wynosi ok. 60 min. Po podaniu i.m. lek wchłania się ze znacznym opóźnieniem i efekt jego działania jest mniejszy. tmax po podaniu p.r. wynosi u dorosłych ok. 10-30 min, u dzieci - 6-10 min. Dostępność biologiczna diazepamu podanego we wlewce doodbytniczej jest zbliżona do 100%. Lek w 94-99% wiąże się z białkami osocza. Rozpuszcza się w tłuszczach, dzięki czemu łatwo przenika do OUN, a jego działanie pojawia się szybciej niż w przypadku leków nierozpuszczalnych w tłuszczach. Metabolizowany jest w wątrobie przez utlenianie do czynnych metabolitów: oksazepamu, temazepamu i demetylodiazepamu (nordiazepamu). Powstawanie metabolitów jest przyczyną przedłużonego do 2-5 dni działania leku. t1/2 diazepamu wynosi 20-50 h, N-demetylodiazepamu - 30-200 h, temazepamu - 10-20 h, oksazepamu - 5-15 h. t1/2 diazepamu ulega wydłużeniu u chorych z niewydolnością wątroby i/lub nerek, u wcześniaków, noworodków i chorych w podeszłym wieku. Lek wydalany jest głównie z moczem w postaci metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym lub siarkowym, częściowo również z żółcią. Diazepam oraz jego metabolity przenikają przez barierę krew-mózg, łożysko i do pokarmu kobiecego.Wskazania
P.o. Doraźne i krótkotrwałe (do 4 tyg.) leczenie stanów lękowych, które mogą być również związane z bezsennością, leczenie objawów nagłego odstawienia alkoholu, leczenie stanów zwiększonego napięcia mięśniowego, łagodzenie stanów pobudzenia nerwowego (jako lek uspokajający), premedykacja. Pomocniczo jako lek przeciwdrgawkowy w leczeniu niektórych typów padaczki. P.r. Drgawki gorączkowe, stan padaczkowy, rzucawka ciężarnych, napady lęku, stany zwiększonego napięcia mięśniowego, tężec, premedykacja przed zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym. I.v., i.m. Ostre stany lękowe lub pobudzenie; delirium tremens, ostre stany spastyczne mięśni, tężec, ostre stany drgawkowe, w tym stan padaczkowy, stany drgawkowe w przebiegu zatruć, drgawki gorączkowe, premedykacja przedoperacyjna lub przed zabiegami diagnostycznymi.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na diazepam, inne pochodne benzodiazepiny lub którykolwiek składnik preparatu, myasthenia gravis ciężka, ostra niewydolność oddechowa, zespół bezdechu sennego, zaburzenia oddychania, ciężka niewydolność wątroby, fobie, natręctwa, zaburzenia świadomości, przewlekłe psychozy, wstrząs, ostre zatrucie lekami działającymi depresyjnie na OUN lub alkoholem,. Należy unikać równoległego stosowania z lekami działającymi hamująco na OUN. Nie stosować w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją z powodu

ryzyka podejmowania prób samobójczych. Należy zachować wyjątkową ostrożność u osób z zaburzeniami osobowości.Preparat do podawania i.m. lub i.v. zawiera alkohol benzylowy oraz benzoesan sodu; nie stosować u noworodków i wcześniaków. Preparaty do podawania p.o. są przeciwwskazane u dzieci do 3. rż. Postacie do stosowania p.r. zawierają alkohol benzylowy - nie stosować u noworodków i wcześniaków; postacie te zawierają również alkohol etylowy, co może być szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową. Podawanie diazepamu niemowlętom do 6. mż. jest dopuszczalne tylko w przypadku, gdy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia, pod warunkiem zachowania szczególnej ostrożności. Ze względu na zawartość laktozy preparatów p.o. nie należy podawać chorym z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. U osób w podeszłym wieku i osłabionych zaleca się stosowanie mniejszych dawek, ze względu na możliwość nasilenia się działań niepożądanych, głównie zaburzeń orientacji i koordynacji ruchowej (upadki, urazy). Zmniejszenie dawki zaleca się również u osób z przewlekłą niewydolnością oddechową, ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. U osób z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania pochodnych benzodiazepiny ze względu na ryzyko wystąpienia encefalopatii. Zachować ostrożność u osób z niewydolnością nerek. Hipoalbuminemia może nasilać działanie leku. Zachować ostrożność u chorych z porfirią ze względu na ryzyko nasilenia objawów choroby. Zachować ostrożność u osób z jaskrą z zamykającym się kątem przesączania, zaburzeniami organicznymi w obrębie mózgu, szczególnie z miażdżycą naczyń krwionośnych, niewydolnością krążenia, niedociśnieniem, rozrostem gruczołu krokowego (z zatrzymaniem moczu). W przypadku długotrwałego leczenia diazepamem należy okresowo wykonywać badania krwi i testy czynnościowe wątroby. Diazepam, podobnie jak inne pochodne benzodiazepiny, może powodować uzależnienie fizyczne i psychiczne; ryzyko uzależnienia jest większe u pacjentów leczonych długotrwale i/lub dużymi dawkami leku oraz u pacjentów z nadużywaniem alkoholu lub leków w wywiadzie; zachować szczególną ostrożność w tych grupach chorych. Zaprzestanie podawania pochodnych benzodiazepiny wiąże się często z wystąpieniem zespołu „odbicia", objawiającego się trwającymi przez 1-2 dni bezsennością i stanem niepokoju; lek należy odstawiać stopniowa, a pacjenta należy uprzedzić o możliwości pojawienia się zespołu „odbicia". Objawy abstynencyjne (m.in. lęk, zaburzenia snu, stan splątania, drażliwość, lęk, bóle i skurcze mięśni, ból głowy, brak łaknienia, a w ciężkich przypadkach utrata poczucia rzeczywistości lub własnej realności, mrowienie i drętwienie kończyn, nadwrażliwość na światło, dźwięk i dotyk, omamy lub napady drgawkowe) występują często w ciągu kilku dni po zaprzestaniu stosowania pochodnych benzodiazepiny, czasem już w okresach między dawkami lub podczas zmniejszania dawki. Po długotrwałym stosowaniu lub podawaniu wielokrotnych dawek obserwuje się osłabienie działania uspokajającego i wpływu na aktywność psychoruchową w wyniku rozwoju tolerancji. Pochodne benzodiazepiny mogą powodować następczą niepamięć; ryzyko wystąpienia zwiększa się wraz z dawką; aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, pacjent powinien mieć zapewnione 7-8 h nieprzerwanego snu. Podczas stosowania pochodnych benzodiazepiny obserwowano także wystąpienie reakcji paradoksalnych (stan ostrego pobudzenia, bezsenność, zwiększenie napięcia mięśniowego, euforia, objawy psychotyczne); w przypadku ich pojawienia się należy przerwać leczenie; ryzyko wystąpienia reakcji paradoksalnych jest większe u dzieci i osób w podeszłym wieku. Pochodnych benzodiazepiny nie są wskazane w leczeniu zaburzeń psychotycznych. W przypadku utraty bliskich lub żałoby pochodne benzodiazepiny moga utrudniać dostosowanie psychologiczne. Należy zachować szczególną ostrożność stosując diazepam we wstrzyknięciach, szczególnie i.v., u pacjentów w podeszłym wieku, w ciężkim stanie oraz u osób o ograniczonej rezerwie sercowej lub płucnej, ze względu na możliwość wystąpienia bezdechu i/lub zatrzymania czynności serca; równoległe stosowanie diazepamu i barbituranów, alkoholu lub innych substancji o działaniu depresyjnym na OUN zwiększa ryzyko depresji krążeniowej lub oddechowej oraz ryzyko bezdechu; należy zapewnić dostęp do zestawu resuscytacyjnego, włącznie ze sprzętem do wentylacji wspomaganej. SmPC Relanium inj. 2013/2013 W trakcie leczenia i przez 36 h od jego zakończenia nie należy spożywać alkoholu ze względu na ryzyko wystąpienia upojenia patologicznego z pobudzeniem ruchowym, zachowaniem agresywnym, niepamięcią.Interakcje

Diazepam metabolizowany jest przy udziale izoenzymów CYP3A i CYP2C19, dlatego leki wpływające na aktywność tych izoenzymów mogą modyfikować jego działanie. Inhibitory tych izoenzymów (np. cymetydyna, ketokonazol, fluwoksamina, fluoksetyna, omepazol) mogą hamować metabolizm diazepamu i nasilać jego działanie, natomiast induktory tych izoenzymów (np. ryfampicyna) mogą przyspieszać metabolizm diazepamu i osłabiać jego działanie. Diazepam może nasilać działanie fenytoiny. Cisapryd może zwiększać wchłanianie pochodnych benzodiazepiny i czasowo nasilać ich działanie uspokajające. Nasilenie działania uspokajającego, depresyjnego na układ oddechowy oraz parametry hemodynamiczne występuje podczas równoległego stosowania z alkoholem lub lekami o działaniu hamującym na OUN (m.in. leki przeciwpsychotyczne, przeciwlękowe, uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, leki przeciwdrgawkowe, znieczulające, przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, opioidowe leki przeciwbólowe). W przypadku podawania

diazepamu i.v. jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi zaleca się podawanie diazepamu po podaniu leku przeciwbólowego oraz staranne dostosowanie dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta. W przypadku, gdy leki o działaniu depresyjnym na OUN podawane są pozajelitowo w skojarzeniu z diazepamem podawanym i.v., może wystąpić ciężka depresja oddechowa i krążeniowa; pacjenci w podeszłym wieku wymagają specjalnego nadzoru.W przypadku równoczesnego stosowania diazepamu z lekami przeciwpadaczkowymi może dojść do nasilenia działań niepożądanych i toksyczności, szczególnie w przypadku leków z grupy pochodnych hydantoiny lub barbituranów; należy zachować szczególną ostrożność podczas ustalania dawkowania w początkowym okresie leczenia. Diazepam działa synergistycznie ze środkami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe. Disulfiram zmniejsza klirens osoczowy, wydłuża t1/2 diazepamu i nasila jego działanie. Izoniazyd może hamować wydalanie diazepamu i zwiększać jego stężenie w surowicy. Disulfiram hamuje N-demetylację i oksydację diazepamu w wątrobie, zwiększając jego stężenie w surowicy. Doustne środki antykoncepcyjne mogą nasilać działanie diazepamu poprzez hamowanie jego metabolizmu. Diazepam przyspiesza eliminację i może hamować działanie lewodopy. Nasila też działanie toksyczne zydowudyny. Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające wodorotlenek magnezu i/lub glinu podawane z diazepamem mogą zmniejszać szybkość jego wchłaniania i opóźniać początek działania, nie wpływają jednak na ilość wchłoniętego leku. Premedykacja z zastosowaniem diazepamu pozwala na zmniejszenie dawek fentanylu i jego pochodnych. Równoległe podawanie diazepamu z digoksyną może zmniejszać jej wydalanie przez nerki, powodować zwiększenie jej stężenia w osoczu i nasilać toksyczność. Antykoagulanty zmniejszają wiązanie diazepamu oraz demetylodiazepamu z białkami osocza i powodują zwiększenie stężenia wolnej frakcji leku. Teofilina i palenie tytoniu przyśpieszają metabolizm diazepamu i mogą osłabiać jego działanie.Działanie niepożądane
Często: podwójne widzenie, osłabienie mięśni, zaburzenie zdolności do koncentracji, stępienie emocji, splątanie, niepamięć następowa, reakcje paradoksalne (częściej u dzieci i osób w podeszłym wieku), wystąpienie objawów utajonej depresji, działanie sedatywne, senność, ból głowy, zawroty głowy (z ryzykiem upadku u osób w wieku podeszłym), niezborność, niewyraźna mowa, drżenie, uczucie zmęczenia, uczucie podobne do kaca. Rzadko: zaburzenia morfologii, w tym małopłytkowość, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, zaparcie, biegunka, żółtaczka zastoinowa, żółtaczka miąższowa, zatrzymanie moczu, zaburzenia libido, zaburzenia miesiączkowania, skurcz krtani, depresja oddechowa, bezdech, zwiększenie łaknienia. Bardzo rzadko: skórne reakcje alergiczne, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. Ponadto: uzależnienie psychiczne i fizyczne, „zjawisko odbicia", nadużywanie leku, reakcje paradoksalne. Po podaniu i.v. mogą wystąpić ból i zapalenie żył, a szybkie podanie i.v. obarczone jest ryzykiem depresji ośrodka oddechowego. Przedawkowanie może się objawiać sennością, zaburzeniami świadomości, koordynacji ruchowej, osłabieniem odruchów, niewyraźną mową, jak również tachykardią, niedociśnieniem oraz zahamowaniem czynności ośrodka oddechowego i śpiączką. Leczenie: monitorowanie oddechu, tętna i ciśnienia tętniczego, płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego i płynów i.v. oraz zachowanie drożności dróg oddechowych. W ciężkich zatruciach pochodnymi benzodiazepiny oprócz leczenia objawowego zaleca się podanie flumazenilu (wybiórczego antagonisty receptorów benzodiazepinowych) w celu częściowego lub całkowitego odwrócenia sedacji wywołanej przez te leki. Należy pamiętać o ryzyku wystąpienia drgawek po podaniu flumazenilu, zwłaszcza u chorych długotrwale przyjmujących pochodne benzodiazepiny lub w przypadku przedawkowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Stosowanie dializy ma ograniczoną wartość.Ciąża i laktacja
Kategoria D. Brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania diazepamu u kobiet w ciąży; leku nie należy stosować w ciąży, zwłaszcza w I i III trymestrze, o ile korzyści dla matki nie przeważają nad ryzykiem dla dziecka. Kobiety w wieku rozrodczym należy pouczyć, aby zgłosiły się do lekarza w przypadku planowania ciąży lub jej podejrzenia. Ryzyko wad rozwojowych u ludzi związane z przyjmowaniem dawek terapeutycznych jest małe, jednak wyniki badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko rozszczepu podniebienia; opisywano przypadki wad wrodzonych i upośledzenia umysłowego u dzieci z ekspozycją na diazepam w okresie prenatalnym po przedawkowaniu lub zatruciu pochodnymi benzodiazepiny. Podawanie dużych pojedynczych dawek lub powtarzanie małych dawek diazepamu w późnej fazie ciąży lub podczas porodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu dziecka wiotkiego (floppy infant syndrome). U noworodków matek, przyjmujących przewlekle pochodne benzodiazepiny pod koniec ciąży, może wystąpić uzależnienie fizyczne, istnieje też ryzyko wystąpienia u tych noworodków objawów odstawiennych. Diazepam przenika do pokarmu kobiecego; nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę i stosować leczenie najkrócej, jak to możliwe. Zmniejszanie dawki należy zawsze przeprowadzać stopniowo, pod ścisłą kontrolą lekarską. P.o. Dorośli. Stany lęku i niepokoju: 2-10 mg 2-4 ×/d. Bezsenność związana z nasilonym lękiem: 5-10 mg 30 min przed zaśnięciem. Leczenie objawów nagłego odstawienia alkoholu: 10 mg 3-4 ×/d w ciągu pierwszej doby, następnie dawkę można zmniejszyć do 5 mg 3-4 ×/d; niekiedy, szczególnie w psychozach alkoholowych, dawkę można zwiększyć do 60 mg/d pod

warunkiem kontroli zaburzeń oddechowych. Premedykacja: 5-20 mg przed zabiegiem. Stany zwiększonego napięcia mięśniowego: 2-15 mg/d w daw. podz., w ciężkich przypadkach do 60 mg/d. Jako lek przeciwdrgawkowy: 2-10 mg 2-4 ×/d. U chorych w podeszłym wieku oraz u chorych osłabionych: początkowo 2-2,5 mg 1-2 ×/d, następnie dawkę można zwiększać w zależności od tolerancji leku przez chorego; stosowane dawki nie powinny przekraczać 1/2 dawki stosowanej u młodszych dorosłych. Dzieci po 3. rż. Stany lękowe, stany zwiększonego napięcia mięśniowego, jako lek przeciwdrgawkowy: 1-2,5 mg 3-4 ×/d lub 0,12-0,8 mg/kg mc./d w 3-4 daw. podz. albo 3,5-24 mg/m2 pc./d w 3-4 daw. podz.; następnie dawkę można stopniowo zwiększać w zależności od skuteczności i tolerancji leku. Pozajelitowo. Podając diazepam pozajelitowo nie należy mieszać go z innymi lekami. I.m. podawać głęboko, w duże grupy mięśniowe; i.v. lek należy podawać do dużych żył, powoli, z szybkością 5 mg/min. Stanowczo zaleca się wykonywanie wstrzyknięć i.v. do dużej żyły w dole łokciowym; przez cały czas trwania wstrzyknięcia pacjent powinien być ułożony na plecach. Z wyjątkiem stanów nagłych, podczas podawania leku i.v. powinna zawsze być obecna druga osoba; zawsze powinien być też dostępny zestaw do resuscytacji. Zaleca się, aby pacjenci pozostawali pod nadzorem lekarza co najmniej 1 h od podania leku. W domu pacjentowi powinna zawsze towarzyszyć odpowiedzialna osoba dorosła. Zazwyczaj nie należy rozcieńczać preparatu, z wyjątkiem podawania leku w powolnym wlewie i.v. w dużej objętości 0,9% roztw. NaCl lub 5% roztw. glukozy w leczeniu tężca i stanu padaczkowego; w takim wypadku nie należy rozcieńczać więcej niż 40 mg diazepamu (8 ml roztworu) w 500 ml roztworu do wlewu. . Ostre stany lękowe, pobudzenie. Ostre stany spastyczne mięśni. Dorośli zwykle 10 mg i.v. lub i.m.; dawkę można powtórzyć nie wcześniej niż po 4 h.Tężec. Dorośli i dzieci. I.v. 0,1-0,3 mg/kg mc. co 1-4 h lub 3-10 mg/kg mc. we wlewie ciągłym trwającym 24 h. Delirium tremens. Dorośli 10-20 mg i.v. lub i.m.; konieczne może być podanie większych dawek, w zależności od nasilenia objawów. Premedykacja. I.v., i.m. Dorośli. 0,2 mg/kg mc., zwykle 10-20 mg, niekiedy konieczne może być podawanie większych dawek. Dzieci. 0,2 mg/kg mc.Ostre stany drgawkowe, w tym stan padaczkowy, drgawki gorączkowe, drgawki w przebiegu zatrucia. Dorośli. I.v., i.m. 10-20 mg, w razie potrzeby powtórzyć po 30-60 min lub w powolnym wlewie i.v. w dawce do 3 mg/kg mc. w ciągu 24 h. Dzieci. I.v., i.m. 0,2-0,3 mg/kg mc. lub 1 mg na każdy rok życia. P.r. W czasie podawania leku i przez 15 min po jego podaniu chory powinien leżeć na brzuchu. Dorośli: początkowo 5-10 mg, w razie braku skuteczności dawkę powtórzyć po 10-15 min, maks. 30 mg. Niemowlęta po 7. mż. do 0,5 mg/kg mc.; dzieci 10-15 kg mc. - 5 mg; dzieci >15 kg mc. - 10 mg; jeśli drgawki nie ustępują, należy powtórzyć dawkę po 10-15 min. U dzieci z dużym ryzykiem nawrotów drgawek gorączkowych podaje się diazepam w mikrowlewkach doodbytniczych co 8 h w czasie gorączki >38,5°C, zachowując dawkowanie jak wyżej. Premedykacja i okres pooperacyjny. Dorośli: w dniu poprzedzającym operację - 10-20 mg; 30-60 min przed znieczuleniem ogólnym - 5-10 mg; po operacji - 5-10 mg. U osób w wieku podeszłym, z niewydolnością nerek i/lub wątroby, niewydolnością serca, niewydolnością oddechową należy stosować mniejsze dawki; początkowo 5 mg/d, w razie dobrej tolerancji dawkę można stopniowo zwiększać.Uwagi
Po podaniu diazepamu i w ciągu 24 h po podaniu leku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

Acetylocysteina (acetylcysteine)
antidotum, mucolyticum

Działanie:
Pochodna N-acetylowa naturalnego aminokwasu L-cysteiny o bardzo silnym i szybkim działaniu mukolitycznym. Dzięki wolnym grupom sulfhydrylowym ma zdolność rozszczepiania wiązań disiarczkowych w glikoproteinach śluzu z jednoczesnym tworzeniem kompleksów hydrofilnych, co powoduje upłynnienie i zmniejszenie lepkości wydzieliny w drzewie oskrzelowym. Acetylocysteina ma działanie przeciwutleniające, dzięki któremu neutralizuje wolne rodniki w zmienionych zapalnie lub niedotlenionych komórkach. W zatruciu paracetamolem lub jego przedawkowaniu podawana jest jako odtrutka, gdyż inaktywuje toksyczne metabolity paracetamolu i pozwala na utrzymanie prawidłowego stężenia glutationu, dzięki czemu chroni wątrobę przed uszkodzeniem. Podana do 8 h po zatruciu działa najskuteczniej, istnieją doniesienia o korzyściach zastosowania leku w zatruciach trwających 36 h. Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, osiągając maks. stężenie w drogach oddechowych po 0,5-3 h. Wykazuje szczególne powinowactwo do tkanki płucnej i wydzieliny oskrzelowej. Metabolizowana jest głównie w wątrobie i wydalana z moczem.Wskazania
Ostre i przewlekłe zapalenia oskrzeli lub oskrzelików, rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza, rozedma płuc oraz inne choroby dróg oddechowych z dużą ilością gęstej wydzieliny śluzowej lub śluzowo-ropnej. W toksykologii jako odtrutka w przedawkowaniu paracetamolu. Stosowany również m.in. w długotrwałej sztucznej wentylacji w leczeniu niewydolności oddechowej, w ostrym i przewlekłym zapaleniu zatok, wysiękowym zapaleniu ucha

środkowego oraz w przygotowaniu przed bronchografią (wskazania niezarejestrowane w Polsce).Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ostry napad astmy. Nie stosować lub zachować ostrożność, stosując lek u osób z czynną chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. Ostrożnie stosować u osób w podeszłym wieku, z ciężką niewydolnością oddechową, z astmą oskrzelową lub żylakami przełyku. Nie należy podawać pacjentom ze zmniejszoną zdolnością do odkrztuszania bez zapewnienia w czasie leczenia fizykoterapii oddechowej. Duże dawki acetylocysteiny stosowanej jako antidotum mogą skracać czas protrombinowy; należy monitorować parametry krzepnięcia. Mogący się pojawić zapach siarki nie wskazuje na zmiany właściwości preparatów, lecz jest typowy dla zawartej w nich substancji czynnej.Interakcje
Jednoczesne stosowanie leków tłumiących kaszel może powodować zaleganie rozrzedzonej wydzieliny. Podawana z nitrogliceryną lub azotanami nasila ich działanie rozszerzające naczynia i hamujące agregację płytek. W przypadku jednoczesnego leczenia acetylocysteiną i antybiotykami należy zachować 2 h przerwę między ich przyjmowaniem. Niezgodności dotyczą zwłaszcza półsyntetycznych penicylin, tetracyklin, cefalosporyn i aminoglikozydów. Interakcje te są mało istotne w przypadku stosowania acetylocysteiny jako antidotum. Nie wykazano niezgodności z amoksycyliną, doksycykliną, erytromycyną, tiamfenikolem i cefuroksymem (acetylocysteina nasila penetrację cefuroksymu do wydzieliny oskrzelowej). Nie należy mieszać roztworów zawierających acetylocysteinę z innymi preparatami.Działanie niepożądane
Nudności, wymioty, zgaga, biegunka, bóle głowy, szum w uszach, wodnisty wyciek z nosa, zapalenie jamy ustnej. Niekiedy występuje reakcja alergiczna w postaci zmian skórnych o typie swędzącej osutki. Po zastosowaniu dużych dawek może wystąpić rozszerzenie naczyń i nagłe zaczerwienienie twarzy oraz nadmierne upłynnienie śluzowo-ropnych wydzielin (szczególnie u pacjentów z niedostatecznym odruchem kaszlu). Bardzo rzadko w początkowym okresie stosowania leku może wystąpić skurcz oskrzeli, nadmierne wydzielanie śluzu, drażniący kaszel. W trakcie podawania leku drogą wziewną może nastąpić skurcz oskrzeli i duszność, szczególnie u pacjentów z astmą oskrzelową w wywiadzie. Nadwrażliwość na acetylocysteinę może objawiać się zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i nosa.Ciąża i laktacja
Kategoria B. Nie stosować w ciąży i okresie karmienia piersią, jeśli nie jest to konieczne.Dawkowanie
W chorobach dróg oddechowych dorośli i dzieci po 14. rż. do 600 mg/d 1 ×/d lub w daw. podz., 6.-14. rż. do 400 mg/d w 2-4 daw. podz., 2.-6. rż. do 300 mg/d w 2-3 daw. podz. W mukowiscydozie: 2.-6. rż. do 400 mg/d, po 6. rż. do 600 mg/d. Ostatnią dawkę podawać nie później niż 4 h przed nocnym spoczynkiem. Preparaty w postaci granulatu lub tabletek musujących rozpuścić w chłodnej wodzie. Podawać bezpośrednio po rozpuszczeniu. Roztwory nie powinny stykać się z metalem (żelazo, nikiel, miedź) i gumą. W zatruciu paracetamolem acetylocysteinę podaje się jak najszybciej, nie później niż w ciągu pierwszych 14 h, niekiedy także w okresie późniejszym, do 24 h; preferuje się podanie p.o. ze względu na szybsze dotarcie leku do wątroby: początkowo 150 mg/kg mc. z dużą ilością płynów, następnie 70 mg/kg mc. co 4 h (łącznie 17 dawek). We wlewie i.v. u dorosłych i dzieci po 2. rż. początkowo 150 mg/kg mc. w ciągu 15 min, następnie 50 mg/kg mc. w ciągu 4 h, a potem 100 mg/kg mc. w ciągu 16 h; całkowita dawka wynosi 300 mg/kg w ciągu 24 h.

Ketoprofen (ketoprofen)
analgeticum, antiphlogisticum nonsteroidum, antipyreticum, antirheumaticum

Działanie:
Niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Pochodna kwasu propionowego o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie leku polega głównie na hamowaniu cyklooksygenaz: (1) konstytutywnej (COX-1) odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne; (2) indukowalnej (COX-2) odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia. Hamuje agregację płytek krwi (słabiej i krócej niż kwas acetylosalicylowy) i uwalnianie enzymów lizosomalnych. Maks. stężenie w osoczu osiąga w ciągu 0,5-2 h po podaniu tabletki o standardowym uwalnianiu, czopka, roztworu do wstrzykiwań, a 6-7 h po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu. t1/2 we krwi wynosi odpowiednio 2 h i 5,5 h. W ponad 99% wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami. Metabolizowany w wątrobie (głównie w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym). Wydalany głównie z moczem, w niewielkiej ilości z kałem. Nie ulega kumulacji. Dobrze przenika do płynu stawowego i przez barierę łożyska. U osób w podeszłym wieku nieznacznie wydłuża się t1/2 w surowicy i t1/2 eliminacji leku. Po zastosowaniu miejscowym, stężenie ketoprofenu w tkankach w okolicy miejsca podania (błona maziowa, torebka stawowa, tkanka wewnątrztorebkowa, tkanka tłuszczowa) jest podobne, jak po podaniu doustnym, natomiast stężenie w osoczu jest ok. 60-krotnie mniejsze. Dostępność biologiczna po podaniu w postaci żelu wynosi ok. 5%.Wskazania
Jako lek przeciwbólowy i przeciwzapalny stosowany w RZS, chorobie zwyrodnieniowej stawów obwodowych i kręgosłupa oraz innych chorobach reumatycznych. Leczenie zmian pourazowych, przeciążeniowych i zapalnych

tkanek okołostawowych: ścięgien, więzadeł, mięśni, torebek stawowych, kaletek maziowych i pochewek ścięgnistych. Zespół bolesnego barku. Bóle różnego pochodzenia o umiarkowanym nasileniu. Bolesne miesiączkowanie. Miejscowo w bólach stawów, ścięgien i mięśni, w tym bólach pourazowych, chorobie zwyrodnieniowej, chorobach zapalnych i reumatycznych stawów, dyskopatiach.Przeciwwskazania Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, wystąpienie w przeszłości astmy, pokrzywki, zapalenia błony śluzowej nosa lub innych reakcji alergicznych po podaniu ketoprofenu lub innych NLPZ, w tym kwasu acetylosalicylowego, ciężka niewydolność serca, nerek lub wątroby, czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy i/lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienie, skłonność do krwawień, znane reakcje fotoalergiczne lub fototoksyczne podczas stosowania ketoprofenu lub fibratów, niewyjaśnione zaburzenia układu krwiotwórczego. Czopki są przeciwwskazane u osób z zapaleniem odbytu lub krwawieniem z odbytu w wywiadzie. Stosowanie miejscowe: nie stosować na uszkodzoną lub zmienioną chorobowo skórę, ani pod opatrunkiem okluzyjnym; ketoprofen może wywoływać alergiczne reakcje kontaktowe, w tym uczulenie na światło; podczas leczenia i do 2 tyg. po jego zakończeniu unikać narażenia na światło słoneczne i promieniowanie UV, np. w solarium; nie stosować w przypadku nadwrażliwości na promieniowanie UV lub alergii skórnej w wywiadzie po zastosowaniu ketoprofenu, kwasu tiaprofenowego, fenofibratu, filtrów UV lub perfum; chronić przed kontaktem z oczami i błonami śluzowymi; leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku rozwoju jakichkolwiek reakcji skórnych, w tym reakcji skórnych po jednoczesnym zastosowaniu produktów zawierających oktokrylen; podczas długotrwałego stosowania zaleca się stosowanie rękawiczek ochronnych. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest większe w przypadku stosowania większych dawek NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją oraz u osób w podeszłym wieku; u tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy rozważyć u tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego oraz innymi lekami zwiększającymi ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, stosowanie skojarzonego leczenia lekami ochronnymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej). Zachować ostrożność i odpowiednio kontrolować chorych z nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca z zatrzymaniem płynów i obrzękami, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu, jak również w przypadku rozpoczynania długotrwałego stosowania ketoprofenu u chorych z czynnikami ryzyka tych chorób. W przypadku pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian w obrębie błon śluzowych i jakichkolwiek innych objawów reakcji nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie leku. W przypadku porfirii rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. U pacjentów: z niewydolnością serca, marskością i nerczycą, z zaburzeniami czynności wątroby, otrzymujących leki moczopędne, po dużych zabiegach chirurgicznych, z hipowolemią, z przewlekłą niewydolnością nerek, zwłaszcza jeśli są w podeszłym wieku, konieczne jest uważne kontrolowanie ilości wydalanego moczu i czynności nerek na początku leczenia. Lek może hamować agregacje płytek krwi; należy zachować ostrożność i monitorować pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia. W przypadku dłuższego stosowania oraz u osób z grup ryzyka należy wykonywać badania aktywności enzymów wątrobowych, czynności nerek oraz morfologii krwi. Podczas dłuższego stosowania leków analgetycznych może wystąpić ból głowy, którego nie należy leczyć zwiększając dawkę leku. Podobnie jak inne NLPZ, ketoprofen ze względu na właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe może maskować objawy rozwijającego się zakażenia. Część ekspertów przyjmuje, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych, zawału serca lub udaru mózgu, które mogą prowadzić do zgonu; ryzyko to może się zwiększać podczas długotrwałego stosowania i u osób z chorobą serca; krótkotrwałe stosowanie w leczeniu ostrego bólu prawdopodobnie nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza jeżeli lek jest stosowany w małej dawce; nie należy jednak ich stosować w leczeniu bólu pooperacyjnego u chorych po operacji pomostowania tętnic aortalno-wieńcowych. U osób otrzymujących NLPZ poważne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (krwawienia, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit) mogą wystąpić w każdym momencie podczas leczenia i mogą nie być poprzedzone żadnymi objawami; ryzyko wystąpienia krwawienia zwiększa się wraz z wydłużaniem czasu leczenia. NLPZ mogą niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet; działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii. Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Leśniowskiego i Crohna) ze względu na możliwość zaostrzenia przebiegu choroby. Zachować ostrożność u osób z chorobą alkoholową. W razie wystąpienia zaburzeń widzenia lek należy odstawić. Przed dużym zabiegiem chirurgicznym należy przerwać stosowanie ketoprofenu. Nie stosować u osób do 15. rż.Interakcje
Sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora ATII, NLPZ, heparyny (drobnocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus, trimetoprim stosowane z

ketoprofenem mogą powodować wystąpienie hiperkaliemii. Kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ, tiklopidyna, klopidogrel, tyrofiban, eptyfibatyd, abcyksymab, iloprost mogą powodować wystąpienie interakcji w związku z hamowaniem agregacji płytek. Jednoczesne zastosowanie z ketoprofenem leków antyagregacyjnych, heparyny, doustnych leków przeciwzakrzepowych lub trombolitycznych zwiększa ryzyko krwawienia; konieczne jest monitorowanie pacjenta i wykonywanie odpowiednich badań laboratoryjnych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ketoprofenu z następującymi lekami: innymi NLPZ (w tym selektywnymi inhibitorami COX-2) i salicylanami w dużych dawkach (jednoczesne stosowanie prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza ryzyka powstania owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia z przewodu pokarmowego); doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, acenokumarol), heparyną stosowaną w dawkach leczniczych lub u pacjentów w podeszłym wieku (ketoprofen hamuje agregację płytek krwi oraz podrażnia błonę śluzową żołądka, prowadząc do zwiększonego ryzyka krwawienia, zwłaszcza z przewodu pokarmowego; jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest niezbędne, należy uważnie obserwować objawy kliniczne u pacjenta oraz wykonywać okresowe kontrole wskaźników badań laboratoryjnych; nie należy stosować leczenia skojarzonego dłużej niż kilka dni); litem (podobnie jak inne NLPZ, ketoprofen hamuje wydalanie litu i może zwiększać jego stężenie w surowicy; nie zaleca się równoległego stosowania, a jeśli skojarzenie takie jest konieczne, należy monitorować stężenia litu w surowicy i odpowiednio modyfikować jego dawki); metotreksatem w dawkach większych niż 15 mg/tydzień (zwiększone prawdopodobieństwo toksyczności hematologicznej, związane ze zwiększaniem stężenia metotreksatu w surowicy, wskutek wypierania go przez ketoprofen z połączeń z białkami osocza i przedłużaniem okresu półtrwania metotreksatu; należy zachować odstęp co najmniej 12 h między podaniem obu leków). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z: lekami moczopędnymi, inhibitorami ACE oraz lekami blokującymi receptory angiotensyny II (u pacjentów otrzymujących leki moczopędne, a szczególnie u pacjentów odwodnionych, jednoczesne stosowanie ketoprofenu może prowadzić do zmniejszenia przepływu nerkowego, wskutek hamowania syntezy prostaglandyn i do wystąpienia niewydolności nerek; podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE oraz lekami blokującymi receptory angiotensyny II, ketoprofen może zmniejszać skuteczność tych leków; pacjentów należy nawodnić przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorować czynność nerek), metotreksatem w dawkach mniejszych niż 15 mg/tydzień (przez kilka pierwszych tygodni leczenia należy wykonywać badania wskaźników morfologii krwi co tydzień, u pacjentów z niewydolnością nerek oraz w podeszłym wieku częściej), kortykosteroidami (zwiększenie ryzyka wystąpienia owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienia), pentoksyfiliną (występuje zwiększone ryzyko krwawienia; należy obserwować pacjenta i monitorować czas krwawienia), glikozydami nasercowymi (NLPZ mogą nasilać niewydolność serca i powodować zwiększenie stężenia glikozydów nasercowych we krwi), antybiotykami z grupy chinolonów (zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek). Należy zwrócić szczególną uwagę na stosowanie ketoprofenu jednocześnie z innymi lekami przeciwpłytkowymi (abcyksymab, eptifybatyd, klopidogrel, iloprost, tiklopidyna, tyrofiban), heparyną w dawkach profilaktycznych (zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia), innymi lekami wywołującymi hiperkaliemię (sole potasu, inhibitory IKA, leki blokujące receptory angiotensyny II, inne NLPZ, heparyny drobnocząsteczkowe lub niefrakcjonowane, cyklosporyna, takrolimus, trimetoprim ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii), lekami blokującymi receptory ß-adrenergiczne (ryzyko osłabienia skuteczności tych leków), cyklosporyną, takrolimusem (zwiększone prawdopodobieństwo działania neurotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), lekami trombolitycznymi (zwiększone ryzyko krwawienia), probenecydem (jednoczesne stosowanie z ketoprofenem może znacznie zmniejszyć klirens osoczowy ketoprofenu), inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego). Ketoprofen może zmniejszać skuteczność domacicznych środków antykoncepcyjnych.2012 Probenecyd i sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie ketoprofenu. NLPZ mogą osłabiać działanie mifeprystonu; po podaniu mifeprystonu należy odczekać 8-12 dni przed zastosowaniem ketoprofenu. Metoklopramid może zmniejszyć wchłanianie ketoprofenu. Wchłanianie ketoprofenu z przewodu pokarmowego nie zmniejsza się podczas jednoczesnego stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających glin. Nie należy mieszać w tej samej butelce roztworu tramadolu i ketoprofenu do podawania i.v. ze względu na możliwość wytrącenia osadu.Działanie niepożądane
Po podaniu p.o. Często: niestrawność, ból brzucha, nudności, wymioty; niezbyt często: ból i zawroty głowy, senność, zaparcie, biegunka, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, wysypka, zaczerwienienie, świąd, obrzęk, zmęczenie; rzadko: niedokrwistość spowodowana krwotokiem lub krwawieniem, leukopenia, parestezje, zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie), szumy uszne, duszność, możliwość wystąpienia napadu astmy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie żołądka, zapalenie błony śluzowej okrężnicy, zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy spowodowany zaburzeniami czynności wątroby, zwiększenie masy ciała, hiperkaliemia; częstość nieznana: agranulocytoza, trombocytopenia, zahamowanie czynności szpiku, reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs

anafilaktyczny), obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia nastroju, drgawki, zaburzenia smaku, niewydolność serca, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń, skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroba Leśniowskiego i Crohna, krwawienia z przewodu pokarmowego, perforacja, nadwrażliwość na światło, łysienie, pokrzywka, nasilenie objawów przewlekłej pokrzywki, obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u osób z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności tego narządu i(lub) u pacjentów odwodnionych, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek, zaburzenia smaku. Przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Po podaniu miejscowym: niezbyt często występowały rumień, świąd i wyprysk; rzadko lub bardzo rzadko - reakcje nadwrażliwości, reakcja anafilaktyczna, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, pieczenie, niewydolność nerek lub zaostrzenie zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z alergią na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ może wystąpić napad astmy oskrzelowej. Przedawkowanie nie daje typowego obrazu klinicznego. Brak antidotum; stosować leczenie objawowe oraz płukanie żołądka i podawanie węgla aktywowanego; lek jest usuwany podczas hemodializy.Ciąża i laktacja
Kategoria B, w okresie okołoporodowym - D. W I i II trymestrze stosować wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności; nie stosować w III trymestrze. Nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Indywidualnie w zależności od nasilenia choroby i tolerancji na lek. Dorośli. P.o.: w krótkotrwałym leczeniu ostrych objawów 50-300 mg/d w daw. podz., w leczeniu podtrzymującym 100-200 mg/d w daw. podz.; w postaciach o przedłużonym uwalnianiu 200 mg 1 ×/d. Lek przyjmuje się w czasie posiłków, popijając wodą. I.m. lub i.v. w ciągu pierwszych dni leczenia 100 mg 1-2 ×/d, maks. 200 mg/d; pozajelitowo stosować krótkotrwale, leczenie kontynuować p.o. P.r. Krótkotrwałe leczenie w stanach ostrych 100-300 mg/d w daw. podz.; leczenie długotrwałe 100-200 mg/d w daw. podz.; dawka maks. 300 mg/d. . U osób z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby konieczne może być stosowanie mniejszej dawki początkowej. Miejscowo u dorosłych i dzieci po 15. rż.: niewielką ilość żelu 1-3 ×/d lub 3-6 dawek leku w postaci płynu do natryskiwania na skórę 2-3 ×/d (w razie potrzeby do 18 dawek/d, co odpowiada 360 mg ketoprofenu); całkowita dawka dobowa, niezależnie od postaci farmaceutycznej, nie powinna przekraczać 200 mg/d.Uwagi
Preparaty działające ogólnie nie powinny być stosowane u kierowców i operatorów maszyn ze względu na zawroty głowy i upośledzenie sprawności psychoruchowej.

Lidokaina (lidocaine)
anaestheticum locale, antiarrhythmicum

Działanie:
Pochodna amidowa o działaniu miejscowo znieczulającym oraz lek przeciwarytmiczny z grupy Ib wg klasyfikacji Vaughana Williamsa. Stabilizuje błony komórkowe przez zahamowanie szybkiego przepływu jonów sodowych i niedopuszczenie do depolaryzacji komórki pod wpływem docierającego bodźca. Lidokaina skraca czas trwania potencjału czynnościowego i okresu refrakcji. Działanie to dotyczy włókien Purkiniego i błony mięśniowej komór (nie przedsionków). Zmniejsza automatyzm serca. Działanie nasila się w przypadku dużej częstotliwości rytmu serca, hipokaliemii, kwasicy, w tkance niedokrwionej. Z przewodu pokarmowego wchłania się w 30-40% i ulega natychmiastowej hydrolizie w wątrobie (efekt „pierwszego przejścia"). Po przeniknięciu do krwi szybko dociera do tkanek i jej stężenie w surowicy szybko się zmniejsza. Pierwsza faza dystrybucji trwa 30 min, t1/2 leku w tym okresie wynosi 10 min. Po podaniu i.v. działanie przeciwarytmiczne występuje już po 45-90 s, a po dotchawiczym po 10-15 s, osiągając szczyt po 1-2 min. Efekt przeciwarytmiczny utrzymuje się w pierwszym przypadku 10-20 min, w drugim - 30-50 min. W znieczuleniu nasiękowym lek zaczyna działać po 30-60 s, działanie utrzymuje się 30-60 min. Po podaniu zewnątrzoponowym efekt pojawia się po 5-15 min i trwa do 4 h. Dodatek epinefryny (5 µg/ml) wydłuża działanie o 50%. W 70% wiąże się z białkami osocza, są to białka ostrej fazy, których ilość narasta pod wpływem stresu. Należy się liczyć, że w takich warunkach (np. w świeżym zawale serca) ilość białek wiążących lidokainę jest większa, co wydłuża t1/2 leku nawet 2-krotnie. W drugiej fazie dystrybucji lek jest rozprowadzany w organizmie wolniej, słabnie jego natychmiastowa skuteczność. Wobec tego zaleca się w leczeniu zaburzeń rytmu podawanie dodatkowych, połowę mniejszych, 2 lub 3 dawek, w odstępach 10 min po pierwszej. t1/2 w tej fazie wynosi 1,5-2 h. Lidokaina metabolizowana jest w 90% przez enzymy mikrosomalne wątroby do nieczynnych i czynnych metabolitów. Wydalana przez nerki w 10% w stanie niezmienionym, reszta w formie metabolitów.Wskazania

Komorowe zaburzenia rytmu serca: częstoskurcz komorowy, przedwczesne skurcze komorowe, szczególnie w przebiegu świeżego zawału serca lub po przedawkowaniu glikozydów naparstnicy. Zapobieganie migotaniu komór w świeżym zawale serca. Znieczulenie miejscowe: błon śluzowych, nasiękowe, blokady nerwów obwodowych i splotów nerwowych, zewnątrzoponowe, podpajęczynówkowe, doopłucnowe, odcinkowe dożylne.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na amidowe środki znieczulenia miejscowego. Ostrożnie stosować w przypadku wstrząsu, bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia, zaawansowanego bloku wewnątrzkomorowego, ciężkiego uszkodzenia wątroby lub nerek, padaczki, myasthenia gravis.Interakcje
Leki przeciwarytmiczne nasilają działania niepożądane lidokainy; równoległe stosowanie może prowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Cymetydyna, β-adrenolityki, norepinefryna, anestetyki wziewne hamują metabolizm lidokainy poprzez zmniejszenie przepływu wątrobowego, prowadząc do zwiększenia stężenia leku w surowicy. Barbiturany, ryfampicyna, fenytoina przyspieszają metabolizm lidokainy poprzez aktywację enzymów mikrosomalnych wątroby. Lidokaina nasila działanie leków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane.Działanie niepożądane
OUN: zawroty głowy, drętwienie języka, oszołomienie, zaburzenia widzenia, drgawki, senność, utrata przytomności, zatrzymanie oddechu. Układ krążenia: depresja m. sercowego, zmniejszenie rzutu, zaburzenia przewodzenia, niedociśnienie, bradykardia, ekstrasystolie komorowe, migotanie komór, zatrzymanie krążenia. Powikłania po znieczuleniu miejscowym: przetrwałe znieczulenie, parestezje, osłabienie lub porażenie kończyn dolnych, zaburzenia czynności zwieraczy, mogą również wystąpić działania niepożądane ze strony OUN. Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny. Objawy przedawkowania występują w razie przekroczenia stężenia osoczowego powyżej 5 µg/ml. Dotyczą one głównie OUN i układu krążenia. Objawy są różnie nasilone, do zatrzymania oddechu i krążenia włącznie. Nie ma swoistego antidotum przeciw lidokainie. Leczenie jest objawowe. Należy podać tlen, jeżeli jest to konieczne, zapewnić oddech wspomagany lub kontrolowany. Przeciwdrgawkowo stosować diazepam, tiopental. Gdy wystąpi depresja układu sercowo-naczyniowego i spadek ciśnienia tętniczego, przetaczać płyny infuzyjne, katecholaminy. W bradykardii, bloku AV stosować atropinę, stymulację elektryczną serca. Migotanie komór, zatrzymanie krążenia jest wskazaniem do natychmiastowego podjęcia czynności reanimacyjnych.Ciąża i laktacja
Kategoria B/C. Ostrożnie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Komorowe zaburzenia rytmu serca. Dorośli: i.v. dawka wstępna 1-1,5 mg/kg mc., kolejne dawki stanowiące 1/2-1/3 dawki wyjściowej można powtarzać co 5-10 min. Nie należy przekraczać dawki 3 mg/kg mc. Wstrzyknięcie wykonywać powoli w ciągu 2-3 min. Po osiągnięciu stężenia terapeutycznego kontynuować wlew w dawce podtrzymującej 1-4 mg/min. Zapobieganie migotaniu komór w świeżym zawale serca: 100 mg we wstrzyknięciu i.v., a następnie 2-4 mg/min we wlewie i.v. lub 100 mg we wstrzyknięciu i.v., po 10-15 min 50 mg we wstrzyknięciu i.v., a następnie 2 mg/min we wlewie i.v. Dzieci: i.v. 1-2 mg/kg mc., dawka początkowa wynosi zazwyczaj 1 mg/kg mc. Znieczulenie miejscowe: powierzchniowe w okulistyce i urologii roztw. 2%; na błony śluzowe jamy ustnej i dróg oddechowych roztw. 10% w postaci aerozolu; znieczulenie nasiękowe 0,25-0,5%; blokada nerwów, splotów, zwojów 1-2%; zewnątrzoponowe 1-2%; podpajęczynówkowe 5% roztwór lidokainy w roztw. 7,5% glukozy; odcinkowe i.v. roztw. 0,5% w dawce 3 mg/kg mc. Dawka bezpieczna lidokainy wynosi 3 mg/kg mc. (bez epinefryny) i 7 mg/kg mc. (z epinefryną). W celu zmniejszenia dolegliwości bólowych okolicy odbytu u pacjentów z guzkami krwawniczymi oraz wspomagająco w znieczuleniu przed badaniem rektoskopowym i po nim odpowiedni preparat stosować zewnętrznie na skórę i błonę śluzową okolicy odbytu, początkowo 2-3 ×/d, następnie 2 ×/d, maks. do 4 g maści (200 mg lidokainy) na jedno podanie; stosować do 6 dni. Patrz też: opisy preparatów.

Morfina (morphine)
analgeticum, narcoticum

Działanie:
Silnie działający lek przeciwbólowy, pochodna fenantrenowa występująca w opium, o charakterze czystego agonisty, szczególnie w stosunku do receptorów opioidowych typu µ. Znacznie słabiej działa na κ i δ. Oddziałując na OUN wykazuje silne działanie przeciwbólowe i uspokajające; działa depresyjnie na ośrodek oddechowy i kaszlowy w rdzeniu przedłużonym (efekt przeciwkaszlowy występuje przy mniejszych dawkach niż efekt przeciwbólowy); powoduje zwężenie źrenic nawet w ciemności. Zwiększa napięcie mięśni gładkich (z wyjątkiem mięśni gładkich naczyń krwionośnych i macicy), powoduje skurcz odźwiernika, opóźniając opróżnianie żołądkowe; zwiększa napięcie mięśni okrężnych jelit, co skutkuje zahamowaniem czynności propulsywnej i występowaniem zaparć spastycznych; powoduje skurcz zwieracza Oddiego i zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych; silnie kurczy zwieracz pęcherza moczowego i mięśnie gładkie dróg moczowych.

Może powodować uwalnianie histaminy z rozszerzeniem naczyń obwodowych lub bez niego. Wpływa na układ hormonalny; zwiększa stężenie prolaktyny, zmniejsza stężenie kortyzolu i testosteronu we krwi. Może być podawana p.o., s.c., i.m. i.v., p.r., zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo (preparaty morfiny bez substancji konserwujących). Dostępność biologiczna po podaniu p.o. wynosi 20-75% (średnio ok. 30%). Po podaniu p.o. podlega efektowi „pierwszego przejścia" i dopiero kolejne dawki ujawniają pełne działanie. Początek działania po podaniu i.m. lub s.c. występuje po 15 min, po wstrzyknięciu i.v. - po 2-3 min (maks. efekt występuje po ok. 30 min, co jest związane z wolnym przenikaniem przez barierę krew-mózg i koreluje z maks. stężeniem leku w płynie mózgowo-rdzeniowym), po podaniu p.o. preparatu o natychmiastowym uwalnianiu - 30 min, po podaniu p.o. preparatu o kontrolowanym uwalnianiu - 1,5 h. t1/2 wynosi ok. 1,5-4 h. Pokarm zwiększa dostępność biologiczną morfiny. Wiąże się z białkami osocza (głównie albuminami) w 35-40%, dobrze przenika do tkanek, słabo zaś do OUN, co jest wynikiem małej lipofilności. Metabolizowana w wątrobie ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym. Wydalana jest w 70% z moczem, głównie w postaci morfino-3-glukuronianu (metabolit ten może być odpowiedzialny za występowanie hiperalgezji), morfino-6-glukuronianu (charakteryzującego się kilkakrotnie silniejszym działaniem analgetycznym w porównaniu z morfiną) i związku macierzystego (10%) oraz z kałem (5-10%). Jej czynny metabolit morfino-6-glukuronian może się kumulować (zwłaszcza w przypadku niewydolności nerek) i wyzwalać objawy neurotoksyczne.Wskazania
Leczenie bólu w okresie okołooperacyjnym, zwalczanie bólu pourazowego, nowotworowego, zawałowego. W leczeniu przewlekłych bólów nowotworowych morfina podawana doustnie jest podstawowym silnym analgetykiem opioidowym z wyboru - na III stopniu drabiny analgetycznej wg WHO. Stosowana również w premedykacji.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na opioidowe leki przeciwbólowe lub którykolwiek składnik preparatu, niewyrównana niewydolność oddechowa, zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, zespół ostrego brzucha, kolka wątrobowa, drgawki, równoległe stosowanie agonistów i antagonistów morfiny, stosowanie inhibitorów MAO równolegle lub w ciągu ostatnich 2 tyg. W przypadku podania dooponowego lub podpajęczynówkowego również ogólne przeciwwskazania dotyczące tych dróg podania. Zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku, osób uzależnionych od alkoholu lub leków, z wysokim ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby, zaburzeniami czynności płuc, przerostem prawej komory serca, astmą oskrzelową, ośrodkowymi zaburzeniami oddychania, zaburzoną czynnością dróg żółciowych, stanami zapalnymi jelit, stanami spastycznymi jelit, dróg żółciowych i moczowych, zaburzeniami czynności trzustki, niedociśnieniem tętniczym, hipowolemią, niewydolnością kory nadnerczy, guzem chromochłonnym, niedoczynnością tarczycy lub obrzękiem śluzowatym, z zahamowaną czynnością OUN, w śpiączce, z zatruciem alkoholowym, psychozą, rozrostem gruczołu krokowego, zwężeniem cewki moczowej, zaleganiem moczu w pęcherzu moczowym, urazami głowy lub padaczką. Ze względu na wywoływanie skurczu zwieraczy morfina może powodować występowanie napadów kolki żółciowej lub nerkowej. Zachować ostrożność u osób po zabiegu operacyjnym, szczególnie w obrębie jamy brzusznej lub dróg żółciowych, ze względu na ryzyko wystąpienia porażennej niedrożności jelit. U pacjentów, którzy mają być poddani chordotomii lub zabiegowi zniesienia bólu, nie należy podawać leku 4 h przed zabiegiem. U osób z niewydolnością kory nadnerczy należy kontrolować stężenie kortyzolu we krwi i w razie konieczności zastosować leczenie substytucyjne kortykosteroidami. Morfina stosowana w niewłaściwy sposób lub przez długi czas może powodować uzależnienie charakteryzujące się silną potrzebą jej przyjmowania. Nagłe odstawienie powoduje wystąpienie zespołu odstawiennego (objawy: biegunka, bóle kostne i stawowe, zaburzenia ze strony układu krążenia); lek należy odstawiać stopniowo. Morfina może utrudniać diagnostykę ostrych schorzeń w obrębie jamy brzusznej. Od początku leczenia należy prowadzić profilaktykę zaparć. Senność występująca na początku leczenia jest przemijająca. Osoby z dziedziczną nietolerancją laktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować leku w postaci zawierającej laktozę.Interakcje
Wykazuje synergizm z innymi środkami tłumiącymi OUN (m.in.: anestetyki wziewne i dożylne, opioidowe leki przeciwbólowe, leki uspokajające, nasenne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, alkohol itd.), przez co ich łączne stosowanie może doprowadzić do spadku ciśnienia tętniczego, nadmiernego uspokojenia, śpiączki i bezdechu. β-adrenolityki i leki przeciwhistaminowe nasilają działanie depresyjne morfiny na OUN. Równoległe stosowanie z inhibitorami MAO może powodować pobudzenie lub zahamowanie czynności OUN wraz z nadciśnieniem lub niedociśnieniem. Cymetydyna, hamując metabolizm morfiny, może zwiększać jej stężenie w osoczu. Neuroleptyki zmniejszają lub znoszą nudności i wymioty po morfinie. Jednoczesne stosowanie leków o działaniu agonistyczno-antagonistycznym w stosunku do receptora opioidowego (pentazocyna, nalbufina, butorfanol, buprenorfina) może powodować wystąpienie objawów odstawienia, natomiast stosowanie wybiórczych antagonistów receptorów opioidowych (np. nalokson) powoduje zniesienie działania morfiny. Metoklopramid przyspiesza wchłanianie morfiny i nasila jej działanie. Morfina może nasilać działanie

antyagregacyjne leków przeciwzakrzepowych. Doustne środki antykoncepcyjne i ryfampicyna zwiększają klirens morfiny. Nie stwierdzono niekorzystnych interakcji z fluoksetyną.Działanie niepożądane
Morfina wywołuje depresję oddechową zależną od dawki oraz sedację w zmiennym stopniu (od niewielkiego zmęczenia do senności), ponadto zależne od dawki nudności i suchość w ustach, zwężenie źrenic oraz zaparcia podczas długotrwałego leczenia; może rozwinąć się tolerancja na lek. Bardzo często: zmienność nastroju, głównie euforia, ale może też wystąpić obniżenie nastroju. Niezbyt często: tachykardia, podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego. Często: reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, świąd), bóle lub zawroty głowy, zmiany aktywności (zazwyczaj obniżenie, ale może wystąpić również podwyższenie aktywności i stany pobudzenia), bezsenność, zmiany czynności poznawczych i sensorycznych (np. zaburzenia myślenia, percepcji, halucynacje, stan splątania), wymioty (szczególnie na początku leczenia), utrata apetytu, niestrawność, zaburzenia smaku, zaburzenia w oddawaniu moczu, osłabienie odruchu kaszlu, nadmierne pocenie się. Rzadko: zwiększenie stężenia enzymów trzustkowych, zapalenie trzustki, kolka żółciowa lub nerkowa, skurcz oskrzeli, zespół odstawienia. Bardzo rzadko: drżenie, niekontrolowane skurcze mięśni, napady drgawkowe, przeczulica bólowa lub allodynia nieodpowiadająca na kolejną zwiększoną dawkę morfiny (konieczne może być zmniejszenie dawki lub zmiana leku opioidowego), uzależnienie od leku, spadek libido, niewyraźne lub podwójne widzenie, oczopląs, niedrożność jelit, bóle brzucha, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, skurcze i sztywność mięśni, duszność, obrzęk płuc pochodzenia innego niż sercowe, osutka, obrzęk obwodowy, zespół SIADH, zaburzenia erekcji, brak miesiączki, ogólne osłabienie, złe samopoczucie, dreszcze, zmiany w uzębieniu (dokładny związek z leczeniem morfiną nie został potwierdzony). Ponadto: omdlenie, kołatanie serca, zmniejszenie częstotliwości rytmu serca, niewydolność serca, zaczerwienienie twarzy. Objawy przedawkowania: płytki oddech, senność mogąca pogłębiać się do śpiączki, zwężenie źrenic, bradykardia, niedociśnienie; przedawkowanie może prowadzić do zgonu. W przypadku podejrzenia przedawkowania lub w razie wystąpienia groźnych dla życia działań niepożądanych (depresja oddechowa) należy udrożnić drogi oddechowe, zapewnić oddech kontrolowany, konieczne może być podanie naloksonu .Ciąża i laktacja
Kategoria C; w okresie okołoporodowym D. Nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
P.o. Wielkość dawki ustala się w zależności od intensywności bólu i tolerancji organizmu. Przy stopniowym zwiększaniu dawek, z reguły o 25-50%/d dobieranych w zależności od nasilenia bólu, jedynie trudne do zwalczenia działania niepożądane mogą ograniczać dawkę leku, którą należy zastosować w celu uśmierzenia bólu (u większości chorych dobowe dawki leku wynoszą ok. 150-300 mg, jednak niektórzy chorzy wymagają podawania morfiny w dawce większej niż 1 g/d). Nawrót bólu między dawkami preparatów o przedłużonym działaniu jest wskazaniem do zwiększenia dawki bez skracania odstępów między dawkami. W okresie wstępnym dobierania skutecznej dawki leku zwykle podaje się preparaty morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (roztwór lub tabletki w dawce 5-20 mg co 4 h), po uzyskaniu korzystnego efektu zmieniając postać leku na preparaty o kontrolowanym uwalnianiu podawane co 12 h lub co 24 h. Zarówno w okresie podawania preparatów o krótkim, jak i przedłużonym działaniu chory może przyjmować w razie wystąpienia bólów przebijających dodatkowe, tzw. ratujące dawki morfiny o natychmiastowym działaniu w dawce stanowiącej 1/6 dawki dobowej. Dawka p.o. jest równoważna dawce p.r. W przypadku zmiany drogi podawania na pozajelitową dawkę p.o. należy zmniejszyć ok. 3-krotnie w przypadku podawania i.v. oraz ok. 2-krotnie w przypadku podawania s.c. W bólu ostrym i.v. 2-8 mg co 4 h z szybkością 2 mg/min, albo i.m. lub s.c. 10-15 mg co 4 h (0,1-0,15 mg/kg mc.), w bólu przewlekłym 5-20 mg s.c. lub i.m. co 4 h. Zewnątrzoponowo we wstrzyknięciu w odcinku lędźwiowym - początkowo 5 mg, jeśli działanie przeciwbólowe nie zostanie osiągnięte w ciągu 1 h, można ostrożnie podać dodatkowo 1-2 mg; dawka maks. 10 mg/d; we wlewie ciągłym - początkowo 2-4 mg/d, w razie konieczności dawka uzupełniająca 1-2 mg; podanie zewnątrzoponowe w odcinku piersiowym nawet niewielkich dawek (1-2 mg) może powodować wystąpienie objawów zahamowania ośrodka oddechowego. Podpajęczynówkowo wyłącznie w odcinku lędźwiowym 0,2-1 mg w pojedynczej dawce. Dzieci. P.o. Dzieci po 12. rż. początkowo 10-20 mg co 4 h; 6.-12. rż. 5-10 mg co 4 h; 3.-5. rż. 5 mg co 4 h. W postaci o przedłużonym uwalnianiu u dzieci po 12. rż. początkowo 0,2-0,8 mg/kg mc. co 12 h. S.c. lub i.m. 0,1-0,2 mg/kg mc. co 4 h, nie przekraczając 15 mg/dawkę jednorazową; u noworodków 0,1 mg/kg mc. s.c., w razie potrzeby co 4-6 h.Uwagi
Podpajęczynówkowo i nadtwardówkowo nie wolno stosować preparatów zawierających środki konserwujące. Lek, zwłaszcza na początku stosowania, może upośledzać sprawność psychomotoryczną.

Diklofenak (diclofenac)
analgeticum, antiphlogisticum nonsteroidum, antipyreticum, antirheumaticum, ophthalmicum

Działanie:
Niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Pochodna kwasu aminofenylooctowego o silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie leku polega głównie na hamowaniu

cyklooksygenaz: w większym stopniu konstytutywnej (COX-1), odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne, niż indukowalnej (COX-2), odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia. W chorobach reumatycznych zmniejsza nasilenie objawów klinicznych i subiektywnych (ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna, obrzęk stawów), poprawia ogólną sprawność fizyczną. Hamuje agregację płytek krwi (słabiej i krócej niż kwas acetylosalicylowy). Po podaniu p.o. wchłania się w jelicie cienkim szybko i prawie całkowicie, podlega metabolizmowi podczas pierwszego przejścia; dostępność biologiczna wynosi 50-60%. Maks. stężenie w osoczu osiąga w ciągu 20-60 min po podaniu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, 2-4 h - w postaci czopków lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu, a w płynie stawowym po 2-4 h. t1/2 we krwi wynosi 2 h, w płynie stawowym - 3-6 h. Po podaniu w postaci o przedłużonym uwalnianiu stężenie maks. jest mniejsze. W 99,7% wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami. Wydalany jest prawie całkowicie w ciągu 12 h, ok. 60% z moczem i 33% z kałem, głównie w postaci glukuronianów. Po podaniu do worka spojówkowego szybko przenika do tkanek przedniego odcinka oka, tmax w rogówce i spojówce wynosi ok. 30 min; nie przenika do krwi.Wskazania
Sól sodowa. Jako lek przeciwbólowy i przeciwzapalny w RZS i innych chorobach układowych tkanki łącznej, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i innych seronegatywnych spondyloartropatiach, w ataku dny stawowej, chorobie zwyrodnieniowej stawów obwodowych i kręgosłupa. Również w leczeniu zmian urazowych, przeciążeniowych i zapalnych tkanek okołostawowych: ścięgien, więzadeł, mięśni, torebek stawowych, kaletek maziowych i pochewek ścięgnistych. Ponadto w nerwobólach, zespołach korzeniowych, bólach miesiączkowych, zapaleniu przydatków, wspomagająco w otolaryngologii. W okulistyce zewnętrznie w zapaleniu przedniego odcinka gałki ocznej i po operacji usunięcia zaćmy w celu zapobieżenia wystąpieniu obrzęku torbielowatego plamki, w zapobieganiu śródoperacyjnemu zwężeniu źrenic, w niezakaźnych stanach zapalnych przedniego odcinka oka. Sól potasowa. Krótkotrwałe leczenie dolegliwości związanych z naciągnięciem mięśni, pourazowych i zapalnych dolegliwości stawowych, RZS, choroby zwyrodnieniowej stawów, pozastawowych chorób reumatoidalnych, bolesnego miesiączkowania oraz leczenie napadów migreny z aurą lub bez niej. Pomocniczo w ciężkich zakażeniach uszu, nosa, gardła.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub inne NLPZ, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, krwawienie, perforacja, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nerek lub ciężka niewydolność serca, III trymestr ciąży. Nie stosować u osób, u których po zastosowaniu leku z grupy NLPZ wystąpił napad astmy, pokrzywka lub nieżyt nosa. Należy unikać równoległego stosowania z innymi ogólnie działającymi NLPZ, w tym inhibitorami COX-2. Diklofenak zwiększa ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowych tętnic, podobnie do obserwowanego w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów COX-2. Nie stosować u osób ze stwierdzoną zastoinową niewydolnością serca (klasy II-IV wg NYHA), chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub naczyń mózgowych; u pacjentów tych należy dokonać weryfikacji sposobu leczenia. U osób z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu) decyzję o rozpoczęciu leczenia diklofenakiem rozważyć z zachowaniem ostrożności. Ostrożnie u osób z upośledzoną czynnością wątroby, niewydolnością nerek, porfirią, zaburzeniami hemostazy oraz pacjentów w podeszłym wieku. U osób otrzymujących NLPZ poważne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (krwawienia, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit) mogą wystąpić w każdym momencie podczas leczenia i mogą nie być poprzedzone żadnymi objawami; ryzyko wystąpienia krwawienia zwiększa się wraz z wydłużaniem czasu leczenia. NLPZ mogą niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet; działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii. Lek należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce i przez czas nie dłuższy, niż to konieczne do kontrolowania objawów.Interakcje
Może zwiększyć stężenie litu i digoksyny we krwi. Zwiększa toksyczność metotreksatu i nefrotoksyczność cyklosporyny. Może zwiększać stężenie takrolimusu we krwi. Zmniejsza siłę działania leków moczopędnych oraz obniżających ciśnienie tętnicze; zwiększa ryzyko wystąpienia działania nefrotoksycznego, szczególnie podczas równoległego stosowania z lekami moczopędnymi lub inhibitorami ACE; stosowany równolegle z diuretykami oszczędzającymi potas może nasilać hiperkaliemię. Stosowany równolegle z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, innymi NLPZ i/lub kortykosteroidami zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Stosowanie równolegle z chinolonami może spowodować drgawki. Podczas stosowania równolegle z lekami przeciwzakrzepowymi należy uważnie monitorować pacjentów. Sporadycznie mogą wystąpić interakcje z lekami hipoglikemizującymi. Cholestyramina zmniejsza wchłanianie i AUC leku; podobnie, jednak słabiej, działa kolestypol. Stężenie diklofenaku we krwi zmniejszać może również ryfampicyna. Nie stwierdzono interakcji z omeprazolem. Może osłabiać działanie mifeprystonu.Działanie niepożądane
Przewód pokarmowy: odbijanie, niestrawność, nudności, bóle w nadbrzuszu, wzdęcia, wiatry, biegunka, zaparcie, brak łaknienia; może również uczynnić chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy i w konsekwencji spowodować krwawienie z przewodu pokarmowego (smoliste stolce, niedokrwistość). W pojedynczych przypadkach może spowodować zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub choroby Leśniowskiego i

Crohna, a także nieswoiste krwotoczne zapalenie okrężnicy. Rzadko upośledza czynność wątroby, co objawia się zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy (podczas długotrwałego stosowania kontrolować czynność wątroby). Nerki: ostra niewydolność nerek, krwiomocz, białkomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, martwica brodawek nerkowych. Skóra: uczuleniowe reakcje skórne, osutka, rzadko pokrzywka, bardzo rzadko osutka pęcherzowa, wyprysk, wielopostaciowy rumień wysiękowy, plamica, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna rozpływna naskórka, erytrodermia, wypadanie włosów, plamica, choroba Schönleina i Henocha, świąd. Ponadto bóle i zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie, rozdrażnienie, depresja, zaburzenia snu, zatrzymanie płynów, obrzęki, parestezje, zaburzenia równowagi, zaburzenia widzenia. W długotrwałym leczeniu może wystąpić niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość oraz zapalenie trzustki. Podawany p.r. może powodować reakcje miejscowe (podrażnienie, uczucie parcia, pieczenie). W przypadku stosowania miejscowego do oka uczucie pieczenia i kłucia, przemijające zaburzenia widzenia, zaczerwienienie i swędzenie; w przypadku długotrwałego stosowania punkcikowate zapalenie rogówki i uszkodzenia nabłonka rogówki; rzadko działania ogólne - zaostrzenie objawów astmy, duszności. Stosowany na skórę (też w jonoforezie i fonoforezie) może powodować zaczerwienienie, świąd, osutkę. Przedawkowanie nie daje typowego obrazu klinicznego. Brak antidotum i leczenia swoistego. Stosować leczenie objawowe oraz płukanie żołądka, podawać węgiel aktywowany.Ciąża i laktacja
W I i II trymestrze kategoria B. W III trymestrze kategoria D - możliwość przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego oraz zahamowania kurczliwości macicy. Nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie Indywidualnie w zależności od ciężkości choroby i tolerancji na lek. Sól sodowa. Dorośli. P.o. 50-200 mg/d w 2-3 daw. podz. lub 75-150 mg 1 ×/d w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu (retard, SR). P.r. 50-150 mg/d w 2-3 daw. podz. I.m. 75 mg 1 ×/d, wyjątkowo 75 mg 2 ×/d. Dzieci 1.-12. rż. P.o., p.r. 0,5-3 mg/kg mc./d w 3 daw. podz. Miejscowo wcierać w skórę bolesnej okolicy. Diklofenak w ampułkach można stosować w jonoforezie; żele i maści w fonoforezie. Plastry: przyklejać na bolące miejsce 2 ×/d, stosować maks. 2 plastry/d. Okulistyka. Chirurgia oka i jej powikłania. Przedoperacyjnie 1 kropla 5 razy w ciągu 3 h przed operacją, następnie 3 razy 1 kropla w dniu po operacji, w ciągu następnych dni 1 kropla 3-5 ×/d tak długo, jak jest to konieczne. Ból i światłowstręt, pourazowe stany zapalne. 1 kropla co 4-6 h; jeśli ból jest skutkiem zabiegu chirurgicznego, stosuje się 1-2 krople w ciągu 1 h poprzedzającej zabieg, 1-2 krople w ciągu 15 min po zabiegu i 1 kroplę co 4-6 h w ciągu 3 dni po operacji. Niezakaźne stany zapalne oka. 1 kropla 3-5 ×/d. Sól potasowa. P.o. Dorośli. Zazwyczaj 100-150 mg/d w 2-3 daw. podz. W przypadku mniej nasilonych dolegliwości oraz u dzieci po 14. rż. - 75-100 mg/d w 2-3 daw. podz.; nie przekraczać maks. dawki 150 mg/d. W bolesnym miesiączkowaniu zazwyczaj 50-150 mg/d w 2-3 daw. podz., sporadycznie i w krótkich okresach leczenia do 200 mg/d. W migrenie dawka początkowa wynosi 50 mg. Jeśli dolegliwości się nie zmniejszą, dawkę 50 mg można powtórzyć po 2 h. W razie potrzeby 50 mg przyjmować co 4-6 h, nie przekraczając maks. dawki dobowej 200 mg.Uwagi
W razie wystąpienia zaburzeń widzenia, zawrotów głowy, senności lub innych zaburzeń dotyczących OUN nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie stosować na skórę uszkodzoną lub otwarte rany; unikać kontaktu z oczami (nie dotyczy kropli do oczu) i błonami śluzowymi. Leku nie należy podawać do worka spojówkowego, jeśli pacjent nosi soczewki kontaktowe. Przed podaniem leku należy zdjąć soczewki i założyć je ponownie co najmniej 10-15 min po jego podaniu.

Nalokson (naloxone)
antidotum, diagnosticum

Działanie:
Czysty antagonista receptorów opioidowych odwracający działanie opioidów i znoszący reakcje nimi spowodowane: depresję oddechową, zwężenie źrenic, niedociśnienie, sedację. Może także likwidować działania niepożądane występujące podczas stosowania leków o właściwościach agonistyczno-antagonistycznych (np. pentazocyna). Sam nie wykazuje istotnego działania farmakologicznego. Nie powoduje wystąpienia tolerancji ani zależności lekowej. Efekt działania naloksonu zależy od rodzaju, dawki i czasu podania substancji opioidowej. Wiąże się z tym ewentualna konieczność powtarzania dawek ze względu na krótszy czas działania naloksonu w stosunku do niektórych opioidów. Początek działania występuje od 30 s do 2 min po podaniu i.v., po 3 min po podaniu i.m. Osoczowy t1/2 u dorosłych wynosi 64 ą12 min, u noworodka 3,1 ą0,5 h. Metabolizm zachodzi w wątrobie, wydalany z moczem w 70% w ciągu 72 h. Lek przenika przez barierę łożyskową.Wskazania
Leczenie zatruć, bezwzględnego i względnego przedawkowania substancji opioidowych, diagnostyka różnicowa śpiączek i ostrych zatruć opioidami, usuwanie działań niepożądanych po dokanałowym (podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym) podaniu opioidów morfinopodobnych, odwracanie działania leków opioidowych

zastosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego, odwracanie depresji oddychania u noworodka, powstałej po podaniu rodzącej leków opioidowych.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Zachować ostrożność u chorych z niewydolnością serca, zwłaszcza w okresie okołooperacyjnym. Stosować ostrożnie u chorych z niewydolnością nerek lub chorobą wątroby. U osób uzależnionych nalokson może wywołać zespół odstawienia (lęk, niepokój, pobudzenie, ślinotok, biegunka, uporczywy katar, nudności, wymioty, zawroty głowy, tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego, gorączka, kurczowe bóle brzucha).Interakcje
Znosi działanie leków opioidowych.Działanie niepożądane
W okresie pooperacyjnym: niedociśnienie lub nadciśnienie tętnicze, częstoskurcz komorowy, migotanie komór, duszność, obrzęk płuc, zatrzymanie czynności serca. Podanie zbyt dużych dawek po zabiegach chirurgicznych może spowodować zniesienie działania przeciwbólowego i wywołać pobudzenie. W przypadku nagłego odwrócenia depresji wywołanej opioidami: nudności, wymioty, tachykardia, nadmierna potliwość, drżenia, drgawki, wzrost ciśnienia tętniczego, częstoskurcz komorowy, migotanie komór, obrzęk płuc, zatrzymanie czynności serca. Nagłe zniesienie działania opioidów u osób uzależnionych może wywołać ostry zespół odstawienny. U noworodków matek uzależnionych - drgawki, uporczywy płacz, nasilenie odruchów. W rzadkich przypadkach po podaniu naloksonu obserwowano pobudzenie i parestezje.Ciąża i laktacja
Kategoria B. W ciąży stosować jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Zachować ostrożność w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Zatrucia opioidami. Dorośli. Zwykle jednorazowo 0,4-2 mg i.v., w razie konieczności powtarzać co 2-3 min. Jeśli po podaniu 10 mg nie nastąpi choćby chwilowa poprawa czynności oddechowej i powrót świadomości, przyczyną wystąpienia tych objawów prawdopodobnie nie jest przedawkowanie opioidów. Dzieci. Zwykle jednorazowo 10 µg/kg mc. i.v., w razie konieczności można podać dodatkową dawkę 100 µg/kg mc. Jeżeli podanie leku i.v. jest niemożliwe, lek podać i.m. lub s.c. w daw. podz. W różnicowaniu zatrucia opioidami podanie małej dawki 0,5 mg/kg mc. pozwala stwierdzić, czy depresja oddychania lub skurcz dróg moczowych nie są spowodowane przez opioid. Następnie dawkę naloksonu stopniowo się zwiększa, unikając dawek nadmiernych. Dawki nadmierne usuwają wszelkie działanie opioidu, włącznie z działaniem przeciwbólowym, równocześnie dochodzi do pobudzenia układu współczulnego i układu krążenia. Wyprowadzanie ze znieczulenia wywołanego opioidami. Dorośli. Zwykle 0,1-0,2 mg/kg mc. i.v.; niekiedy konieczne może być zastosowanie dodatkowej dawki i.m. w ciągu 1-2 h; lek można również podać we wlewie i.v. Dzieci. Zwykle 10 µg/kg mc. i.v., w razie konieczności można zastosować dodatkową dawkę 100 µg/kg mc. Jeżeli podanie leku i.v. jest niemożliwe, lek można podać i.m. lub s.c. w daw. podz. Lek można również podać we wlewie i.v. Znoszenie depresji ośrodka oddechowego noworodków spowodowanej podaniem rodzącej leków opioidowych. W przypadku bezdechu sprawdzić drożność dróg oddechowych. I.v., i.m., lub s.c. 10 µg/kg mc., w razie potrzeby powtórzyć po 2-3 min; możliwe jest również podanie jednorazowej dawki 200 µg i.m.Uwagi
Po zastosowaniu leku nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

Drotaweryna (drotaverine)
spasmolyticum

Działanie:
Syntetyczna pochodna papaweryny o działaniu rozkurczającym na mięśnie gładkie. Działanie rozkurczające nie zależy od rodzaju unerwienia oraz lokalizacji mięśni gładkich (przewód pokarmowy, układ moczowo-płciowy, układ krążenia oraz drogi żółciowe) i jest silniejsze, niż wykazywane przez papawerynę. W mechanizmie działania drotaweryny odgrywa rolę hamowanie aktywności fosfodiesterazy, co prowadzi do zwiększenia stężenia cAMP oraz zwiększenia napływu wapnia do komórek. Jest stosowana w przypadku skurczu mięśni gładkich zarówno pochodzenia nerwowego, jak i mięśniowego. Drotaweryna łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego (w ciągu 1 h ulega wchłonięciu 90% podanej dawki), w mniejszym niż papaweryna odsetku wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wątrobie, wydalana z żółcią i moczem.Wskazania
Stany skurczowe mięśni gładkich związane z chorobami dróg żółciowych (kamicą dróg żółciowych, zapaleniem pęcherzyka żółciowego, zapaleniem okołopęcherzykowym, zapaleniem przewodów żółciowych, zapaleniem brodawki Vatera), stany skurczowe mięśni gładkich dróg moczowych (kamica nerkowa, kamica moczowodowa, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie pęcherza moczowego, bolesne parcie na mocz); wspomagająco: stany skurczowe mięśni gładkich przewodu pokarmowego (choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie jelit, zapalenie okrężnicy, stany skurczowe wpustu i odźwiernika żołądka, zespół jelita drażliwego, zaparcie na tle spastyczym i wzdęcie, zapalenie trzustki). Ginekologia: bolesne miesiączkowanie, zagrażające poronienie. Ból głowy pochodzenia naczyniowego.Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka niewydolność nerek, wątroby lub serca, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia. Preparatów zawierających laktozę nie stosować u osób z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. U chorych z nietolerancją laktozy mogą wystąpić dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Nie należy podawać w postaci wstrzyknięć osobom z nadwrażliwością na pirosiarczyn sodu.Interakcje
Osłabia działanie lewodopy. Atropina i jej pochodne nasilają działanie przeciwskurczowe drotaweryny.Działanie niepożądane
Rzadko: ból, zawroty głowy, bezsenność, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności, zaparcia, kołatanie serca, reakcje alergiczne (przeważnie po podaniu pozajelitowym).Ciąża i laktacja
Kategoria C. Może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Stosowanie w okresie karmienia piersią nie jest zalecane.Dawkowanie
Dorośli: p.o. 40-80 mg 2-3 ×/d, s.c., i.m. 40-80 mg 1-3 ×/d (40-240 mg/d), w stanach skurczowych wpustu i odźwiernika żołądka i.m. 80 mg; powolne (ok. 30 s) wstrzyknięcie i.v. w pozycji leżącej w ostrych stanach skurczowych (ostry napad kamicy żółciowej lub nerkowej) 40-80 mg. Dzieci p.o. - dawkowanie ustala się indywidualnie: 3.-6. rż. 40-120 mg/d w 2-3 daw. podz., dzieci po 6. rż. 80-200 mg/d w 2-5 daw. podz.Uwagi
Drotawerynę można stosować z atropiną lub lekami atropinowymi. Chronić przed światłem. Po podaniu pozajelitowym (zwłaszcza i.v.) przez 1 h przeciwwskazane jest kierowanie pojazdami lub obsługa urządzeń mechanicznych w ruchu.

Papaweryna (papaverine)
spasmolyticum

Działanie:
Alkaloid izochinolinowy otrzymywany dawniej z maku ogrodowego. Zmniejsza napięcie mięśni gładkich i rozszerza naczynia krwionośne poprzez hamowanie fosfodiesterazy. Wykazuje podobne do chinidyny działanie na m. sercowy, zmniejszając przewodzenie i wydłużając okres refrakcji. Praktycznie pozbawiona jest działania ośrodkowego. t1/2 wynosi 60-120 min. Papaweryna wiąże się z białkami osocza w ok. 90%. Metabolizm przebiega w wątrobie; jest wydalana z kałem i przez nerki w formie glukuronianów.Wskazania
Stany przebiegające z nadmierną kurczliwością mięśni gładkich przewodu pokarmowego (kolka jelitowa, stany skurczowe dróg żółciowych, kolka żółciowa) i dróg moczowych (kolka nerkowa, bolesne parcie na mocz).Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, blok przedsionkowo-komorowy III stopnia, inne poważne zaburzenia rytmu i przewodnictwa serca. Zachować szczególną ostrożność u osób z zaburzeniami czynności wątroby, jaskrą z zamykającym się kątem przesączania, dławicą piersiową, po niedawno przebytym zawale serca, z rozrostem gruczołu krokowego. Także niskie ciśnienie tętnicze, niewydolność serca, niedrożność jelit, atonia pęcherza moczowego.Interakcje
Nasila działanie leków obniżających ciśnienie tętnicze, na mięśnie gładkie naczyń działa przeciwstawnie do adrenaliny. Wykazuje także działanie antagonistyczne w stosunku do chlorku baru na mięśnie gładkie. Leki nasenne, uspokajające, alkohol, inhibitory MAO i neuroleptyki nasilają działanie papaweryny. Zmniejsza działanie lewodopy.Działanie niepożądane
Dyskomfort w jamie brzusznej, jadłowstręt, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, rumień twarzy, bóle i zawroty głowy, nadmierna senność, złe samopoczucie, uczucie rozbicia, zaburzenia oddychania. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości ze strony wątroby (eozynofilia, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), należy przerwać leczenie. Po podaniu i.v. może dojść do zaburzeń rytmu serca.Papaweryna podana w dużych dawkach może powodować porażenie mięśni poprzecznie prążkowanych i mięśnia sercowego.Ciąża i laktacja
Kategoria C. U kobiet w ciąży stosować wyłącznie w przypadku gdy korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu. Ze względu na brak badań nie stosować podczas okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Dorośli: s.c. i i.m. 40-120 mg, w razie potrzeby dawkę można podać ponownie po 3 h do 4 ×/d. Preparaty złożone w postaci czopków - patrz: opisy poszczególnych preparatów.Uwagi
Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych, gdyż lek może powodować zawroty głowy lub senność.Nie należy stosować wstrzyknięć papaweryny do ciała jamistego w leczeniu impotencji - może dojść do stałego bolesnego wzwodu członka. Papaweryny do wstrzyknięć nie należy mieszać z roztworem Ringera, ponieważ dochodzi do jej wytrącania. Długotrwałe stosowanie papaweryny może prowadzić do uzależnienia.

Paracetamol (paracetamol)

analgeticum, antipyreticum

Działanie:
Aktywny metabolit fenacetyny o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym bez komponenty przeciwzapalnej. W przeciwieństwie do większości nieopioidowych leków przeciwbólowych nie powoduje zahamowania syntezy prostaglandyn na obwodzie. Działanie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe związane jest z hamowaniem prostaglandyn w OUN poprzez blokowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego. Nie uszkadza błony śluzowej żołądka, nie hamuje agregacji płytek krwi i krzepnięcia. Podany p.o. wchłania się w 60% i osiąga maks. stężenie po ok. 1 h. Po podaniu p.r. wchłania się w 30-40%, osiągając największe stężenie po 3 h. cmax po podaniu i.v. wynosi 15 min. Po podaniu i.v. lek zaczyna działać przeciwbólowo w ciągu 5-10 min, działanie maks. występuje po ok. 1 h i utrzymuje się przez 4-6 h. Paracetamol wiąże się z białkami osocza w 25-50%. Metabolizowany jest w wątrobie. Leki indukujące enzymy mikrosomalne mogą przyspieszyć jego metabolizm. Metabolity są nieaktywne i wydalane w postaci glukuronianów i siarczanów z moczem. Prawdopodobnie niektóre pośrednie metabolity oraz N-acetylo-p-benzochinoimina wykazują działanie hepatotoksyczne. t1/2 wynosi 2-4 h, wydłuża się w niewydolności wątroby. U osób z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu paracetamol może powodować hemolizę.Wskazania
Postaci do stosowania p.o., p.r. Bóle różnego pochodzenia o słabym lub umiarkowanym nasileniu. Gorączka. Bolesne miesiączki. Bóle migrenowe. Zalecany przez WHO jako jeden z podstawowych leków w leczeniu bólów towarzyszących chorobom nowotworowym. W bólach umiarkowanych i silnych może być podawany z opioidami. Postać do stosowania i.v. Krótkotrwałe leczenie bólu o umiarkowanym nasileniu, zwłaszcza w okresie pooperacyjnym. Krótkotrwałe stosowanie w hipertermii, gdy podanie leku inną drogą nie jest możliwe. Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka niewydolność wątroby lub nerek, niedobór G-6-PD, niedobór reduktazy methemoglobiny. Nie powinno się podawać dzieciom do 3. mż. W przypadku postaci do stosowania i.v. także nadwrażliwość na chlorowodorek propacetamolu. Należy zachować ostrożność u chorych niedożywionych (z małymi rezerwami glutationu w wątrobie), w chorobie alkoholowej oraz u chorych odwodnionych. Interakcje
Jednoczesne stosowanie paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego powoduje zwiększenie stężeń obu leków we krwi. Jednoczesne stosowanie z NLPZ zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek. Salicylamid, izoniazyd, cymetydyna, ranitydyna, metyrapon, probenecyd, propranolol wydłużają eliminację paracetamolu. Paracetamol może nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny. Zmniejsza stężenie lamotryginy i chloramfenikolu we krwi. Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO może prowadzić do wystąpienia stanów pobudzenia i wysokiej gorączki. Leki indukujące enzymy mikrosomalne (np. ryfampicyna, niektóre leki przeciwpadaczkowe, nasenne) mogą prowadzić do zwiększenia syntezy hepatotoksycznych metabolitów i zwiększać ryzyko działania hepatotoksycznego. Izoniazyd zwiększa ryzyko działania hepatotoksycznego. Przewlekłe nadmierne spożywanie alkoholu zwiększa ryzyko wystąpienia działania hepatotoksycznego. Metoklopramid przyspiesza wchłanianie leku z przewodu pokarmowego.Działanie niepożądane
Rzadko osutka i inne objawy nadwrażliwości, łagodne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Bardzo rzadko agranulocytoza, niedokrwistość, małopłytkowość, uszkodzenie nerek (niewydolność nerek, bóle kolkowe). Przedawkowanie leku może powodować ciężką niewydolność wątroby i zgon chorego. Największe ryzyko występuje u ludzi głodujących i nadużywających alkoholu. Już 2-krotne przekroczenie maks. zalecanej dawki dobowej może spowodować objawy uszkodzenia wątroby. Objawy przedawkowania: biegunka, brak łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, nadmierna potliwość, ból w prawym podżebrzu, żółtaczka, powiększenie wątroby. Objawy te mogą wystąpić 2-4 dni po przedawkowaniu. 4-6 dni po przedawkowaniu występują jawne objawy niewydolności wątroby (encefalopatia wątrobowa, drżenia grubofaliste, depresja oddychania, śpiączka, obrzęk mózgu, zaburzenia krzepnięcia, krwawienie z przewodu pokarmowego, DIC, hipoglikemia, kwasica metaboliczna, zaburzenia rytmu serca, zapaść naczyniowa). Wystąpienie objawów przedawkowania wymaga hospitalizacji. Antidotum jest N-acetylocysteina.Ciąża i laktacja
Paracetamol przenika przez barierę łożyskową oraz do pokarmu kobiecego. Należy unikać jego stosowania, jednak w razie konieczności w dawkach terapeutycznych wydaje się, że jest bezpieczny w krótkotrwałym leczeniu w ciąży i okresie karmienia piersią.Dawkowanie
P.o. lub p.r. dorośli: 300-500 mg co 3 h, 300-600 mg co 4 h lub 0,5-1 g co 6 h. W bólach przewlekłych 500-750 mg co 4-6 h, w bólach nowotworowych do 10 mg/kg mc. co 4 h, często w skojarzeniu z lekami o innym mechanizmie działania przeciwbólowego. Należy zachować ostrożność u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, kacheksją nowotworową oraz w podeszłym wieku, u których maks. dawki leku powinny być o 50% niższe. Bez konsultacji z lekarzem nie stosować dłużej niż 10 dni w przypadku bólów, 3 dni w przypadku

gorączki, 2 dni w okresie zakażenia. Maks. dawka dobowa nie powinna przekraczać 4 g lub, jeśli stosowany jest przez kilka dni, 2,5 g. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) odstępy między dawkami należy wydłużyć do 8 h. Dzieci: 1,5 g/m2 pc./d w 6 daw. podz., wg innego schematu: od 3. mż. do 18. rż. przeciwgorączkowo 10-15 mg/kg mc. jednorazowo, przeciwbólowo 10-20 mg/kg mc. 4 ×/d. W przypadku bólów nowotworowych 15-20 mg/kg mc. co 4 h. U dzieci do 12. rż. nie zaleca się więcej niż 5 dawek/d. Nie przekraczać dawki maks. 65 mg/kg mc./d. I.v. w trwającym 15 min wlewie i.v. U dzieci objętość jednorazowo podanego wlewu wynosi 1,5 ml/kg mc. Dorośli i dzieci o mc. >50 kg. Dawka jednorazowa wynosi 1 g, do 4 ×/d. Maks. dawka dobowa paracetamolu wynosi 4 g. Odstęp między dawkami nie może być mniejszy niż 4 h. Dorośli o mc. <50 kg i dzieci o mc. >33 kg (po 11. rż.). Dawka jednorazowa wynosi 15 mg/kg mc., do 4 ×/d. Maks. dawka dobowa paracetamolu wynosi 60 mg/kg mc. Odstęp między dawkami nie może być mniejszy niż 4 h. W przypadku niewydolności nerek, jeśli klirens kreatyniny jest <=30 ml/min, to odstęp między kolejnymi dawkami powinien wynosić co najmniej 6 h. Uwagi
Zalecany w astmie aspirynowej jako lek przeciwbólowy (zamiast NLPZ, które są w tym wypadku przeciwwskazane).

Tramadol (tramadol)
analgeticum

Działanie:
Działający ośrodkowo syntetyczny opioidowy lek przeciwbólowy, agonista receptorów μ, δ i κ. Wykazuje również działanie przeciwkaszlowe. Hamuje zwrotny wychwyt noradrenaliny i serotoniny w synapsach zstępującego układu przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym. Podawany doustnie działa ok. 5 razy słabiej niż morfina stosowana p.o., podawany pozajelitowo działa ok. 10 razy słabiej niż morfina podawana parenteralnie. Po podaniu p.o. i p.r. dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, dostępność biologiczna wynosi 75%, tmax po podaniu w postaci o standardowym uwalnianiu - ok. 2 h, tmax po podaniu w postaci o przedłużonym uwalnianiu ok. 5 h. W 20% wiąże się z białkami osocza. Działanie przeciwbólowe rozpoczyna się 15-30 min po podaniu i trwa zwykle 3-4 h. Działanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu utrzymuje się przez 6-8 h. Przenika przez łożysko i w małym odsetku wydziela się z pokarmem kobiecym. Metabolizowany jest w wątrobie z udziałem cytochromu P-450, m.in. do aktywnej postaci O-demetylotramadolu, mającego powinowactwo do receptorów μ i siłę działania większe niż związek macierzysty. t1/2 tramadolu wynosi 5-6 h, t1/2 O-demetylotramadolu - ok. 7,5 h. U osób z niewydolnością nerek, wątroby lub w podeszłym wieku t1/2 się wydłuża. Wydalany jest przez nerki (w 90%) i w mniejszym odsetku z kałem.Wskazania
Ostre i przewlekłe bóle pourazowe, pooperacyjne i w chorobach nowotworowych. W premedykacji, analgezji, położnictwie, w bólu wieńcowym. W opiece paliatywnej stosowany w leczeniu bólów ostrych i przewlekłych, również o komponencie neuropatycznej; jest analgetykiem opioidowym stosowanym na II szczeblu drabiny WHO w leczeniu bólów o umiarkowanym i dużym nasileniu.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Skłonność do nadużywania środków uzależniających. Zatrucie etanolem, lekami nasennymi, psychotropowymi, przeciwbólowymi. Nie stosować u osób leczonych obecnie lub w ciągu ostatnich 14 dni inhibitorami MAO. Ostrożnie u chorych na padaczkę, osób z niewydolnością wątroby lub nerek (w przypadku ciężkiej niewydolności nerek nie zaleca się stosowania leku), w stanach związanych z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, w zaburzeniach świadomości o nieznanej przyczynie, w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności układu oddechowego. Nie zaleca się stosowania u dzieci do 12. rż. Nie stosować w leczeniu uzależnienia od opioidów.Interakcje
Leki działające hamująco na OUN (nasenne, uspokajające, psychotropowe) i etanol nasilają działania niepożądane tramadolu. Stosowanie tramadolu równolegle z inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi lub innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek. Karbamazepina przyspiesza metabolizm tramadolu; nie zaleca się równoległego stosowania tramadolu u osób otrzymujących karbamazepinę; w przypadku konieczności stosowania tramadolu u osób leczonych karbamazepiną w dawce >800 mg/d należy zwiększyć dawki tramadolu. Nie stwierdzono interakcji z cymetydyną ani chinidyną. Nie stosować równolegle z opioidami działającymi agonistyczno-antagonistycznie. Równoległe stosowanie z inhibitorami MAO może być przyczyną wystąpienia zagrażających życiu działań niepożądanych; podawanie tramadolu można rozpocząć 2 tyg. po odstawieniu inhibitorów MAO.Działanie niepożądane
Zawroty głowy, nudności i wymioty, zaparcie, uczucie zmęczenia i oszołomienia, ograniczenie sprawności psychofizycznej, suchość w jamie ustnej, nadmierne pocenie się. Reakcje skórne (świąd, pokrzywka), zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Po zbyt szybkim podaniu i.v. oraz u osób osłabionych lub po wysiłku fizycznym mogą wystąpić zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego (zaburzenia rytmu, tachykardia, hipotonia

ortostatyczna, omdlenie). Bardzo rzadko osłabienie mięśni szkieletowych, zaburzenia apetytu, zaburzenia oddawania moczu. Wyjątkowo rzadko zaburzenia nastroju, zmiany aktywności, zmiany zdolności odczuwania i rozpoznawania, wzrost ciśnienia tętniczego, bradykardia, nasilenie astmy oskrzelowej, reakcje nadwrażliwości, wstrząs anafilaktyczny. U chorych na nadciśnienie tętnicze możliwość spadku ciśnienia tętniczego. Lek zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek, szczególnie w przypadku stosowania dawek większych niż zalecane, a także podczas równoległego stosowania z lekami obniżającymi próg drgawkowy, neuroleptykami, wybiórczymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, innymi opioidami oraz inhibitorami MAO. Lek może powodować uzależnienie (niewielki potencjał uzależniający), po nagłym odstawieniu mogą wystąpić objawy abstynencji. Przedawkowanie może prowadzić do zatrzymania czynności oddechowej przez porażenie ośrodka oddechowego. Antidotum - nalokson. Hemodializa i hemofiltracja usuwają lek z krwi jedynie w minimalnym odsetku.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Lek przenika przez łożysko; u kobiet w ciąży stosować krótkotrwale, wyłącznie gdy korzyść z leczenia przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu; w przypadku długotrwałego stosowania nie można wykluczyć uzależnienia, a następnie objawów odstawienia u noworodka. Lek przenika do pokarmu kobiecego (ok. 0,1% dawki); nie stosować przewlekle w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
P.o. Kaps. i krople: dorośli i dzieci po 12. rż. 50-100 mg, dawkę można powtarzać co 4-6 h, dzieci 1.-12. rż. 1-2 mg/kg mc., maks. 8 mg/kg mc./d; u dzieci zalecaną postacią leku są krople. Tabl. i kaps. o przedłużonym uwalnianiu: dorośli i dzieci po 12. rż. zazwyczaj 100-200 mg 1-2 ×/d. P.r. dorośli i dzieci po 12. rż. 100 mg 2-3 ×/d. Pozajelitowo (i.v., i.m., s.c.) dorośli i dzieci po 12. rż. 50-100 mg, dawkę można powtarzać co 4-6 h, dzieci 1.-12. rż. 1-2 mg/kg mc. Nie przekraczać, poza sytuacjami wyjątkowymi, dawki dobowej 400 mg. U osób z umiarkowaną niewydolnością nerek należy wydłużyć odstępy między dawkami.Uwagi
Podczas stosowania nie należy kierować pojazdami mechanicznymi ani obsługiwać maszyn w ruchu.

Metamizol (metamizole)
analgeticum, antiphlogisticum nonsteroidum, antipyreticum, antirheumaticum

Działanie:
Pochodna pirazolonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym oraz słabym działaniu spazmolitycznym. Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, może być związany m.in. z hamowaniem cyklooksygenaz. Metamizol po podaniu p.o. szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i ulega hydrolizie do wykazującej działanie kliniczne 4-N-metyloantypiryny. Farmakokinetyka metabolitów jest nieliniowa. Metamizol przenika przez łożysko, a jego metabolity - do pokarmu kobiecego. Po podaniu p.o. tmax wynosi 1,2-2 h, t1/2 - 2,6-3,5 h, po podaniu i.v. tmax wynosi kilka min, t1/2 - ok. 14 min, a po podaniu i.m. tmax wynosi 1,7 h. Wydalany w formie zmetabolizowanej, głównie przez nerki (96%).Wskazania
Bóle różnego pochodzenia, stany gorączkowe nieustępujące po innych lekach. Lek w postaci roztworu do wstrzykiwań powinien być stosowany tylko w przypadku, gdy podanie doustne nie jest wskazane, natomiast u dzieci jedynie w przypadku zagrażających życiu stanów gorączkowych nieustępujących po podaniu innych leków.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na metamizol, inne pochodne pirazolonu lub którykolwiek składnik preparatu, nadwrażliwość na inne NLPZ, w szczególności objawiająca się astmą, obrzękiem naczynioruchowym, pokrzywką lub nieżytem nosa, zmiany w obrazie morfologicznym krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość), ostra niewydolność nerek lub wątroby, ostra porfiria wątrobowa, wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, ciąża, okres karmienia piersią. Nie stosować z innymi pochodnymi pirazolonu (aminofenazon, fenylobutazon, oksyfenbutazon). Nie stosować u dzieci poniżej 1. rż. Zachować ostrożność u pacjentów z ciśnieniem skurczowym <100 mm Hg lub z niewydolnością serca, nerek albo wątroby, chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, astmą oskrzelową (zwłaszcza jeśli towarzyszy jej polipowate zapalenie błony śluzowej nosa i zatok). Stosowanie metamizolu w dużych dawkach lub długotrwale zwiększa ryzyko agranulocytozy, dlatego nie należy go stosować dłużej niż 7 dni; w przypadku konieczności długotrwałego stosowania należy kontrolować morfologię krwi; w razie wystąpienia objawów agranulocytozy, np. podwyższonej temperatury ciała połączonej z bólem gardła i owrzodzeniami w jamie ustnej, należy natychmiast lek odstawić i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia objawów reakcji anafilaktycznej (np. duszności, obrzęku języka, obrzęku naczynioruchowego, wysypki lub pokrzywki) lek należy natychmiast odstawić i zastosować odpowiednie leczenie.Interakcje
Nasila działanie leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, doustnych leków przeciwcukrzycowych, fenytoiny i sulfonamidów. Może zmniejszać stężenie cyklosporyny w osoczu. Barbiturany zmniejszają, a inhibitory MAO nasilają działanie metamizolu. Stosowany w czasie leczenia chlorpromazyną może prowadzić do ciężkiej hipotermii. Ograniczone dane wskazują, że lek może wpływać na farmakokinetykę ryfampicyny. Nie

stwierdzono interakcji z lekiem zobojętniającym sok żołądkowy zawierającym wodorotlenek glinu i magnezu. Jednoczesne stosowanie metamizolu z alkoholem może powodować zmiany farmakokinetyki obu substancji.Działanie niepożądane
Niezbyt często: osutka polekowa, reakcje hipotensyjne nietowarzyszące reakcjom anafilaktycznym lub anafilaktoidalnym, mogące prowadzić do niedociśnienia (ryzyko niedociśnienia zwiększa się w przypadku szybkiego podania i.v.). Rzadko: zmiany skórne grudkowo-plamkowe, leukopenia. Bardzo rzadko: napad astmy, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna rozpływna naskórka, wstrząs, agranulocytoza, małopłytkowość, nagłe pogorszenie czynności nerek, białkomocz, skąpomocz, bezmocz, ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek. Ponadto: reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, szczególnie po podaniu i.v., ból w miejscu wstrzyknięcia i odczyny miejscowe, zapalenie żył, nudności, wymioty, bóle brzucha, podrażnienie żołądka, biegunka, suchość w jamie ustnej, uszkodzenie wątroby, bóle i zawroty głowy, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, uszkodzenie szpiku, niekiedy prowadzące do zgonu. U osób z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej lek może wywoływać hemolizę krwinek. Po zastosowaniu bardzo dużych dawek metamizolu wydalanie nieszkodliwego metabolitu może powodować czerwone zabarwienie moczu. Przedawkowanie. Pochodne pirazolonu stosowane w dużych dawkach działają pobudzająco na OUN. Mogą wystąpić: zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia słuchu, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia świadomości, śpiączka, drgawki toniczno-kloniczne, obniżenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, bóle brzucha, wymioty, nadżerki błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, krwawienia, perforacje, uszkodzenie komórek wątrobowych, martwica kanalików nerkowych, alergiczny skurcz oskrzeli, wysypka, pokrzywka, obrzęk, złuszczające zapalenie oraz martwica toksyczna rozpływna naskórka, zaburzenia hematologiczne. Po przyjęciu dużych dawek metamizolu mogą wystąpić drgawki i śpiączka, a objawy te mogą wystąpić już po upływie 10 min. Leczenie objawowe i podtrzymujące; można zastosować forsowaną diurezę lub dializę otrzewnową.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Istnieją doniesienia o zwiększeniu ryzyka występowania guza Wilmsa u potomstwa kobiet przyjmujących w ciąży metamizol. Nie stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.Dawkowanie
P.o. Dorośli: doraźnie 0,5-1 g jednorazowo; maks. dawka jednorazowa - 1 g, maks. dawka dobowa - 3 g. Głęboko i.m. lub powoli i.v. (0,5 g/min); przed podaniem i.v. zaleca się rozcieńczenie leku w stosunku 1:10 za pomocą 5% roztw. glukozy, 0,9% roztw. NaCl lub płynu Ringera. Dorośli i młodzież po 15. rż. (o mc. >53 kg): doraźnie 0,5-1 g, można powtarzać co 6-8 h; w razie konieczności dawkę można zwiększyć do 2,5 g; dawka maks. 5 g/d. U dzieci po 1. rż. i.m. lub i.v. wyłącznie w ciężkiej, zagrażającej życiu gorączce, kiedy inne leki przeciwgorączkowe są nieskuteczne lub przeciwwskazane; dawka w zależności od masy ciała: 9-15 kg mc. - 0,1-0,25 g, 16-23 kg mc. - 0,15-0,4 g, 24-30 kg mc. - 0,2-0,5 g, 31-45 kg mc. - 0,25-0,5 g, 46-53 kg mc. - 0,4-0,9 g; dawkę można powtarzać co 6-8 h.

Glin (węglan glinu) (aluminium carbonate)
antacidum

Działanie:
Działa zobojętniająco na nadmiar kwasu solnego w żołądku. Wpływa przeciwzapalnie i ściągająco na błonę śluzową żołądka.Wskazania
Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, nadkwaśność soku żołądkowego, podrażnienie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy żołądka wywołane przez leki (np. NLPZ).Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka niewydolność nerek. Stosować ostrożnie u osób z zaburzeniami czynności nerek lub ze skłonnością do zaparć. Długotrwałe przyjmowanie dużych dawek może prowadzić do hipofosfatemii.Interakcje
Może zaburzać wchłanianie innych leków (np. antagonistów receptora H2, fenytoiny, fluorochinolonów, glikozydów nasercowych, ketokonazolu, tetracyklin, salicylanów, preparatów żelaza); należy je przyjmować 1 h po podaniu zasadowego węglanu glinu.Działanie niepożądane
Zaparcia, skurcze żołądka, nudności, wymioty. W przypadku długotrwałego stosowania i/lub podawania dużych dawek: utrata apetytu, osłabienie, zmniejszenie masy ciała, bóle kości. W razie przedawkowania może wystąpić biegunka, obrzęk stóp i podudzi.Ciąża i laktacja
W czasie ciąży i w okresie karminia piersią stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.Dawkowanie
P.o. Dorośli i dzieci po 6. rż. 15 ml zawiesiny lub 1-2 tabl. 1 h po posiłkach i przed snem lub w razie wystąpienia dolegliwości.

Hioscyna (hyoscine)

parasympathicolyticum, spasmolyticum

Działanie:
Hioscyna (skopolamina) jest alkaloidem tropanowym, występującym w naturze m.in. w liściach bielunia dzędzierzawy (Datura stramonium). Jest antagonistą ośrodkowych i obwodowych receptorów muskarynowych mięśni gładkich, m. sercowego, węzła zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego, a także niektórych gruczołów. Powoduje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich, osłabia motorykę przewodu pokarmowego i wydzielanie żołądkowe, hamuje wydzielanie śliny, zmniejsza ilość wydzieliny z drzewa oskrzelowego, zwalnia czynność serca, działa przeciwwymiotnie, wykazuje również depresyjny wpływ na OUN, wywołuje nadmierną senność i zaburzenia pamięci. Aby wyeliminować niekorzystne działanie na OUN, hioscyna jest najczęściej stosowana w postaci soli. W lecznictwie wykorzystuje się m.in. N-butylobromek hioscyny, który jako czwartorzędowa pochodna amoniowa słabo przenika do płynów ustrojowych, nie przenika przez barierę krew-mózg, dlatego nie oddziałuje na OUN. Butylobromek hioscyny wykazuje aktywność parasympatykolityczną podobną do atropiny, działa szybciej od niej, ale krócej. Po podaniu p.o. lub p.r. butylobromek hioscyny wchłania się tylko częściowo (odpowiednio: 8% i 3% dawki) z przewodu pokarmowego. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza. Pomimo tego, że dostępność biologiczna leku po podaniu p.o. lub p.r. jest mała (1%) osiąga stosunkowo duże miejscowe stężenia w miejscu działania: przewodzie pokarmowym, pęcherzu moczowym, drogach żółciowych, wątrobie oraz nerkach. Przenika przez barierę łożyska i do pokarmu kobiecego. tmax po podaniu p.o.wynosi 1-3 h. . t1/2 wynosi 5-10 h. Wydalany w postaci niezmienionej i w postaci nieaktywnych metabolitów z moczem oraz kałem (przede wszystkim niewchłonięta z przewodu pokarmowego część dawki).Wskazania
W postaciach do stosowania p.o. i p.r.: stany skurczowe przewodu pokarmowego (np. kolka jelitowa, zespół jelita drażliwego), stany skurczowe i dyskinezja dróg żółciowych (np. kolka wątrobowa), stany skurczowe dróg moczowo-płciowych (np. kolka nerkowa, bóle menstruacyjne, hiperrefleksja wypieracza). W postaci do podawania pozajelitowego: ostre stany skurczowe przewodu pokarmowego (skurcze przełyku, wpustu i odźwiernika, zaparcie skurczowe, nadruchliwa dyskineza żółciowa); zapalenie lub owrzodzenie żołądka i dwunastnicy; kolka żółciowa; ostre stany skurczowe dróg moczowych, zwłaszcza w przebiegu kamicy nerkowej, kolka nerkowa, bolesne parcie na pęcherz moczowy; pomocniczo w diagnostyce radiologicznej przewodu pokarmowego i dróg moczowych oraz po zabiegach operacyjnych; w położnictwie i ginekologii (skurcze kanału porodowego podczas porodu, połogowe zapalenie macicy, usuwanie łożyska, bolesne miesiączkowanie, wspomagająco podczas początkowego etapu aborcji).Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na hioscynę, inne alkaloidy tropanowe lub którykolwiek składnik preparatu, myasthenia gravis, jelito olbrzymie. Nie stosować lub zachować ostrożność u osób z chorobami takimi jak: jaskra z zamykającym się kątem przesączania, rozrost gruczołu krokowego, niedrożność przewodu pokarmowego, zaparcia atoniczne, niedrożność porażenna jelit, zwężenie przełyku, wpustu lub odźwiernika, zwężenie szyi pęcherza moczowego, choroby serca, a zwłaszcza zaburzenia rytmu serca (np. tachykardia). Hioscyna może powodować zatrzymanie moczu lub pogorszenie stanu klinicznego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku z rozrostem gruczołu krokowego bez niedrożności lub z uropatią z niedrożności dróg moczowych. Preparatu do podawania pozajelitowego nie zaleca się podawać w okresie do 24 h przed badaniem wydzielania kwasu żołądkowego. Ponieważ hioscyna działa hamująco na gruczoły potowe, jej stosowanie u osób z gorączką może spowodować przegrzanie organizmu ze wszystkimi jego konsekwencjami. Zachować ostrożność podczas stosowania u osób z wysychającym nieżytem nosa, objawami suchości ust, niedociśnieniem lub nadczynnością tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń ostrości widzenia lub bólu w gałce ocznej należy przerwać podawanie leku. Preparatów zawierających sacharozę nie stosować u osób z nietolerancją fruktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, natomiast preparatów zawierających laktozę - u osób z rzadko występująca dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.Interakcje
Leki blokujące receptory histaminowe H1, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, pochodne benzodiazepiny, neuroleptyki z grupy pochodnych fenotiazyny, olanzapina, klozapina, amantadyna, petydyna, dizopiramid, prokainamid, chinidyna potęgują cholinolityczne działanie hioscyny. Równoległe stosowanie inhibitorów MAO może hamować metabolizm hioscyny i nasilać jej cholinolityczne działania niepożądane. Leki cholinomimetyczne (np. pilokarpina) oraz inhibitory cholinoesterazy (np. galantamina, neostygmina, pirydostygmina) osłabiają działanie hioscyny.Hioscyna może osłabiać perystaltykę przewodu pokarmowego i opóźniać wchłanianie innych leków. Hioscyna powoduje zwiększenie wchłaniania digoksyny i zwiększenie jej stężenia w surowicy krwi o ok. 1/3. Lek może nasilać działanie antycholinergiczne trój- i czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwhistaminowych, przeciwpsychotycznych, chinidyny, amantadyny, dizopiramidu, tiotropium, ipratropium i innych. Równoczesne przyjmowanie kortykosteroidów zwiększa ryzyko

wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i prawdopodobieństwo rozwoju jaskry. Wydalanie leku może być osłabione w przypadku stosowania środków alkalizujących mocz, np. cytrynianów. Równoległe stosowanie hioscyny i antagonistów dopaminy (np. metoklopramidu) powoduje osłabienie działania obu leków na przewód pokarmowy. Hioscyna może nasilać tachykardię wywołaną przez β-adrenolityki. Hioscyna może zmniejszać skuteczność działania ketokonazolu.Działanie niepożądane
Po podaniu p.o. lub p.r. niezbyt często: skórne odczyny alergiczne (pokrzywka), suchość w jamie ustnej, zaparcia atoniczne, niedociśnienie, zwiększenie częstotliwości rytmu serca; rzadko: utrudnienie oddawania moczu, zburzenia widzenia; z nieznaną częstotliwością: nadwrażliwość na lek, wstrząs anafilaktyczny. Po podaniu pozajelitowym: wzrost ciśnienia tętniczego i śródgałkowego, tachykardia, palpitacje serca, zawroty i ból głowy, ataksja, rozszerzenie źrenic, porażenie akomodacji, zaburzenie wydzielania płynu łzowego, zagęszczenie wydzieliny oddechowej, suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia oddawania moczu, zatrzymanie moczu, świąd, wysypka, zwiększone wydzielanie potu, zaczerwienienie, uczucie zmęczenia, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny oraz bardzo rzadko (szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku): niepokój, pobudzenie, bezsenność, nerwowość, omamy. W przypadku wystąpienia objawów toksycznych należy wywołać wymioty, zastosować płukanie żołądka i podać i.v. 0,5-2 mg fizostygminy (nie przekraczając dawki 5 mg). W przypadku ortostatycznych spadków ciśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej. W razie zatrzymania moczu stosuje się cewnikowanie.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Może być stosowany w ciąży w przypadkach zdecydowanej konieczności, gdy w opinii lekarza korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Stosować ze szczególną ostrożnością w I trymestrze ciąży. Lek przenika do mleka matki; może powodować zmniejszenie wydzielania mleka. Nie zaleca się stosowania w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
P.o. Dorośli i dzieci po 12. rż. 10-20 mg 1-5 ×/d, dzieci 6.-12. rż. 10 mg 2-3 ×/d. P.r. Dorośli i dzieci po 12. rż. 10-20 mg 2-3 ×/d, dzieci 6.-12. rż. 10 mg 2-3 ×/d, dzieci 3.-6. rż. 7,5 mg (3/4 czopka) 1 ×/d. I.v., i.m. Dorośli. 10-20 mg 2-4 ×/d; dawka maks. 100 mg/d. Dzieci po 6. rż. 5-10 mg 2-4 ×/d.Uwagi
Osoby, u których występują zaburzenia widzenia podczas leczenia hioscyną nie powinny prowadzić pojazdów oraz obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Klemastyna (clemastine)
antihistaminicum

Działanie:
Syntetyczny niewybiórczy antagonista receptora histaminowego H1 I generacji. Hamuje wywołane przez histaminę rozszerzenie i zwiększenie przepuszczalności naczyń włosowatych prowadzące do obrzęków oraz skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Hamuje działanie histaminy na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Działa przeciwświądowo. Powoduje złagodzenie objawów alergicznych, szczególnie w chorobach alergicznych skóry, takich jak: obrzęk, świąd, pokrzywka, a także w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa. Wykazuje także działanie cholinolityczne i hamujące czynność OUN. Po podaniu p.o. wchłania się szybko i prawie całkowicie, początek działania występuje po ok. 2 h, maksymalne działanie - po 5-7 h. Ulega efektowi pierwszego przejścia, dostępność biologiczna wynosi ok. 39%, tmax - 2-4 h. Czas działania klemastyny wynosi ok. 12 h, niekiedy do 24 h. Działanie leku utrzymuje się długo, ponieważ klemastyna gromadzi się w tkankach. t1/2 w fazie eliminacji wynosi ok. 21 h. Klemastyna metabolizowana jest w wątrobie w wyniku mono- i didemetylacji i ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym. Wydalana jest głównie przez nerki.Przenika do pokarmu kobiecego.Wskazania
P.o. Łagodzenie objawów alergii skórnych (zapalenie kontaktowe skóry, pokrzywka, świąd, wyprysk atopowy), skórnych objawów obrzęku naczynioruchowego (Quinckego), objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (wodnista wydzielina z nosa, kichanie, łzawienie). W pyłkowicy i całorocznym alergicznym nieżycie nosa stosowany tylko w przypadku, gdy leki II generacji są nieskuteczne. I.v. lub i.m. Leczenie wspomagające we wstrząsie anafilaktycznym, obrzęku naczynioruchowym. I.v. . Zapobiegawczo, przed zabiegiem mogącym wywołać uwolnienie histaminy.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub związki o podobnej budowie chemicznej, równoległe stosowanie inhibitorów MAO. Nie stosować doustnie u dzieci w 1. rż. Należy zachować ostrożność u chorych ze zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub jaskrą z zamykającym się kątem przesączania, zwężeniem odźwiernika, z wrzodem trawiennym utrudniającym pasaż treści pokarmowej, rozrostem gruczołu krokowego, niedrożnością szyi pęcherza moczowego, nadczynnością tarczycy, astmą oskrzelową, nadciśnieniem tętniczym, chorobami układu sercowo-naczyniowego. porfirii istnieje ryzyko nasilenia objawów choroby; zachować ostrożność, U osób w podeszłym wieku stosować ostrożnie z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych; należy rozważyć zmniejszenie dawki. Podczas leczenia należy unikać równoległego stosowania

leków hamujących czynność OUN oraz nie należy spożywać alkoholu. Kilka dni przed wykonaniem testów alergicznych lek należy odstawić. Należy wziąć pod uwagę działania niepożądane i przeciwwskazania związane z zawartością substancji pomocniczych, takich jak: etanol, glikol propylenowy, sorbitol, laktoza i inne; szczegółowe informacje - patrz: zarejestrowane materiały producenta.Interakcje
Inhibitory MAO nasilają i wydłużają czas działania cholinolitycznego klemastyny; nie stosować równolegle. Klemastyna może nasilać działanie środków wpływających depresyjnie na OUN, np. barbituranów, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków stosowanych w chorobie Parkinsona, neuroleptyków, leków przeciwlękowych) i alkoholu; należy unikać równoczesnego stosowania z tymi lekami; podczas leczenia nie należy spożywać alkoholu. Klemastyna może nasilać działanie leków cholinergicznych.Działanie niepożądane
Najczęściej: senność, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy, zmęczenie, ból brzucha, zgaga, nudności, wymioty, biegunka lub zaparcie, brak łaknienia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nosa lub gardła, zwiększenie gęstości wydzieliny w drogach oddechowych, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, uczucie zatkanego nosa, obniżenie ciśnienia tętniczego, kołatania serca, tachykardia, skurcze dodatkowe, małopłytkowość, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu, pokrzywka, wysypka, nadmierna potliwość, dreszcze, nadwrażliwość na światło. U pacjentów w wieku powyżej 60. rż. istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia obniżenia ciśnienia tętniczego, senności, zmęczenia i zawrotów głowy. W przypadku przedawkowania, u dzieci może wystąpić: pobudzenie, omamy, ataksja, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenia mięśniowe, atetoza, hipertermia, sinica, drgawki i hiperrefleksja przechodząca w poudarową depresję i zatrzymanie krążenia i oddychania; wystąpienie drgawek może poprzedzać depresja o łagodnym nasileniu. Może również wystąpić: suchość błony śluzowej jamy ustnej, rozszerzenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, podwyższenie temperatury ciała. U dorosłych częściej występuje hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego przejawiające się sennością, a nawet śpiączką. Zarówno u dzieci, jak i dorosłych może wystąpić śpiączka i zapaść sercowo-naczyniowa. Zgon z powodu przedawkowania zagraża w szczególności dzieciom. Leczenie objawowe i podtrzymujące; jeśli od momentu przyjęcia leku nie upłynęła więcej niż 1 h wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany. Hemodializa nie jest skuteczna w leczeniu przedawkowania klemastyny.Ciąża i laktacja
Zaleca się stosowanie w ciąży wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności. Klemastyna przenika do pokarmu kobiecego; nie należy karmić piersią podczas stosowania klemastyny.Dawkowanie
P.o. Dorośli i dzieci po 12. rż. 1 mg 2 ×/d; dawka maks. 6 mg/d. Dzieci. 2.-3. rż. 0,25-0,5 mg 2 ×/d, 3.-6. rż. 0,5 mg 2 ×/d, 6.-12. rż. 0,5-1 mg 2 ×/d; U dzieci do 6. rż. stosować lek w postaci syropu. Pozajelitowo. Dorośli. Pomocniczo we wstrząsie anafilaktycznym, obrzęku naczynioruchowym. I.m. lub i.v. 2 mg 2 ×/d. Zapobiegawczo przed zabiegiem mogącym wywołać uwalnianie histaminy. I.v. 2 mg bezpośrednio przed zabiegiem. Przed podaniem i.v. zawartość ampułki należy rozcieńczyć w stosunku 1:5 0,9% roztw. NaCl lub 5% roztw. glukozy; wstrzykiwać powoli w ciągu 2-3 min.Uwagi
W trakcie leczenia przeciwwskazane jest prowadzenie pojazdów i obsługa urządzeń mechanicznych w ruchu

Laktuloza (lactulose)
laxans

Działanie:
Laktuloza należy do grupy leków osmotycznych o działaniu łagodnie przeczyszczającym. Jest syntetycznym dwucukrem składającym się z galaktozy połączonej z fruktozą. Nie podlega procesowi trawienia w jelicie cienkim; jest wchłaniana w niewielkim stopniu. W niezmienionej postaci dociera do jelita grubego, gdzie pod wpływem flory bakteryjnej zostaje rozłożona do dwutlenku węgla i kwasów organicznych, które na drodze osmotycznej zwiększają ilość wody w jelicie grubym, pobudzają jego perystaltykę oraz zmiękczają masy kałowe. Laktuloza powoduje zakwaszenie treści jelita grubego, przez co przyspiesza reakcję przekształcania amoniaku do jonów amonowych oraz zmniejsza wchłanianie amoniaku do krwi; prowadzi to do zmniejszenia stężenia amoniaku we krwi. Działanie laktulozy rozpoczyna się 24-48 h po podaniu p.o. Laktuloza w dawkach terapeutycznych nie powoduje podrażnienia nabłonka jelitowego, nie wpływa na procesy wchłaniania substancji zjonizowanych ani nie wywołuje utraty białka. 0,1-1,2% dawki laktulozy wchłania się do krążenia systemowego, a następnie jest wydalana w formie niezmienionej z moczem.Wskazania
Objawowe leczenie przewlekłych zaparć. Leczenie i zapobieganie niewydolności wątroby, encefalopatii wątrobowej i śpiączce wątrobowej. Przypadki konieczności zmiękczenia stolca:guzki krwawnicze odbytu, stany po zabiegach operacyjnych na jelicie grubym i odbycie.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, niedrożność jelit, nietolerancja laktozy oraz galaktozemia. Nie stosować u osób z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy i zespołem złego

wchłaniania glukozy-galaktozy. Zachować ostrożność stosując duże dawki u osób chorych na cukrzycę.Interakcje
Leki zobojętniające sok żołądkowy podawane jednocześnie z laktulozą mogą zmniejszać skuteczność jej działania. Laktuloza wykazuje synergizm z neomycyną. Długotrwałe stosowanie laktulozy w dużych dawkach może doprowadzić do hipokaliemii, co może nasilać działanie glikozydów naparstnicy.Laktuloza może powodować inaktywację leków, których uwalnianie zależy od odczynu, ponieważ obniża pH w okrężnicy. Laktuloza nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych. Stosowanie z doperidolem zwiększa ryzyko wystąpienia hipokaliemii i hipomagnezemii, a także działania kardiotoksycznego. Stosowanie z korzeniem lukrecji zwiększa ryzyko hipokaliemii.Działanie niepożądane
Występują przede wszystkim w pierwszych kilku dniach leczenia, w postaci bębnicy, nadmiernych wiatrów, biegunki, nudności, wymiotów, bólów brzucha. W trakcie długotrwałego stosowania lub stosowania dużych dawek mogą wystąpić zaburzenia składu elektrolitowego osocza (hipokaliemia i hipomagnezemia), pojedyncze przypadki odmy pęcherzykowej jelit. W przypadku przedawkowania laktulozy może wystąpić biegunka osmotyczna i kurczowe bóle brzucha. Objawy przedawkowania laktulozy ustępują po jej odstawieniu.jej odstawieniu.Ciąża i laktacja
Należy zachować ostrożność stosując lek w czasie ciąży i karmienia piersią.Dawkowanie
Dawkę należy ustalić indywidualnie tak, aby uzyskać jedno wypróżnienie na dobę. Laktulozę można przyjmować 1 ×/d na czczo lub podczas śniadania albo w 2-3 daw. podz. Syrop można rozcieńczyć wodą lub sokiem owocowym. W zaparciach dorośli początkowo zwykle 15-45 ml/d; dzieci: niemowlęta - 2,5 ml/d, dzieci do 3. rż. - 5 ml/d, po 3. rż.- 15 ml/d; następnie dawkę leku wypróżnień dostosować indywidualnie; zwykle dawka podtrzymująca wynosi: dorośli 10-25 ml/d; niemowlęta 5 ml/d, dzieci 1.-6. rż. 5-10 ml/d, dzieci 7.-14. rż. 10-15 ml/d. W encefalopatii wątrobowej, śpiączce wątrobowej i stanach przedśpiączkowych: dawka początkowa 30-60 ml 3-4 ×/d; dawka podtrzymująca - ustala się indywidualnie tak, aby uzyskać 2-3 luźne wypróżnienia w ciągu doby. Patrz też: zarejestrowane materiały producenta.

Loperamid (loperamide)
antidiarrhoicum

Działanie:
Syntetyczny opioid. Działa na receptory opioidowe w ścianie jelita, powodując zmniejszenie uwalniania prostaglandyn i acetylocholiny oraz zwiększenie resorpcji wody i elektrolitów przez komórki ściany jelita. Szybko i długotrwale hamuje perystaltykę przewodu pokarmowego, zwiększa napięcie zwieracza odbytu oraz zmniejsza utratę wody i elektrolitów do światła przewodu pokarmowego. Po podaniu p.o. lek jest praktycznie w całości metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią. t1/2 wynosi ok. 9-14 h. Loperamid nie wpływa na florę jelitową; w dawkach terapeutycznych nie działa na OUN.Wskazania
Objawowe leczenie ostrej i przewlekłej biegunki. U osób z przetoką jelita krętego zmniejsza ilość i objętość mas kałowych oraz powoduje ich bardziej zbitą konsystencję.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, niedrożność jelit, rozszerzenie okrężnicy i toksyczne rozszerzenie okrężnicy, biegunka w przebiegu czerwonki lub bakteryjnego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy (wywołanego przez bakterie z rodzaju Salmonella, Shigella i Campylobacter), ciężki rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Przerwać stosowanie w przypadku wystąpienia zaparcia, wzdęcia lub rozwijającej się niedrożności. Należy zachować ostrożność, stosując loperamid w ostrej biegunce zakaźnej i u pacjentów z niewydolnością wątroby. Przeciwwskazane jest stosowanie loperamidu u dzieci do 6. rż. Jeśli w ciągu 48 h po podaniu leku w ostrej biegunce nie obserwuje się klinicznej poprawy, należy przerwać podawanie loperamidu. Loperamid nie zaburza koncentracji, jednak podczas jego stosowania w leczeniu biegunki mogą wystąpić zmęczenie, zawroty głowy lub senność; należy wówczas przerwać prowadzenie pojazdów lub urządzeń mechanicznych w ruchu.Interakcje
Jednoczesne stosowanie chinidyny lub rytonawiru może powodować 2-3 krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu.Działanie niepożądane
Bardzo rzadko lub w pojedynczych przypadkach:wysypka, pokrzywka i świąd, obrzęk naczynioruchowy, ciężkie reakcje skórne przebiegające z zaczerwienieniem, powstawaniem pęcherzy oraz łuszczeniem skóry, reakcje alergiczne (niekiedy ciężkie reakcje nadwrażliwości objawiające się wysypką, pokrzywką, świądem skóry, trudnościami w oddychaniu, obrzękiem twarzy, gardła, warg lub języka, zawrotami głowy, spadkiem ciśnienia tętniczego), ból brzucha, niedrożność jelit, wzdęcia, nudności, zaparcia, wymioty, rozszerzenie okrężnicy, zatrzymanie moczu, utrata przytomności, obniżenie poziomu świadomości, senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej. W przypadku przedawkowania może dojść do objawów depresji OUN w postaci zaburzeń koordynacji nerwowo-mięśniowej, zwiększenia napięcia mięśni, splątania, senności, zwężenia źrenic,

a w końcu bezdechu. Może również wystąpić niedrożność porażenna jelit. Jako antidotum stosuje się nalokson. Ponieważ czas działania naloksonu jest krótszy od czasu działania loperamidu, chorego należy obserwować przez 48 h; konieczne może być ponowne podanie naloksonu.Ciąża i laktacja
Kategoria B. Nie zaleca się stosowania w I trymestrze ciąży, w II i III trymestrze stosować wyłącznie w razie zdecydowanej konieczności. Lek w niewielkiej ilości przenika do pokarmu kobiecego; nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
P.o. Ostra biegunka. Początkowo 4 mg u dorosłych, 2 mg u dzieci po 6. rż., następnie 2 mg po każdym luźnym wypróżnieniu. Nie należy przekraczać maks. dawki 16 mg/d, u dzieci maks. 3 mg/10 kg mc. Biegunka przewlekła: początkowo 2 mg 2 ×/d u dorosłych, w razie potrzeby dawkę zwiększyć do 8-12 mg/d. Dzieci po 6. rż. początkowo 2 mg, następne dawki dostosować do wartości nieprzekraczającej 3 mg/10 kg mc. W biegunce przewlekłej nie stosować dłużej niż 10 dni.Uwagi
Nie stwierdzono uzależnienia od loperamidu.

Metoklopramid (metoclopramide)
antiemeticum, gastrokineticum

Działanie:
Antagonista receptorów dopaminowych. Działa również antagonistycznie na receptory 5-HT3 i słabo pobudza zwoje. Metoklopramid blokuje presynaptyczne receptory dopaminowe i dzięki temu ułatwia uwalnianie acetylocholiny z neuronów, która działa na receptory muskarynowe M2 w komórkach mięśni gładkich przewodu pokarmowego, indukując skurcz. Ułatwiając fizjologiczne przewodnictwo w neuronach cholinergicznych, nasila aktywność propulsywną. Zwiększa napięcie mięśni gładkich, siłę ruchów propulsywnych oraz przyspiesza opróżnianie żołądka. Poprawia się koordynacja czynności odźwiernika z rozluźnieniem proksymalnego odcinka dwunastnicy. Pobudza on również motorykę górnego odcinka przewodu pokarmowego. Nie wpływa na wydzielanie soków trawiennych w żołądku, żółci i enzymów trzustkowych. Zwiększa napięcie spoczynkowe dolnego zwieracza przełyku. Prawie nie działa na motorykę okrężnicy i pęcherzyka żółciowego. Przenika przez barierę krew-mózg, wywierając na OUN działanie typowe dla blokady receptora dopaminowego. Działa uspokajająco i przeciwwymiotnie, hamuje nudności. . Po podaniu p.o. wchłania się szybko i prawie całkowicie z przewodu pokarmowego; dostępność biologiczna wynosi 65-95%; działanie rozpoczyna się w ciągu 30-60 min po zastosowaniu. Po podaniu i.v. działanie rozpoczyna się po 1-3 min, po podaniu i.m. - po 10-15 min. Działanie utrzymuje się przez 1-2 h po podaniu. Wiąże się w 13-30% z białkami osocza, głównie z albuminami. Przenika przez barierę łożyskową i przenika do pokarmu kobiecego. Ulega metabolizmowi tylko w nieznacznym stopniu. Wiąże się z kwasem siarkowym i glukuronowym. t1/2 wynosi 5-6 h, wydłuża się u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Lek jest wydalany z moczem, głównie w postaci niezmienionej.Wskazania
Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z grudnia 2013 r. u dorosłych metoklopramid może być obecnie stosowany wyłącznie w zapobieganiu nudnościom i wymiotom pooperacyjnym, nudnościom i wymiotom powodowanym przez radioterapię i opóźnionym wymiotom spowodowanym przez chemioterapię oraz w objawowym leczeniu nudności i wymiotów, w tym związanych z napadem migreny. Stosowanie u dzieci jest ograniczone do leczenia drugiego rzutu w opóźnionych nudności i wymiotów powodowanych przez chemioterapię oraz nudności i wymiotów pooperacyjnych, przy czym lek nie może być stosowany u dzieci do ukończenia 1. rż. Czas stosowania leku u dorosłych i dzieci jest obecnie skrócony do 5 dni.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, krwawienie, niedrożność lub perforacja przewodu pokarmowego, guz chromochłonny (lek może wywołać przełom nadciśnieniowy). Nie stosować u osób z padaczką lub stosujących leki mogące wywołać objawy pozapiramidowe (mogą się nasilić napady drgawek lub objawy pozapiramidowe). Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z depresją w wywiadzie, zwłaszcza w stanach średnio ciężkich lub ciężkich, w których występują tendencje samobójcze, ponieważ podczas leczenia metoklopramidem może wystąpić nawrót choroby. Podczas pierwszych 24-48 h leczenia mogą wystąpić objawy pozapiramidowe w postaci zaburzeń napięcia mięśniowego, ruchów mimowolnych kończyn, zniekształcenia twarzy i kręczu szyi. Objawy te występują najczęściej u dzieci i osób do 30. rż. oraz po zastosowaniu metoklopramidu w dużych dawkach. Podczas pierwszych 6 mies. leczenia metoklopramidem mogą wystąpić objawy parkinsonizmu, które ustępują w ciągu 2-3 mies. po odstawieniu leku. U pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza u kobiet, mogą wystąpić dyskinezy, często nieodwracalne; objawy te występują rzadziej podczas krótkotrwałego leczenia mniejszymi dawkami leku. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas leczenia metoklopramidem może wystąpić hipokaliemia (lek zwiększa stężenie aldosteronu w osoczu i zmniejsza wydalanie sodu). U chorych na nadciśnienie tętnicze leczonych inhibitorami MAO metoklopramid nasila ich działanie. Metoklopramid powoduje przemijające zwiększenie stężenia aldosteronu w osoczu, co

może spowodować zatrzymanie płynów, zwłaszcza u chorych na marskość wątroby lub zastoinową niewydolność serca. Metoklopramid zwiększa stężenia prolaktyny, dlatego lek należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z nowotworem piersi w wywiadzie. Ze względu na zawartość laktozy leku w postaci tabletek nie stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z grudnia 2013 r., należy zachować szczególną ostrożność u osób, które mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji sercowo-naczyniowych, w tym u osób w podeszłym wieku, z zaburzeniami przewodzenia w układzie przewodzącym serca, z niewyrównanymi zaburzeniami elektrolitowymi lub bradykardią, jak również u pacjentów stosujących leki wydłużające odstęp QT; powyższe wynika z występowania bardzo rzadkich zgłoszeń ciężkich reakcji sercowo-naczyniowych mających związek z przyjmowaniem metoklopramidu, szczególnie i.v.Interakcje
Leki przeciwcholinergiczne i opioidy osłabiają wpływ metoklopramidu na motorykę przewodu pokarmowego. Metoklopramid nasila działanie etanolu, barbituranów i leków hamujących czynność OUN. Metoklopramid zmniejsza wchłanianie niektórych leków z żołądka (np. digoksyny), zwiększa wchłanianie leków z jelita cienkiego (paracetamolu, tetracyklin, lewodopy, cyklosporyn oraz alkoholu).Działanie niepożądane
Niepokój, senność, zmęczenie i znużenie; rzadko: bezsenność, bóle i zawroty głowy, dezorientacja, depresja z tendencjami samobójczymi, zaburzenia widzenia; objawy pozapiramidowe, w postaci zmian napięcia mięśniowego (np. bóle mięśni, skurcze mięśni twarzy, drżenia, szczękościsk, kręcz szyi); również objawy parkinsonizmu (spowolnienie ruchów, drżenia, twarz maskowata, sztywność oraz opóźniona dyskineza, mimowolne ruchy języka, twarzy, ust lub żuchwy, niekiedy mimowolne ruchy tułowia i kończyn); akatyzja ustępująca samoistnie lub po zmniejszeniu dawki leku; zaburzenia endokrynologiczne (mlekotok, brak miesiączki, ginekomastia, impotencja); spadek ciśnienia tętniczego, nadciśnienie, tachykardia, bradykardia; nudności, zaburzenia jelitowe (głównie biegunka); rzadko toksyczne działanie na wątrobę; nietrzymanie moczu lub częste oddawanie moczu; sporadycznie neutropenia, leukopenia i agranulocytoza; methemoglobinemia u noworodków (zwłaszcza po przedawkowaniu leku); sporadycznie reakcje alergiczne (obserwowano wysypkę, pokrzywkę lub skurcz oskrzeli, zwłaszcza u chorych na astmę; rzadko - obrzęk języka lub krtani); porfiria. W przypadku przedawkowania: senność, dezorientacja, objawy pozapiramidowe. W razie wystąpienia objawów pozapiramidowych stosuje się leczenie objawowe. Objawy przedawkowania ustępują zwykle w ciągu 24 h. Opisano przypadki wystąpienia methemoglobinemii u wcześniaków i noworodków, które otrzymywały metoklopramid w dużych dawkach (1-4 mg/kg mc./d) p.o. przez 1-3 dni lub dłużej. W przypadku methemoglobinemii podaje się i.v. błękit metylenowy. Dializoterapia nie ma znaczenia w leczeniu przedawkowania.Ciąża i laktacja
Kategoria B. Nie stosować w I trymestrze ciąży; w II i III trymestrze stosować jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Metoklopramid przenika do pokarmu kobiecego. Nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z grudnia 2013 r. maksymalna dawka dobowa u dorosłych i dzieci wynosi 0,5 mg/kg mc.; u dorosłych zwykle stosowana dawka leku wynosi 10 mg 3 ×/d, natomiast u dzieci - 0,1-0,15 mg/kg mc. podawana maks. 3 ×/d; w przypadku stosowania leku we wstrzyknięciu i.v. lek nalezy podować przez przynajmniej 3 min w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Zgodnie z informacjami zawartymi w zarejestrowanych materiałach w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią nowotworów. Po rozcieńczeniu w 50 ml 0,9% roztw. NaCl, w glukozie 5% lub w roztw. Ringera i.v. we wlewie kroplowym trwającym nie krócej niż 15 min, 30 min przed podaniem cytostatyków. Następne 2 dawki należy podawać we wlewie co 2 h, kolejne 3 dawki co 3 h. W przypadku zastosowania cytostatyków o silnym działaniu wymiotnym (np. cisplatyny, dakarbazyny) 2 początkowe dawki wynoszą 2 mg/kg mc., a w przypadku cytostatyków o mniejszym działaniu wymiotnym - 1 mg/kg mc./d. W razie wystąpienia objawów pozapiramidowych należy zastosować równocześnie 50 mg difenhydraminy i.m. Zapobieganie nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych. 10 mg i.m. przed zakończeniem zabiegu chirurgicznego. U niektórych pacjentów może być konieczne podanie dawki 20 mg.Dzieci. Zapobieganie nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych u dzieci po 1. rż. 0,15 mg/kg mc. po zakończeniu zabiegu chirurgicznego; w razie konieczności podania kolejnych dawek należy zachować 6 h odstępu.Uwagi
Podczas leczenia nie należy spożywać alkoholu. Lek może wywołać senność i zawroty głowy, które upośledzają sprawność psychofizyczną, dlatego należy poinformować pacjenta o niebezpieczeństwie związanym z prowadzeniem pojazdów mechanicznych i obsługą maszyn będących w ruchu.

Nifuroksazyd (nifuroxazide)
chemotherapeuticum

Działanie:
Pochodna nitrofuranu o działaniu przeciwbakteryjnym. Mechanizm działania nifuroksazydu polega na hamowaniu aktywności bakteryjnych dehydrogenaz i enzymów uczestniczących w syntezie białka. Lek wykazuje aktywność wobec większości drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych wywołujących zakażenia jelitowe; nie działa na bakterie rodzaju Providencia, Proteus, Pseudomonas ani na bakterie tworzące prawidłową florę jelitową. Nie występuje zjawisko powstawania oporności na nifuroksazyd (w tym również oporności krzyżowej z innymi lekami przeciwbakteryjnymi). Ponieważ nifuroksazyd jest praktycznie nierozpuszczalny, działa wyłącznie w świetle przewodu pokarmowego i jest pozbawiony działania ogólnego.Wskazania
Leczenie ostrych i przewlekłych biegunek wywołanych zakażeniem bakteryjnym, w tym również biegunek u niemowląt.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na nifuroksazyd, inne pochodne 5-nitrofuranu lub którykolwiek składnik preparatu. Nie stosować u wcześniaków i noworodków, które nie ukończyły 1. mż. Nie należy stosować jako jedynego leku w biegunkach połączonych z zakażeniem ogólnym ze względu na niewchłanianie się preparatu z przewodu pokarmowego. Lek stosować z zachowaniem ścisłej diety z wykluczeniem soków, surowych warzyw i owoców, pikantnych i ciężkostrawnych potraw.Interakcje
Ze względu na silne działanie adsorpcyjne nifuroksazydu nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami. Podczas stosowania nifuroksazydu nie należy spożywać alkoholu (możliwe reakcje disulfiramopodobne).Działanie niepożądane
Rzadko reakcje nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka). U pacjentów ze stwierdzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej istnieje ryzyko wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej.Ciąża i laktacja
Jak dotąd nie stwierdzono niekorzystnego działania nifuroksazydu w ciąży ani podczas karmienia piersią. Lek może być stosowany jedynie w przypadku, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.Dawkowanie
P.o. Leczenie powinno trwać nie dłużej niż 7 dni. Tabletki. Dorośli: 800 mg/d w 4 daw. podz.; dzieci po 6. rż. 600-800 mg/d w 2-4 daw. podz. Zawiesina. Dorośli 880 mg/d w 4 daw. podz. Dzieci 2.-30. mż. 220-660 mg/d w 2-3 daw. podz.; po 30. mż. 660 mg/d w 3 daw. podz.Uwagi
Podczas leczenia biegunki należy kontrolować i leczyć towarzyszące jej zaburzenia wodno-elektrolitowe.

Ondansetron (ondansetron)
antiemeticum

Działanie:
Mechanizm działania ondansetronu polega na silnym, wybiórczym blokowaniu receptorów serotoninowych 5-HT3 (5-hydroksytryptaminowych), zlokalizowanych centralnie w obszarze strefy wyzwalającej (trigger zone) na dnie IV komory oraz obwodowo w zakończeniach nerwu błędnego, w splocie śródściennym przewodu pokarmowego. Ondansetron hamuje nudności i wymioty związane z działaniem serotoniny uwalnianej w jelicie cienkim przez leki cytostatyczne i radioterapię, a także blokując ośrodkowe receptory 5-HT3. Nie wpływa na stężenie prolaktyny w osoczu. Nie wywiera działania uspokajającego. Po podaniu p.o. wchłania się biernie i całkowicie z przewodu pokarmowego i podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. tmax po podaniu p.o. wynosi 1,5 h, po podaniu p.r. - ok. 6 h. Dostępność biologiczna leku po podaniu p.o. jest nieznacznie większa po posiłku. Zmniejszenie stężenia ondansetronu po podaniu p.r. przebiega wolniej niż po podaniu p.o. Dostępność biologiczna po podaniu w postaci czopków wynosi 60%. Lek w 70-76% wiąże się z białkami osocza. Metabolizowany jest w wątrobie przez hydroksylację, a następnie ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym i siarczanami. Średni t1/2 wynosi ok. 4 h, a u osób w podeszłym wieku może ulec wydłużeniu do 5 h. U osób z ciężką niewydolnością wątroby t1/2 wynosi 15-32 h, a dostępność biologiczna - 100%.Wskazania
W postaci roztworu do wstrzykiwań, tabl. powlekanych, liofilizatu doustnego i syropu ondansetron zaleca się w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym chemio- i radioterapią nowotworów i ich hamowaniu, a także w zapobieganiu nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego. W postaci czopków w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym chemio- i radioterapią i ich hamowaniu.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Ondansetron w postaci liofilizatu doustnego zawiera aspartam; zachować ostrożność u chorych na fenyloketonurię. Należy zachować ostrożność u chorych, u których stwierdzono nadwrażliwość na innych antagonistów receptorów 5-HT3. Ondansetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, dlatego należy zachować ostrożność u chorych z objawami podostrej niedrożności jelit. Stosować ostrożnie w przypadku zaburzeń rytmu serca lub przewodzenia oraz u osób przyjmujących leki przeciwarytmiczne, β-adrenolityki lub ze znacznymi zaburzeniami elektrolitowymi. Ondansetron może

zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT, co może prowadzić do poważnych i prowadzących do zgonu zaburzeń rytmu serca, w tym typu torsade de pointes; dane pochodzące z badania klinicznego wskazują, że ryzyko takiego działania niepożądanego jest związane z podawniem i.v. jednorazowej dawki 32 mg. Lek należy ostrożnie stosować u pacjentów z grup ryzyka (m.in. z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, z predyspozycją do podwyższonego poziomu magnezu i potasu we krwi oraz przyjmujących leki, mogące dodatkowo wydłużać odstęp QT). Preparatów zawierających laktozę nie stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.Interakcje
Działanie przeciwwymiotne ondansetronu można zwiększyć, podając przed rozpoczęciem leczenia i.v. 20 mg deksametazonu (w postaci fosforanu sodu). Nie wykazuje interakcji farmakokinetycznych z alkoholem, temazepamem, furosemidem, tramadolem, alfentanylem, propofolem, tiopentalem. Nie wpływa na skuteczność przeciwnowotworową cytostatyków stosowanych w chemioterapii. Nie wykazuje interakcji z innymi lekami przeciwwymiotnymi. Ze względu na to, że ondansetron metabolizowany jest przez enzymy wątrobowe CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, inhibitory lub leki indukujące ten układ enzymatyczny mogą powodować zmianę t1/2, jednak zahamowanie jednego z izoenzymów jest zwykle kompensowane przez pozostałe i zwykle nie skutkuje istotnymi klinicznie zmianami w klirensie ondansetonu, a zmiana dawki nie jest konieczna. U osób leczonych silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna) klirens ondansetronu podanego p.o. się zwiększa, a stężenie w osoczu uległo zmniejszeniu. Istnieją doniesienia, że ondansetron może zmniejszać przeciwbólowe działanie tramadolu.Działanie niepożądane
Bóle głowy, zaparcia, uderzenia ciepła do głowy lub nadbrzusza, czkawka, skórne lub uogólnione reakcje alergiczne, przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz. Rzadko przemijające zaburzenia widzenia i zawroty głowy po szybkim podaniu i.v., objawy ze strony układu pozapiramidowego, takie jak napadowe przymusowe patrzenie w górę i/lub objawy dystoniczne, drgawki. Wyjątkowo zaburzenia rytmu serca, bóle w klatce piersiowej z obniżeniem odcinka ST lub bez obniżenia odcinka ST, niedociśnienie tętnicze i bradykardia. Sporadycznie mogą wystąpić miejscowe reakcje wokół miejsca wstrzyknięcia (osutka, pokrzywka, świąd), czasami szerzące się wzdłuż żyły, do której podany był lek. Rzadko opisywano miejscowe podrażnienie - pieczenie okolicy okołoodbytniczej po podaniu czopka. Ondansetron przedłuża czas pasażu jelitowego i dlatego może powodować zaparcia u niektórych pacjentów. W przypadku przedawkowania obserwowano zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcia, niedociśnienie tętnicze i epizody naczynioruchowe zależne od czynności nerwu błędnego z przejściowym blokiem przedsionkowo-komorowym II stopnia. Brak specyficznego antidotum w razie przedawkowania leku. Należy przerwać podawanie leku i rozpocząć leczenie wspomagające i objawowe. Nie zaleca się stosowania alkaloidów wymiotnicy do leczenia przedawkowania ondansetronu.Ciąża i laktacja
Kategoria B. Ondansetron jest wydzielany z pokarmem kobiecym. Podczas leczenia zaleca się przerwanie karmienia piersią.Dawkowanie
Dawki większe niż 8 mg można podawać i.v. tylko po rozcieńczeniu w 50-100 ml 0,9% roztw. NaCl lub innych płynach we wlewie trwającym nie krócej niż 15 min. Wymioty spowodowane chemio- lub radioterapią: dawka, droga i schemat podania są uzależnione od rodzaju terapii i przewidywanej siły wymiotnego działania leków (emetogenności). Dawka dobowa wynosi 8-32 mg. Dorośli. W chemioterapii o średnim potencjale emetogennym i radioterapii lek można podać p.o., i.m., i.v. lub p.r. P.o. podaje się 8 mg 1-2 h przed rozpoczęciem chemioterapii oraz powtarza dawkę po 12 h. I.v. lub i.m. podaje się 8 mg bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii w powolnym wstrzyknięciu, a następnie po 12 h powtarza się dawkę p.o. P.r. podaje się w dawce 16 mg 1-2 h przed leczeniem. Po upływie 24 h w celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom opóźnionym podaje się p.o. 8 mg co 12 h lub p.r. 16 mg co 24 h przez 5 dni. W chemioterapii o dużym potencjale emetogennym lek można podać i.m., i.v. lub p.r. I.v. lub i.m. ondansetron wykazywał skuteczność w następujących schematach dawkowania w czasie pierwszych 24 h po chemioterapii: 1. pojedyncza dawka 8 mg podana w powolnym wstrzyknięciu i.v. lub i.m. bezpośrednio przed chemioterapią; 2. dawka 8 mg podana w powolnym wstrzyknięciu i.v. lub i.m., bezpośrednio przed chemioterapią, a następnie 2-krotnie powtórzona w odstępach 2-4 h i.v. lub i.m. lub jako następujący po pierwszej dawce stały wlew i.v. z szybkością 1 mg/h przez 24 h; 3. pojedyncza dawka 32 mg rozcieńczona w 50-100 ml 0,9% roztw. NaCl lub innych płynach i podana we wlewie trwającym nie krócej niż 15 min, bezpośrednio przed chemioterapią. P.r. podaje się w dawce 16 mg 1-2 h przed leczeniem. Działanie leku można zwiększyć, podając jednocześnie 20 mg deksametazonu i.v. Po upływie 24 h w celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom opóźnionym podaje się p.o. 8 mg co 12 h lub p.r. 16 mg co 24 h przez 5 dni. Dzieci. I.v. w pojedynczej dawce 5 mg/m2 pc., bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie p.o. w dawce 4 mg podanej po 12 h. Leczenie ondansetronem w dawce 4 mg 2 ×/d należy kontynuować p.o. do 5 dni. Brak danych na temat stosowania ondansetronu w postaci czopków. W nudnościach i wymiotach okresu pooperacyjnego. Dorośli. W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego, ondansetron można stosować zarówno i.v., i.m., jak i p.o.

Można podawać w pojedynczej dawce 4 mg i.m. lub w powolnym wstrzyknięciu i.v. bezpośrednio przed wprowadzeniem do znieczulenia. Zalecana dawka p.o. wynosi 16 mg 1 h przed znieczuleniem. W okresie pooperacyjnym do leczenia nudności i wymiotów zaleca się podawanie 4 mg i.m. lub w powolnym wstrzyknięciu i.v. Dzieci po 2. rż. W celu zapobiegania pooperacyjnym nudnościom i wymiotom u dzieci, ondansetron należy stosować i.v. w dawce 0,1 mg/kg mc. do dawki maks. 4 mg, w powolnym wstrzyknięciu i.v. przed znieczuleniem, w momencie lub po wprowadzeniu do znieczulenia. W okresie pooperacyjnym, do leczenia nudności i wymiotów, ondansetron należy podawać w powolnym wstrzyknięciu i.v. w dawce 0,1 mg/kg mc. maks. do 4 mg. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku w zapobieganiu pooperacyjnym nudnościom i wymiotom i ich leczeniu u dzieci przed 2. rż. Maks. dawka dobowa u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby wynosi 8 mg.Uwagi
Nie wykazano, że lek upośledza sprawność psychomotoryczną badanych.

Antazolina (antazoline)
antihistaminicum

Działanie:
Lek przeciwhistaminowy I generacji, pochodna etylenodiaminy. Blokuje konkurencyjnie receptor H1. Wykazuje również działanie cholinolityczne, miejscowo znieczulające, przeciwarytmiczne chinydynopodobne i zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych. Dobrze się wchłania po podaniu p.o. Dobrze przenika do OUN. Po podaniu i.v. działanie przeciwarytmiczne rozpoczyna się prawie natychmiast, natomiast działanie przeciwalergiczne z opóźnieniem. Metabolizowana w wątrobie, wydalanie głównie przez nerki.Wskazania
I.v. Napadowe zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego włącznie z tachyarytmią w migotaniu przedsionków, niereagujące na standardowe leczenie. Leczenie wspomagające w ostrych stanach alergicznych w skojarzeniu z epinefryną. Miejscowo w postaci preparatów złożonych w leczeniu objawów alergii; patrz również: opisy preparatów.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, jaskra. Stosować ostrożnie u osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, utrwalonymi zaburzeniami rytmu serca, nadczynnością tarczycy, rozrostem gruczołu krokowego. Unikać stosowania u osób z padaczką w wywiadzie, leczonych inhibitorami MAO lub lekami o działaniu cholinolitycznym. Stosowanie równolegle z lekami hamującymi OUN lub alkoholem może powodować niebezpieczne działania niepożądane. Nie stosować u dzieci do 12. rż. Krople do oczu nie stosować w przypadku przewlekłego zapalenia spojówek; można je stosować krótko w przypadku zaostrzenia choroby przewlekłej. W trakcie stosowania antazoliny nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać precyzyjnych urządzeń ani spożywać alkoholu.Interakcje
Potęguje depresyjne działanie na OUN leków nasennych i uspokajających oraz alkoholu. Inhibitory MAO, barbiturany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, aminy katecholowe i alkohol nasilają działanie i toksyczność antazoliny. Antazolina osłabia działanie fenytoiny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i steroidów.Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka), podwyższenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, osłabienie, senność, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, niepokój. Rzadko niedokrwistość hemolityczna, hemoglobinuria, ostra niewydolność nerek związana z zaburzeniami immunologicznymi po zastosowaniu antazoliny, otępienie, zaburzenia koordynacji, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia widzenia, trudności w oddawaniu moczu. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić zaburzenia świadomości, depresja oddechowa, śpiączka, obniżenie temperatury ciała (u dzieci), drżenia i drgawki. Leczenie objawowe. Po podaniu złożonych kropli do oczu zawierających antazolinę mogą wystąpić: pieczenie, świąd, zaburzenia widzenia, przekrwienie spojówki, ból oka; rzadko także działania ogólne; długotrwałe lub zbyt częste podawanie preparatu u małych dzieci może prowadzić do zahamowania OUN, hipotermii i śpiączki oraz długotrwałego rozszerzenia źrenicy.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Lek przenika przez łożysko. Ze względu na brak odpowiednich badań lek można stosować u kobiet w ciąży jedynie wówczas, gdy korzyść z leczenia przewyższa zagrożenie dla płodu. Brak danych na temat przenikania antazoliny do pokarmu kobiecego oraz jej ewentualnej szkodliwości w okresie karmienia piersią; w przypadku konieczności leczenia należy przerwać karmienie piersią.Dawkowanie
Odczyny alergiczne. I.m. Dorośli 200-300 mg/d; dzieci po 12. rż. doraźnie 50-100 mg. W napadzie migotania przedsionków i częstoskurczu nadkomorowym 100-300 mg i.v. w ciągu 3-10 min, ściśle kontrolując ciśnienie tętnicze i EKG. Większe dawki należy stosować na OIOM. Dawkowanie preparatów stosowanych miejscowo - patrz: opisy preparatów.Uwagi

Antazolina może upośledzać sprawność psychofizyczną, podczas jej stosowania nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych. W przypadku stosowania kropli do oczu osoby noszące soczewki kontaktowe powinny zdejmować je w trakcie zakraplania leku i zakładać ponownie co najmniej 15 min później.

Pantoprazol (pantoprazole)
antiulcerosum

Działanie:
Lek wybiórczo blokujący pompę protonową (ATP-azę K+/H+) komórek okładzinowych żołądka poprzez kowalencyjne połączenie z cysteiną jednej z podjednostek enzymu. Powoduje w ten sposób silne i długotrwałe zmniejszenie wydzielania kwasu żołądkowego. Nie zaburza dobowego rytmu wydzielania kwasu żołądkowego. Pantoprazol wchłania się całkowicie po podaniu p.o., bezwzględna dostępność biologiczna wynosi ok. 77%. Posiłek nie wpływa na AUC, cmax i dostępność biologiczną leku, może jedynie opóźnić wystąpienie działania. Maks. działanie po podaniu p.o. występuje po 2-3 h. W ok. 98% łączy się z białkami osocza; tmax wynosi 2,5 h, t1/2 wynosi 60 min. Metabolizowany w wątrobie; 80% ulega eliminacji z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów; pozostała część jest wydalana z żółcią. Pantoprazol nie kumuluje się w organizmie. Po 2-tygodniowym leczeniu za pomocą pantoprazolu dochodzi do wygojenia 89% owrzodzeń dwunastnicy, a po jednomiesięcznym leczeniu - niemal 100% owrzodzeń dwunastnicy i 87% owrzodzeń żołądka (po 2 mies. leczenia możliwe jest uzyskanie wygojenia 97% wrzodów żołądka).Wskazania
Leczenie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, także w przebiegu zakażenia Helicobacter pylori, choroby refluksowej przełyku oraz zapobieganie jej nawrotom, leczenie zespołu Zollingera i Ellisona. Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym stosowaniem NLPZ u osób z grup zwiększonego ryzyka wymagających długotrwałego stosowania tych leków.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na pantoprazol lub którykolwiek składnik preparatu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć nowotworowy charakter owrzodzenia. Pantoprazolu nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji H. pylori u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek ze względu na brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności. Nie stosować równolegle z atazanawirem. Pantoprazolu nie zaleca się w leczeniu łagodnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak dyspepsja na tle nerwowym. Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego może się wiązać z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego, np. bakteriami Salmonella i Campylobacter. Długotrwale stosowany pantoprazol może zmniejszać wchłanianie wit. B12. Długotrwałe stosowanie (ponad rok) może prowadzić do hipomagnezemii. Należy kontrolować stężenie magnezu w surowicy przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia, a potem okresowo, zwłaszcza u pacjentów, którzy jednocześnie stosują glikozydy naparstnicy, diuretyki lub inne leki mogące powodować zmniejszenie stężenia magnezu. Z powodu braku badań nie zaleca się stosowania u dzieci. Podczas leczenia (zwłaszcza długotrwałego) należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych i w razie jej zwiększenia przerwać podawanie leku.Interakcje
Może wpływać na dostępność biologiczną leków, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego (np. ketokonazol). Podczas równoległego stosowania z lekami przeciwkrzepliwymi, pochodnymi kumaryny (warfaryna, fenprokumon) zalecane jest oznaczanie INR na początku leczenia, po zakończeniu oraz w razie nieregularnego stosowania pantoprazolu. Podczas równoległego stosowania omeprazolu oraz atazanawiru i rytonawiru wartości AUC, cmax, cmin atazanawiru zmniejszały się o ok. 75%. Brak interakcji z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, klarytromycyną, amoksycyliną, metronidazolem. Nie stwierdzono dotychczas interakcji pantoprazolu z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P-450.Działanie niepożądane
Niezbyt często: zaburzenia snu, nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności w jamie brzusznej, suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfort w nadbrzuszu, bóle i zawroty głowy, reakcje alergiczne (świąd, osutka), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie. Rzadko: nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny), hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol), zmiany masy ciała, depresja, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, zwiększenie stężenia bilirubiny, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, bóle stawów, bóle mięśni, ginekomastia, podwyższenie temperatury ciała, obrzęki obwodowe. Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość, dezorientacja. Z nieznaną częstością: hiponatremia, omamy, splątanie, ciężkie uszkodzenie komórek wątroby prowadzące do żółtaczki z niewydolnością wątroby lub bez niej, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (zwiększenie aktywności aminotransferaz i GGTP, zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększona temperatura ciała) ustępujące po zakończeniu leczenia.Ciąża i laktacja

Brak danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania w ciąży i w okresie karmienia piersią. Lek można stosować w ciąży i okresie karmienia jedynie wówczas, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu i dziecka.Dawkowanie
P.o., zwykle 1 ×/d rano; tabletki połyka się w całości, popijając wodą. Dawki >80 mg/d należy przyjmować w daw. podz. I.v. w ciągu 2-15 min, nie dłużej niż przez 7 dni, wyłącznie w przypadku, gdy nie można zastosować pantoprazolu p.o. Choroba wrzodowa dwunastnicy: zwykle 40 mg/d (wyjątkowo do 80 mg/d) przez 2-4 tyg. Choroba wrzodowa żołądka: zwykle 40 mg/d (wyjątkowo do 80 mg/d) przez 4-8 tyg. W eradykacji H. pylori 40 mg/d przez 1-2 tyg. w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi; w razie potrzeby leczenie można powtórzyć. Refluksowe zapalenie przełyku: 40 mg/d (wyjątkowo do 80 mg/d) przez 4-8 tyg., w łagodnej postaci refluksowego zapalenia przełyku 20 mg/d przez 2-8 tyg. Zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku: 20 mg/d, w razie nawrotu 40 mg/d, a po jego ustąpieniu ponownie 20 mg/d. Zespół Zollingera i Ellisona: dawkę i czas trwania leczenia ustala się indywidualnie, tak aby wydzielanie kwasu żołądkowego nie przekraczało 10 mmol/h. Dawka początkowa 80 mg/d, następnie dawkę można dostosować do wydzielania żołądkowego, okresowo może zachodzić potrzeba stosowania dawek >160 mg/d. Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym stosowaniem niewybiórczych NLPZ 20 mg 1 ×/d. U chorych z niewydolnością nerek oraz w podeszłym wieku nie należy stosować dawki >40 mg/d. Wyjątkiem jest leczenie skojarzone w eradykacji H. pylori, gdy pacjenci powinni stosować dawkę 40 mg 2 ×/d przez 1 tydz. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby podaje się 20 mg 1 ×/d lub 40 mg co 2. dzień.Uwagi
Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć nowotwór złośliwy żołądka, ponieważ leczenie przeciwwrzodowe może powodować złagodzenie jego objawów, opóźniając tym samym rozpoznanie i leczenie.

Fosforany (phosphates)
electrolytum, mineralisans

Działanie:
Fosforany biorą udział w utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej, w metabolizmie węglowodanów, białek i tłuszczów, w procesach magazynowania i przekazywania energii, w zachowaniu homeostazy tkanki kostnej. Są podstawowym anionem wewnątrzkomórkowym. Ogólna zawartość fosforu w ustroju dorosłego człowieka wynosi ok. 900 g; z tego ok. 80% znajduje się w kościach, głównie pod postacią hydroksyapatytu; pozostała część jako fosforany organiczne, fosfolipidy, kwasy nukleinowe, kwas adenozynotrifosforowy (ATP) wchodzi w skład komórek. Fosforany nieorganiczne znajdują się we krwi. W przewodzie pokarmowym wchłania się ok. 65% spożytych fosforanów. Ich wchłanianie odbywa się głównie w górnej części jelita cienkiego w wyniku transportu aktywnego. Wchłanianie fosforanów wzmaga się pod wpływem działania hormonu wzrostu, parathormonu i wit. C. Stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy wynosi 0,9-1,6 mmol/l. Ok. 43% występuje w postaci zjonizowanej, 45% tworzy niedysocjujące kompleksy, a 12% jest związane z białkami. Między stężeniem fosforanów i wapnia zachodzi zależność odwrotnie proporcjonalna. Ok. 80% przesączonych w kłębuszkach fosforanów ulega wchłanianiu zwrotnemu. Fosforany zwiększają kwasowość moczu. Hipertoniczne roztwory fosforanów sodowych do wlewów doodbytniczych wywierają działanie osmotyczne w świetle jelita, zapobiegają wchłanianiu wody, powodują zmiękczenie mas kałowych, zwiększenie ich objętości i pobudzają odruch defekacji. Działanie występuje zazwyczaj 2-5 min po podaniu.Wskazania
Zapobiegawcze i lecznicze podawanie fosforanów w preparatach i płynach elektrolitowych w stanach hipofosfatemii (np. całkowite odżywianie pozajelitowe, przewlekły alkoholizm, długotrwałe stosowanie soli glinu), osteomalacja, krzywica, hiperkalciuria, zapobieganie kamicy wapniowej. W postaci fosforanu wapnia w profilaktyce i leczeniu osteoporozy. Jako leki wspomagające w czasie stosowania niektórych leków przeciwbakteryjnych w zakażeniach układu moczowego. Doodbytniczo w zaparciu, podczas przygotowania do zabiegów diagnostycznych jelita grubego, w zaburzeniach defekacji w okresie przed- i pooperacyjnym, w położnictwie przed porodem i po nim.Przeciwwskazania
Ciężka niewydolność nerek, kamica fosforanowa amonowo-magnezowa. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami serca (zwłaszcza leczonych glikozydami naparstnicy), nadciśnieniem tętniczym, chorobą Addisona, ciężką niewydolnością wątroby, stanami ostrego odwodnienia, hipernatremią (fosforan sodowy) i hiperkaliemią (fosforan potasowy), niedrożnością mechaniczną jelit, bólami brzucha o nieznanej etiologii.Interakcje
Związki glinu, wapnia, magnezu zmniejszają wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego, jednoczesne stosowanie fosforanu potasowego z lekami zawierającymi potas lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas może powodować hiperkaliemię; stosowanie fosforanu sodu równolegle z mineralokortykosteroidami lub lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (np. diazoksyd, hydralazyna, guanetydyna) może prowadzić do hipernatremii.Działanie niepożądane

Po podaniu i.v. tężyczka hipokalcemiczna, niedociśnienie, ostra niewydolność nerek, obrzęk; po podaniu dużych dawek hiperfosfatemia (bóle i zawroty głowy, osłabienie mięśni, drgawki, obrzęki) i hipokalcemia. Po podaniu p.o. zaburzenia żołądkowo-jelitowe (bóle brzucha, nudności, wymioty, wolne stolce, wzdęcia); może wystąpić również ostra niewydolność nerek. Po podaniu p.o. fosforanu sodu stwierdzano w pojedynczych przypadkach nefropatię. Po podaniu p.r. niekiedy bóle brzucha.Ciąża i laktacja
Należy zachować ostrożność w ciąży i okresie karmienia piersią.Dawkowanie
Indywidualne w zależności od wskazań i stanu pacjenta. W hipofosfatemii, osteomalacji, krzywicy p.o. do 100 mmol/d w kilku dawkach; wyjątkowo i.v. 9 mmol jednozasadowego fosforanu potasowego w 12-godz. wlewie kroplowym; wlewki doodbytnicze diwodorofosforanu i wodorofosforanu sodowego: dorośli 120-150 ml, dzieci w zależności od masy ciała: do 14 kg mc. 30 ml, 15-27 kg mc. 60 ml, 28-40 kg mc. 90 ml.Uwagi
W trakcie podawania i.v. należy kontrolować stężenie elektrolitów we krwi i czynność nerek.

Tietylperazyna (thiethylperazine)
antiemeticum, antivertiginosum, neurolepticum

Działanie:
Pochodna fenotiazyny o działaniu i właściwościach farmakologicznych zbliżonych do chlorpromazyny. Wykazuje działanie przeciwwymiotne, zmniejsza nasilenie nudności, działa przeciwczkawkowo, a poprzez wpływ na ośrodki koordynacyjne w układzie siateczkowym zmniejsza nasilenie zaburzeń równowagi. Działanie jest związane z hamowaniem ośrodka wymiotnego w mózgu i strefy wyzwalającej wymioty w rdzeniu przedłużonym oraz ze zmniejszeniem wrażliwości nerwów przywspółczulnych i czuciowych. Działa też adrenolitycznie. Dobrze się wchłania po podaniu p.o., tmax po podaniu wynosi 3-4 h. Metabolizm zachodzi w wątrobie. t1/2 - 12 h. Wydalana głównie z moczem, przede wszystkim w postaci metabolitów.Wskazania
Objawowe leczenie nudności i wymiotów różnego pochodzenia. Zaburzenia błędnikowe, choroba Ménière'a, zawroty głowy związane z zaburzeniami krążenia mózgowego lub wstrząsem mózgu. Choroba lokomocyjna.Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub pochodne fenotiazyny, stany przedśpiączkowe i śpiączka, padaczka, choroba Parkinsona, depresja, jaskra, niewydolność wątroby i/lub nerek, retencja moczu, zwłaszcza w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, niewydolność serca. Tietylperazyny nie należy stosować u dzieci do 15. rż. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych w podeszłym wieku. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u chorych z objawami upośledzenia czynności szpiku kostnego. W przypadku przyjmowania leku w dużych dawkach lub przez dłuższy czas należy okresowo kontrolować morfologię krwi obwodowej i parametry czynności wątroby. Należy unikać stosowania tietyloperazyny i innych leków o możliwym działaniu hepatotoksycznym u dzieci i młodzieży, u których występujące objawy mogą sugerować zespół Reyea.Interakcje
Tietylperazyna może nasilać działanie leków działających depresyjnie na OUN, takich jak barbiturany, pochodne benzodiazepiny, opioidy, neuroleptyki, etanol, leki przeciwhistaminowe, leki nasenne lub uspokajające. Nasila działanie leków obniżających ciśnienie. Pochodne fenotiazyny mogą nasilać działanie atropiny.Działanie niepożądane
Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nadmierna senność, zwiększenie częstotliwości rytmu serca, obniżenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka. Oszołomienie, bóle i zawroty głowy. Ponadto, zwłaszcza u osób młodych, mogą wystąpić objawy pozapiramidowe w postaci trudności w połykaniu i mówieniu, skurczów mięśniowych, drżenia, dyskinez, akatyzji. U osób w podeszłym wieku mogą występować późne dyskinezy. Zaburzenia akomodacji, rozszerzenie drobnych naczyń skórnych, obrzęki kończyn i twarzy, agranulocytoza. Niedociśnienie ortostatyczne, głównie po podaniu i.v. Przedawkowanie prowadzi do splątania, senności lub pobudzenia z dystoniami, znacznego zwiększenia częstotliwości rytmu serca i obniżenia ciśnienia tętniczego, hipertermii, drgawek, a w końcu wstrząsu, niewydolności oddechowej i śpiączki. W wypadku wystąpienia objawów zatrucia należy podać leki przeciw chorobie Parkinsona i leki działające ośrodkowo cholinolitycznie. W przypadku leczenia niedociśnienia wywołanego przez tietylperazynę należy unikać podawania epinefryny.Ciąża i laktacja
Kategoria C. Nie stosować w ciąży. Lek przenika do pokarmu kobiecego; nie stosować w okresie karmienia piersią.Dawkowanie
P.o., p.r, i.v., i.m., s.c. Zwykle 6,5 mg 1-3 ×/d. W zapobieganiu wymiotom pooperacyjnym 6,5-19,5 mg 30 min przed zakończeniem operacji. Niewydolność nerek lub wątroby wymaga zmniejszenia dawki.Uwagi
Tietylperazyna może wydłużać czas reakcji i zmniejszać sprawność psychofizyczną, dlatego podczas jej stosowania nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać precyzyjnych urządzeń. Podczas leczenia nie należy spożywać alkoholu.

Acenokumarol (acenocoumarol)
anticoagulans

Działanie:
Syntetyczna pochodna hydroksykumaryny, antagonista wit. K. Pochodne kumaryny hamują γ-karboksylację cząsteczek kwasu glutaminowego prekursorów czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX, X) i powodują powstanie ich nieaktywnych akarboksylowych postaci (PIVKA). Doustne leki przeciwzakrzepowe nie rozpuszczają uformowanego zakrzepu, celem leczenia jest natomiast zapobieganie jego narastaniu oraz powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. W zależności od dawki początkowej acenokumarol powoduje przedłużenie czasu protrombinowego (PT/INR) w ciągu 36-72 h. Po odstawieniu leku czas tromboplastynowy osiąga prawidłowe wartości po kilku dniach. Acenokumarol - racemiczna mieszanina enancjomerów R(+) i S(-) - szybko wchłania się po podaniu *p.o.*, a co najmniej 60% podanej dawki przenika do krążenia ogólnego. W 98,7% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Aktywna jest jedynie postać niezwiązana. Przenika przez barierę łożyskową, w niewielkim stopniu do pokarmu kobiecego. Acenokumarol jest metabolizowany w wątrobie, głównie z udziałem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P-450, metabolity u ludzi nie są aktywne. $t_{1/2}$ wynosi 8-11 h. Wydalany w 60% z moczem, w 29% z kałem. Efekt działania pojawia się 24-48 h po podaniu, działanie maks. występuje po 36-48 h, a działanie leku utrzymuje się przez 48-96 h po podaniu. Odpowiedź na terapię acenokumarolem może być różna ze względu na zmienność genetyczną izoenzymu CYP2C9, obserwowaną u 14% populacji.
Wskazania
Profilaktyka oraz leczenie tętniczych i żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub pochodne kumaryny, stany, w których zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku przeważa nad spodziewanymi korzyściami z leczenia (m.in. skaza krwotoczna, dyskrazja, niedawny zabieg chirurgiczny w obrębie OUN, oka lub rozległy zabieg chirurgiczny albo przed takimi zabiegami, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, krwotoki z przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego lub oddechowego, ostre zapalenie osierdzia i wysięk osierdziowy, zapalenie wsierdzia wywołane przez czynniki zakaźne, ciężkie nadciśnienie tętnicze, ciężka niewydolność nerek lub wątroby, krwawienia śródczaszkowe, zwiększona fibrynoliza, np. po zabiegach chirurgicznych w obrębie płuc, gruczołu krokowego, macicy), ciąża. Nie stosować u osób, z którymi jest ograniczona możliwość kontaktu (pozbawieni opieki pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z chorobą alkoholową lub zaburzeniami psychicznymi). Należy poinformować chorego o możliwości wystąpienia krwawień oraz pouczyć o nieprzyjmowaniu innych leków bez konsultacji z lekarzem prowadzącym. Ostrożnie u osób, u których występują stany mogące zmniejszać wiązanie acenokumarolu z białkami (m.in. nowotwory, stany zapalne, choroby nerek, tyreotoksykoza, zakażenia) oraz, ze względu na możliwość upośledzenia procesu powstawania czynników krzepnięcia i zaburzeń czynności płytek krwi, u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego mogą nasilać lub zmniejszać efekt działania acenokumarolu. Zaleca się szczególną ostrożność podczas ustalania schematu dawkowania leku u osób z ciężką niewydolnością serca, ponieważ zastój krwi w wątrobie może zmniejszać uczynnianie czynników krzepnięcia w procesie γ-karboksylacji; natomiast w przypadku ustąpienia przekrwienia wątroby, niezbędne może być zwiększenie dawek acenokumarolu. Ostrożnie u osób z niedoborem białka C lub S oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie z zaawansowaną miażdżycą, dawki produktu powinny być mniejsze, a kontrola laboratoryjna bardzo ścisła. U osób otrzymujących acenokumarol wykonanie wstrzyknięć może spowodować wystąpienie krwiaków; nie zaleca się podawania leków *i.m.* Należy prowadzić szczególną kontrolę w przypadkach, gdy jest konieczne skrócenie czasu protrombinowego, z powodu przeprowadzania zabiegów diagnostycznych lub leczniczych (np. angiografii, nakłucia lędźwiowego, małego zabiegu chirurgicznego, ekstrakcji zęba, itp.). Chorzy przyjmujący acenokumarol powinni spożywać względnie stałe ilości pokarmów zawierających witaminę K_1 i unikać ich spożywania w nadmiernej ilości. Ze względu na zawartość laktozy, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Interakcje
Pochodne kumaryny mogą wchodzić w interakcje z wieloma lekami. Mechanizm powstawania tych interakcji obejmuje zaburzenia wchłaniania, działanie hamujące lub indukujące układ enzymów (głównie CYP2C9) i zmniejszenie dostępności witaminy K_1, niezbędnej w procesie γ-karboksylacji składników kompleksu protrombiny. Niektóre leki mogą działać synergistycznie w kilku różnych mechanizmach. Każdy rodzaj leczenia

może być związany z ryzykiem wystąpienia interakcji, chociaż nie wszystkie interakcje będą istotne. W razie wprowadzania nowego leku podczas stosowania acenokumarolu lub odstawiania leku stosowanego równolegle z acenokumarolem, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częste przeprowadzanie badań laboratoryjnych krzepnięcia krwi (np. 2 ×/tydz.). Allopurynol, steroidy anaboliczne, androgeny, leki przeciwarytmiczne (np. amiodaron, chinidyna), antybiotyki (np. erytromycyna, klarytromycyna, tetracykliny, neomycyna, chloramfenikol, amoksycylina, cefalosporyny II i III generacji), chinolony (np. cyprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna), fibraty (np. kwas klofibrowy, fenofibrat, gemfibrozyl), disulfiram, kwas etakrynowy, glukagon, antagoniści receptora H_2 (np. cymetydyna), pochodne imidazolu (np. metronidazol, a także miejscowo stosowany mikonazol), sulfonamidy, włącznie z kotrimoksazolem (sulfametoksazol i trimetoprim), pochodne sulfonylomocznika (np. tolbutamid, chlorpropamid, glibenklamid), hormony tarczycy, sulfinpirazon, statyny (np. simwastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna), tamoksyfen, 5-fluorouracyl i jego pochodne, kwas etakrynowy, paracetamol, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. cytalopram, sertralina, fluoksetyna, paroksetyna), tramadol mogą nasilać działanie acenokumarolu. Heparyna, leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kwas salicylowy i jego pochodne (np. kwas acetylosalicylowy, kwas p-aminosalicylowy, diflunisal), fenylobutazon lub inne pochodne pirazolonu (sulfinpirazon) i inne NLPZ oraz duże dawki metyloprednizolonu w postaci do wstrzykiwań wpływają na hemostazę i mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu, zwiększając ryzyko krwotoku. Nie zaleca się stosowania acenokumarolu równolegle z wymienionymi lekami; w razie konieczności stosowania w skojarzeniu należy częściej oceniać parametry krzepnięcia. Kortykosteroidy mogą nasilać lub osłabiać działanie przeciwzakrzepowe pochodnych kumaryny. Inhibitory izoenzymu CYP2C9 mogą nasilać działanie acenokumarolu. Aminoglutetimid, leki przeciwnowotworowe (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna), barbiturany, karbamazepina, cholestyramina, gryzeofulwina, doustne środki antykoncepcyjne, węgiel aktywowany, leki zobojętniające sok żołądkowy, tiazydowe leki moczopędne i ryfampicyna mogą osłabiać działanie acenokumarolu. Produkty roślinne, zawierające wyciąg z dziurawca zwyczajnego mogą osłabiać działanie warfaryny i fenprokumonu; interakcji takiej nie można wykluczyć również w przypadku acenokumarolu. Substancje indukujące izoenzymy CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 mogą zmniejszać działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu. Zmniejszenie lub zwiększenie działania przeciwzakrzepowego może wystąpić podczas równoległego stosowania z inhibitorami proteazy (np. indynawirem, sakwinawirem). Acenokumarol może zwiększać stężenie hydantoiny w surowicy i nasilać działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonylomocznika. Podczas leczenia nie należy spożywać soku żurawinowego (nasilenie działania przeciwzakrzepowego) i ograniczyć spożycie alkoholu. Chorzy przyjmujący acenokumarol powinni spożywać względnie stałe ilości pokarmów zawierających witaminę K_1 i unikać ich spożywania w nadmiernej ilości; pokarmy bogate w witaminę K_1 (np. warzywa kapustne, sałata, szpinak, cykoria, brzoskwinie) osłabiają działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu.

Działanie niepożądane

Często: krwotok z różnych narządów, którego wystąpienie jest zależne od dawki produktu, wieku pacjenta i rodzaju zasadniczej choroby (ale nie od czasu leczenia); najpoważniejszym powikłaniem leczenia przeciwzakrzepowego są krwawienia o różnym stopniu nasilenia, jak: niewyjaśnione krwawienia z nosa lub krwawienie z dziąseł, niewyjaśnionego pochodzenia siniaki; obfite krwawienie lub sączenie po skaleczeniu lub z rany; obfite krwawienie miesiączkowe; nieoczekiwane krwawienie z dróg moczowopłciowych; krew w moczu; krwiste lub czarne, smoliste stolce; kaszel z odpluwaniem krwistej plwociny lub krwiste wymioty; krwawienie do skóry, do mózgu, krwawienie do oczu. Rzadko: reakcje alergiczne, utrata apetytu, nudności, wymioty, łysienie. Bardzo rzadko: zapalenie naczyń, uszkodzenie wątroby, krwotoczna martwica skóry. Pojedyncze duże dawki rzadko powodują objawy przedawkowania. Przedawkowanie pojawia się najczęściej w wyniku przewlekłego stosowania dawek większych niż terapeutyczne. Najczęstszym objawem przedawkowania są krwawienia do skóry, krwiomocz, krwiaki, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwawienia z macicy, z nosa, dziąseł, krwawienia do stawów. Badania laboratoryjne wykazują krańcowo niskie wartości wskaźnika protrombinowego Quicka (lub wysokie wartości INR), znaczne przedłużenie czasu rekalcyfikacji lub czasu tromboplastynowego (kaolinowo-kefalinowego), zaburzoną γ-karboksylację czynników II, VII, IX i X. Nie zaleca się stosowania syropu z ipekakuany (wymiotnicy), płukania żołądka w połączeniu z zastosowaniem węgla aktywowanego i cholestyraminy. U osób nieleczonych uprzednio lekami przeciwzakrzepowymi bez zaburzeń świadomości, śpiączki, drgawek i objawów krwawienia, którzy zgłosili się w ciągu 1 h od przyjęcia leku, można wywołać wymioty i wykonać płukanie żołądka za pomocą sondy o dużej średnicy, a następnie podać węgiel aktywowany. Cholestyramina może przyspieszać eliminację leku. Antidotum: fitomenadion (w ciągu 3-5 h może znieść hamujący wpływ acenokumarolu na wątrobową hydroksylację czynników krzepnięcia). W przypadku nagłego ciężkiego krwotoku należy przetoczyć świeżą, pełna krew lub rekombinowany czynnik VIIa z wit. K_1. W umiarkowanych krwotokach podać *p.o.* 2-5 mg wit. K_1; w przypadku istotnego zmniejszenia krzepnięcia -

powoli *i.v.* 5-10 mg. W przypadku klinicznie nieistotnego krwotoku (np. krótkotrwałe krwawienie z nosa, małe krwiaki) często wystarczające jest okresowe zmniejszenie dawki leku.
Ciąża i laktacja
Kategoria X. Nie stosować w ciąży. Wykazuje działanie teratogenne. Kobiety mogące zajść w ciążę podczas leczenia powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Przenika do pokarmu kobiecego w niewielkich ilościach. W razie konieczności można stosować w okresie karmienia piersią; według niektórych źródeł należy wówczas podawać dziecku wit. K_1.
Dawkowanie
P.o. Ze względu na zmienny, często trudny do przewidzenia efekt działania acenokumarolu jego dawkowanie ustala się indywidualnie dla każdego chorego; wrażliwość na działanie leku może się zmieniać również w trakcie leczenia. Lek należy przyjmować 1 ×/d, o tej samej porze. Pełne działanie przeciwzakrzepowe uzyskuje się po 3-5 dniach leczenia. Jeśli czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia jest w normie, u osób z prawidłową masą ciała zaleca się schemat dawkowania bez dawki nasycającej: w 1. dniu: 2-4 mg/d. Leczenie można rozpocząć od dawki nasycającej - zwykle 6 mg/d w 1. dniu i 4 mg/d w 2. dniu.Od 3. dnia w zależności od czasu protrombinowego (wartości INR): 1-8 mg/d. Jeśli czas protrombinowy nie jest prawidłowy, leczenie należy rozpoczynać ostrożnie. Pacjenci w podeszłym wieku, z chorobami wątroby lub ciężką niewydolnością serca i przekrwieniem wątroby oraz pacjenci niedożywieni mogą wymagać stosowania mniejszych dawek. Przed rozpoczęciem leczenia oraz do czasu ustabilizowania się parametrów układu krzepnięcia w optymalnym zakresie terapeutycznym należy codziennie oznaczać czas protrombinowy PT/INR. Później odstępy pomiędzy kolejnymi badaniami można wydłużać, zależnie od wyników kolejnych pomiarów PT/INR. Zaleca się, aby próbki krwi do badań laboratoryjnych były pobierane zawsze o tej samej porze. W leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zaleca się włączanie leczenia doustnego antagonistami wit. K równocześnie z heparynami lub fondaparynuksem; leczenie heparynami lub fondaparynuksem należy kontynuować przynajmniej przez 5 dni, do czasu uzyskania INR >=2 przez 2 kolejne dni. Dawka podtrzymująca jest różna u poszczególnych pacjentów i musi być ustalana indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań PT/INR. Odpowiednie ustalenie indywidualnej dawki podtrzymującej jest możliwe do osiągnięcia tylko poprzez staranne monitorowanie wartości PT/INR, prowadzone w regularnych odstępach czasu - przynajmniej raz w miesiącu, tak aby dawkowanie acenokumarolu pozostawało w zakresie terapeutycznym. Podczas leczenia acenokumarolem INR powinien zwykle wynosić 2,0-3,5, w niektórych przypadkach do 4,5, np. profilaktyka i leczenie zakrzepicy żylnej (włączając zatory płucne), migotanie przedsionków, stan po zawale serca (ze zwiększonym ryzykiem powstania zakrzepu), biologiczne zastawki serca zalecane INR wynosi 2,0-3,0; sztuczne zastawki serca - 2,0-3,5. Nagłe odstawienie acenokumarolu może być w rzadkich przypadkach przyczyną zagrażających życiu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jeżeli lek nie zostanie przyjęty o zwykłej porze, należy go przyjąć jak najszybciej; jeśli do przyjęcia kolejnej dawki zostało niewiele czasu, nie należy przyjmować opuszczonej dawki, tylko następną o zwykłej porze.
Uwagi
Acenokumarol nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych. Osoby przewlekle przyjmujące acenokumarol powinny nosić przy sobie kartę identyfikacyjną z informacją na ten temat, m.in. na wypadek urazu.

Alteplaza (alteplase)
enzyma, fibrinolyticum

Działanie:
Glikoproteina otrzymywana w wyniku rekombinacji genetycznej w komórkach jajowych chomika chińskiego, odpowiednik wydzielanego przez śródbłonek tkankowego aktywatora plazminogenu (*tissue plasminogen activator* - t-PA). Uaktywnia się po połączeniu z fibryną, powodując przekształcenie plazminogenu w plazminę. $t_{1/2\alpha}$ wynosi 4-5 min, $t_{1/2\beta}$ - ok. 40 min. 20 min po podaniu stężenie alteplazy w osoczu jest <10% wartości początkowej, dlatego w razie znacznego zmniejszenia stężenia fibrynogenu czy wystąpienia krwawienia wystarczy przerwać podawanie alteplazy. Pod wpływem leczenia alteplazą może dojść do przedłużenia czasu trombinowego i zwiększenia stężenia produktów degradacji fibrynogenu (FDP) w osoczu.
Wskazania
Leczenie trombolityczne świeżego zawału serca; u osób, u których leczenie może być rozpoczęte do 6 h po wystąpieniu objawów, stosuje się 90-minutowy (przyspieszony) schemat dawkowania; u osób, u których leczenie może być rozpoczęte 6-12 h po wystąpieniu objawów, stosuje się 3-godzinny schemat dawkowania.

Leczenie trombolityczne masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną; rozpoznanie masywnej zatorowości płucnej, jeśli tylko to możliwe, powinno być potwierdzone obiektywnymi metodami, takimi jak angiografia płucna, lub metodami nieinwazyjnymi, takimi jak scyntygrafia płucna. Leczenie trombolityczne w ostrym udarze niedokrwiennym; leczenie musi być rozpoczęte w ciągu pierwszych 4,5 h po wystąpieniu objawów udaru, po uprzednim wykluczeniu krwawienia śródczaszkowego za pomocą odpowiednich technik obrazowania; wcześniejsze podanie zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej reakcji na leczenie.

Przeciwwskazania

Nie stosować w stanach, w których występuje duże ryzyko krwawienia (m.in. stwierdzona skaza krwotoczna, leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, istniejące bądź świeżo przebyte ciężkie lub niebezpieczne krwawienia, krwawienie śródczaszkowe w wywiadzie bądź podejrzenie wystąpienia krwawienia śródczaszkowego, podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego lub stan po krwawieniu podpajęczynówkowym z powodu tętniaka, uszkodzenie OUN w wywiadzie [np. nowotwór, tętniak, operacja wewnątrz czaszki lub w obrębie kręgosłupa], retinopatia krwotoczna, np. w cukrzycy [wystąpienie zaburzeń widzenia może wskazywać na retinopatię krwotoczną], przebyty w ciągu ostatnich 10 dni zewnętrzny urazowy masaż serca, poród, świeże wkłucia do trudno dostępnych i trudnych do uciśnięcia naczyń [żył podobojczykowych lub szyjnych], ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, bakteryjne zapalenie wsierdzia, zapalenie osierdzia, ostre zapalenie trzustki, udokumentowana choroba wrzodowa żołądka lub jelit w ciągu ostatnich 3 mies. poprzedzających leczenie, żylaki przełyku, tętniak rozwarstwiający aorty, nieprawidłowości rozwoju tętnic i/lub żył, nowotwory ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, ciężkie choroby wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość wątroby, nadciśnienie wrotne [żylaki przełyku], czynne zapalenie wątroby, ciężkie urazy lub duże zabiegi chirurgiczne przebyte w ciągu ostatnich 3 mies.). W zawale serca i zatorowości płucnej nie stosować w przypadku udaru krwotocznego lub udaru o nieznanej etiologii w wywiadzie oraz udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 mies., z wyjątkiem ostrego udaru niedokrwiennego w ciągu ostatnich 4,5 h. W udarze niedokrwiennym nie stosować w przypadku wystąpienia objawów udaru wcześniej niż 4,5 h przed rozpoczęciem podawania alteplazy lub kiedy czas wystąpienia objawów nie jest znany, szybkiego zmniejszenia się lub niewielkiego nasilenia objawów neurologicznych tuż przed rozpoczęciem wlewu, ciężkiego udaru ocenianego klinicznie (np. >25 pkt w skali NIHSS) i/lub za pomocą odpowiednich technik obrazowania, drgawek w początkowej fazie udaru, krwawienia śródczaszkowego stwierdzonego za pomocą tomografii komputerowej, objawów sugerujących krwawienie podpajęczynówkowe, nawet jeśli obraz z tomografu komputerowego jest prawidłowy, podawania heparyny w okresie 48 h poprzedzających początek udaru z przedłużonym APTT, udaru w wywiadzie ze współistniejącą cukrzycą, udaru przebytego w ciągu ostatnich 3 mies., liczby płytek krwi <100 000/µl, ciśnienia skurczowego >185 mm Hg lub rozkurczowego >110 mm Hg albo konieczności stosowania agresywnego leczenia (wlewy dożylne) w celu obniżenia ciśnienia do tych wartości, stężenie glukozy we krwi <50 mg/dl lub >400 mg/dl. Nie stosować w leczeniu udaru niedokrwiennego u osób do 18. rż., u osób po 80. rż. rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Leczenie trombolityczne należy odpowiednio monitorować. U osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko krwawienia śródczaszkowego. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u dzieci jest ograniczone. Należy rozważyć korzyści i ryzyko w przypadku mniejszych świeżo przebytych urazów (biopsje, wkłucia do dużych naczyń, wstrzyknięcia *i.m.*, resuscytacyjny masaż serca) oraz niewymienionych powyżej stanów zwiększonego ryzyka krwawienia. Do podawania alteplazy nie stosować sztywnych cewników. W zawale serca i masywnej zatorowości płucnej nie należy stosować dawek >100 mg, ponieważ zwiększa to ryzyko krwawienia; doświadczenie z powtórnym podawaniem alteplazy jest ograniczone; rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u osób z ciśnieniem tętniczym >160 mmHg; wskutek rozpuszczania skrzepliny w naczyniach wieńcowych mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca; jednoczesne stosowanie antagonistów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień; stosowanie leków trombolitycznych może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepów z zatorami u pacjentów ze skrzepliną w lewej części serca. U osób z ostrym udarem niedokrwiennym występuje większe ryzyko krwawienia niż u osób leczonych alteplazą z innych wskazań; u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym może wystąpić większe ryzyko krwawienia do mózgu, szczególnie w przypadku opóźnienia leczenia alteplazą; w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia do mózgu nie należy przekraczać dawki 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg); u chorych z ostrym udarem niedokrwiennym nie należy rozpoczynać leczenia później niż w ciągu 4,5 h po wystąpieniu objawów; wskazane może być u nich monitorowanie ciśnienia tętniczego podczas podawania leku i do 24 h po zakończeniu wlewu, leczenie nadciśnienia lekami podawanymi *i.v.*, gdy ciśnienie skurczowe wynosi >180 mm Hg lub rozkurczowe wynosi >105 mm Hg; korzyść z leczenia jest mniejsza u osób po przebytym udarze lub z niewyrównaną cukrzycą; w przypadku udaru o niewielkim nasileniu ryzyko może przewyższać korzyści

wynikające z leczenia; ryzyko jest zwiększone u osób z rozległym obszarem martwicy niedokrwiennej. Reperfuzja obszaru niedokrwiennego może spowodować obrzęk mózgu w strefie dotkniętej martwicą.
Interakcje
Pochodne kumaryny, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwagregacyjne, heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe i inne leki hamujące krzepnięcie, podawane wcześniej, równolegle z alteplazą lub do 24 h od zakończenia podawania alteplazy, mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE może zwiększać ryzyko reakcji anafilaktoidalnych.
Działanie niepożądane
Najczęstszym działaniem niepożądanym są krwawienia (powierzchowne lub wewnętrzne) prowadzące do zmniejszenia hematokrytu i stężenia hemoglobiny. Z wyjątkiem krwotoków śródczaszkowych jako działań niepożądanych w leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego oraz zaburzeń rytmu serca związanych z reperfuzją jako działań niepożądanych w leczeniu trombolitycznym zawału serca, profil działań niepożądanych we wszystkich wskazaniach wydaje się być zbliżony. Bardzo często: krwawienia z uszkodzonych naczyń krwionośnych (np. krwiaki), krwawienia z miejsc po wkłuciach lub cewnikowaniu, nawracające niedokrwienie, bóle dławicowe, niedociśnienie tętnicze, niewydolność serca, obrzęk płuc, zaburzenia rytmu seca związane z reperfuzją; obniżone ciśnienie krwi. Często: krwawienia śródczaszkowe (np. krwawienia do mózgu, krwiaki mózgu, wstrząs krwotoczny, ukrwotocznienie udaru, krwiaki śródczaszkowe, krwawienia podpajęczynówkowe) w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwiennego; w leczeniu udaru niedokrwiennego głównym działaniem niepożądanym jest objawowe krwawienie do mózgu (do 10% pacjentów); krwawienia do dróg oddechowych (np. krwawienia do gardła, z nosa, krwioplucie), krwawienia do przewodu pokarmowego (np. krwawienie do żołądka, krwawienie z wrzodów trawiennych, krwawienie do odbytnicy, krwawe wymioty, krew w kale, krwawienia do jamy ustnej, krwawienia z dziąseł), wybroczyny, krwawienia do dróg moczowo-płciowych (np. kwiomocz); zatrzymanie krążenia, wstrząs kardiogenny, ponowny zawał serca; nudności, wymioty; podwyższona temperatura ciała; zator. Niezbyt często: krwawienia śródczaszkowe (np. krwawienia do mózgu, krwiaki mózgu, wstrząs krwotoczny, ukrwotocznienie udaru, krwiaki śródczaszkowe, krwawienia podpajęczynówkowe) w leczeniu trombolitycznym zawału serca i masywnej zatorowości płucnej, krwiaki osierdzia, krwawienia do przestrzeni pozaotrzewnowej; reakcje nadwrażliwości lub reakcje rzekomoanafilaktyczne (np. wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia krwi, wsrząs); zwrotna fala mitralna, zatorowość, w tym zatorowośc płucna, zatory w innych narządach, ubytek przegrody międzykomorowej. Rzadko: krwawienia z narządów miąższowych (np. krwawienia w obrębie płuc lub wątroby); zator tłuszczowy. Bardzo rzadko: krwawienia do oka, ciężkie reakcje anafilaktyczne, incydenty związane z układem nerwowym (np. napady padaczkowe, drgawki, afazja, majaczenie, ostry zespół mózgowy, pobudzenie, splątanie, depresja, psychoza), często występujące z incydentami naczyniowo-mózgowymi. Jeśli wystąpi zagrażające życiu krwawienie, zwłaszcza krwawienie do mózgu, leczenie trombolityczne należy przerwać. Zwykle z powodu krótkiego okresu półtrwania alteplazy i jej małego wpływu na układ krzepnięcia uzupełnianie czynników krzepnięcia nie jest konieczne. U większości pacjentów z krwawieniem postępowanie polega na przerwaniu leczenia trombolitycznego i przeciwzakrzepowego, wypełnieniu łożyska naczyniowego i uciśnięciu krwawiącego naczynia. Można rozważyć podanie protaminy, jeśli w ciągu 4 h po wystąpieniu krwawienia podawano heparynę. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie konwencjonalnymi metodami wskazane jest przetoczenie preparatów krwi, w przypadku nieskuteczności takiego postępowania należy rozważyć podanie leków przeciwfibrynolitycznych.
Ciąża i laktacja
Kategoria C. Doświadczenie dotyczące stosowania w ciąży i okresie karmienia piersią jest ograniczone. W razie zagrożenia życia należy rozważyć korzyści i ryzyko.
Dawkowanie
Podawanie leku należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów. Świeży zawał serca. U pacjentów, u których można rozpocząć leczenie do 6 h po wystąpieniu objawów, należy stosować 90-minutowy (przyspieszony) schemat dawkowania: 15 mg w szybkim wstrzyknięciu (bolus) *i.v.*, następnie 50 mg we wlewie *i.v.* w ciągu 30 min, następnie 35 mg we wlewie *i.v.* w ciągu 1 h; u osób <65 kg mc. należy zmodyfikować dawkowanie: 15 mg w szybkim wstrzyknięciu (bolus) *i.v.*, następnie 0,75 mg/kg mc. we wlewie *i.v.* w ciągu 30 min, następnie 0,5 mg/kg mc. we wlewie *i.v.* w ciągu 1 h do dawki maks. 100 mg. U pacjentów, u których można wdrożyć leczenie w ciągu 6-12 h od momentu wystąpienia objawów, należy stosować 3-godzinny schemat dawkowania: 10 mg w szybkim wstrzyknięciu *i.v.* (bolus), następnie 50 mg we wlewie *i.v.* w ciągu 1 h, następnie po 10 mg co 30 min we wlewie *i.v.* w ciągu następnych 3 h do dawki maks. 100 mg; u osób <65 kg mc. dawka maks. wynosi 1,5 mg/kg mc. Dawka maks. 100 mg. Możliwie najszybciej po wystąpieniu objawów należy podać kwas acetylosalicylowy 160-300 mg/d i stosować go przez kilka miesięcy po wystąpieniu zawału w dawce 75-100 mg/d, o ile nie ma przeciwwskazań. Heparynę należy podawać

równocześnie we wlewie *i.v.* co najmniej przez 24 h, a w schemacie przyspieszonego dawkowania przynajmniej przez 48 h. Przed rozpoczęciem leczenia alteplazą zaleca się szybkie wstrzyknięcie *i.v.* (bolus) 5000 j.m. heparyny, następnie podawanie heparyny we wlewie *i.v.* w dawce 1000 j.m./h. Masywna zatorowość płucna. Całkowitą dawkę 100 mg należy podać w ciągu 2 h. Najczęściej stosuje się następujący schemat: 10 mg w szybkim wstrzyknięciu *i.v.* (bolus) w ciągu 1-2 min, następnie 90 mg we wlewie *i.v.* w ciągu następnych 2 h. U pacjentów <65 kg mc. dawka maks. wynosi 1,5 mg/kg mc. Jeżeli APTT nie przekracza dwukrotnie górnej granicy normy, po zakończeniu stosowania alteplazy należy rozpocząć leczenie heparyną lub je wznowić. Ostry udar niedokrwienny. 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg) we wlewie *i.v.* w ciągu 1 h, przy czym 10% całkowitej dawki należy podać na początku w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Leczenie należy rozpocząć w ciągu 4,5 h po wystąpieniu objawów udaru niedokrwiennego. Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania powyższego schematu w skojarzeniu z równoczesnym podawaniem heparyny i kwasu acetylosalicylowego w ciągu 1. doby po wystąpieniu objawów udaru niedokrwiennego; należy unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego lub podawania heparyny dożylnie w ciągu pierwszych 24 h po zastosowaniu alteplazy. Jeżeli konieczne jest leczenie heparyną z innych wskazań (np. zapobieganie zakrzepicy żył głębokich), dawka podanej podskórnie heparyny nie powinna przekraczać 10 000 j.m./d.
Uwagi
1 mg alteplazy odpowiada aktywności 580 000 j.m. Do roztworu z alteplazą lub wenflonu, przez który jest ona podawana, nie należy podawać innych leków. Alteplazę stosuje się wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach dysponujących możliwością bieżącej kontroli parametrów fibrynolizy. Dopuszcza się przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych po zakończeniu leczenia alteplazą, pod warunkiem właściwego stężenia fibrynogenu i czasu trombinowego.

Klopidogrel (clopidogrel)
anticoagulans

Działanie:
Pochodna tienopirydyny, inhibitor agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP. W nieodwracalny sposób modyfikuje strukturę płytkowego receptora ADP (prawdopodobnie poprzez wytworzenie mostka disiarczkowego między reaktywną grupą tiolową czynnego metabolitu klopidogrelu a resztą cysteinową receptora dla ADP), bezpośrednio i wybiórczo hamując wiązanie się ADP z receptorem i hamując wywoływaną przez ADP aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa. Hamuje również agregację płytek indukowaną przez innych agonistów, blokując wzmożenie aktywacji płytek przez uwolniony ADP. Od pierwszego dnia stosowania klopidogrelu następuje znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek; zjawisko to narasta stopniowo i osiąga stan równowagi między 3. a 7. dniem stosowania leku. W stanie równowagi czynność płytek jest zahamowana w 40-60%. Agregacja płytek i czas krwawienia w ciągu 5 dni po odstawieniu leku powracają stopniowo do wartości wyjściowych. Po podaniu *p.o.* klopidogrel szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, a spożywane jednocześnie posiłki nie mają istotnego wpływu na dostępność biologiczną leku. Klopidogrel jest ekstensywnie metabolizowany w wątrobie, a jego główny nieaktywny metabolit jest pochodną kwasu karboksylowego (stanowi ok. 85% związku występującego w osoczu). Czynny metabolit, związek tiolowy odpowiedzialny za działanie farmakologiczne leku, powstaje przez utlenienie klopidogrelu do 2-oksy-klopidogrelu i następnie jego hydrolizę. Etap utlenienia jest regulowany przede wszystkim przez izoenzymy 2B6 i 3A4 cytochromu P-450, w mniejszym stopniu również przez izoenzymy 1A1, 1A2 i 2C19. Związek ten nie jest wykrywany w osoczu. Klopidogrel i główny (nieaktywny) metabolit występujący we krwi wiążą się odwracalnie z białkami osocza (odpowiednio w 98% i 94%). Lek wydalany jest w ok. 50% z moczem i w 46% z kałem. $t_{1/2}$ głównego, nieaktywnego metabolitu wynosi 8 h. U chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 5-15 ml/min) stężenie głównego metabolitu występującego we krwi jest mniejsze, podobnie jak hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek; wydłużenie czasu krwawienia jest jednak zbliżone do tego, które się obserwuje u osób zdrowych. U chorych z niewydolnością wątroby (klasy A i B wg Childa i Pugha) c_{max} się zwiększa, natomiast stężenie głównego metabolitu, wpływ klopidogrelu na indukowaną przez ADP agregację płytek i czas krwawienia nie różnią się znamiennie w porównaniu z osobami zdrowymi.
Wskazania
Profilaktyka przeciwzakrzepowa u dorosłych w objawowej miażdżycy u chorych z zawałem serca (w okresie od kilku dni po zawale do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (w okresie od 7 dni do mniej niż 6 mies.) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych oraz u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca bez załamka Q), w tym u pacjentów, którym wszczepia się stent podczas przeskórnej angioplastyki wieńcowej (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym),

oraz u osób ze świeżym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych zachowawczo i kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym). Profilaktyka powikłań zakrzepowych w miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K nie może być zastosowane, a ryzyko krwawienia jest niewielkie; lek stosuje się w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, czynne krwawienia (związane z występowaniem wrzodu trawiennego, krwawienie wewnątrzczaszkowe). W przypadku objawów klinicznych wskazujących na wystąpienie krwawienia w czasie leczenia należy niezwłocznie oznaczyć morfologię krwi obwodowej. Ze względu na brak odpowiednich danych nie zaleca się stosowania leku w ciągu 7 dni po ostrym udarze niedokrwiennym. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z upośledzeniem czynności nerek oraz u chorych z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby - u chorych tych może występować skłonność do krwawień. Należy zachować ostrożność, stosując klopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych zmian chorobowych, i u pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy, NLPZ, w tym inhibitory COX-2, heparynę, antagonistów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa. Jeśli chory ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwpłytkowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie klopidogrelem należy przerwać 7 dni przed operacją. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klopidogrelu u osób do 18. rż. Klopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza żołądkowo-jelitowych i wewnątrzgałkowych). Bardzo rzadko po leczeniu klopidogrelem donoszono o występowaniu potencjalnie śmiertelnej zakrzepowej plamicy małopłytkowej, charakteryzującej się małopłytkowością i mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną, skojarzoną albo ze zmianami neurologicznymi, albo z zaburzeniami czynności nerek lub gorączką. Pacjenci, którzy mają problemy z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować leku.

Interakcje

Nie zaleca się równoległego stosowania klopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień. Antagoniści receptora glikoproteinowego IIb/IIIa mogą zwiększać ryzyko krwawienia - zachować ostrożność u chorych obciążonych ryzykiem wystąpienia większego krwawienia (np. po urazie lub zabiegu chirurgicznym). Kwas acetylosalicylowy nie modyfikuje hamowania agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP, którego mediatorem jest klopidogrel, natomiast klopidogrel nasila wpływ kwasu acetylosalicylowego na indukowaną kolagenem agregację płytek. Jednoczesne stosowanie 500 mg kwasu acetylosalicylowego 2 ×/d w ciągu jednego dnia nie przedłuża znamiennie czasu krwawienia indukowanego przez przyjmowanie klopidogrelu. Możliwa jest jednak farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym, która może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Stosowanie klopidogrelu nie wymaga modyfikowania dawki heparyny i nie zmienia wpływu heparyny na krzepnięcie krwi, a jednoczesne podawanie heparyny nie wpływa na hamowanie agregacji płytek indukowane przez klopidogrel. Możliwa jest jednak farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem i heparyną, która może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Bezpieczeństwo równoległego stosowania klopidogrelu, leków trombolitycznych i heparyn oceniano u osób ze świeżym zawałem serca; częstość występowania krwawień była podobna jak u osób otrzymujących leki trombolityczne i heparyny z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu klinicznym jednoczesne podawanie klopidogrelu i naproksenu zwiększało utratę utajonej krwi z przewodu pokarmowego. Nie wiadomo, czy stosowanie innych NLPZ zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Nie stwierdza się interakcji farmakodynamicznych klopidogrelu z nifedypiną i atenololem. Na aktywność klopidogrelu nie wpływa stosowanie fenobarbitalu, cymetydyny ani estrogenów. Klopidogrel nie wpływa na farmakokinetykę digoksyny i teofiliny. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie wpływają na wchłanianie klopidogrelu. Metabolit klopidogrelu może hamować aktywność izoenzymu CYP2C9, co może prowadzić do zwiększenia stężenia w surowicy fenytoiny, tolbutamidu i NLPZ; dane kliniczne wskazują jednak, że klopidogrel można bezpiecznie stosować w skojarzeniu z fenytoiną lub tolbutamidem. Równoległe stosowanie leków hamujących aktywność izoenzymu CYP2C19 może zmniejszać stężenie aktywnych metabolitów klopidogrelu i ograniczać jego kliniczną skuteczność; nie zaleca się równoległego stosowania tych leków. Należy unikać równoległego podawania inhibitorów pompy protonowej, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Brak jest danych wskazujących na to, czy inne leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego, takie jak antagoniści receptora H_2 lub leki zobojętniające kwas żołądkowy, wpływają na działanie klopidogrelu. Nie przeprowadzono badań interakcji z klopidogrelem takich leków, jak diuretyki, β-adrenolityki, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, leki zmniejszające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia

wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina, leki przeciwpadaczkowe, antagoniści receptora glikoproteinowego IIb/IIIa, jednak pacjenci włączani do badań klinicznych stosowali te leki równolegle z klopidogrelem bez klinicznie znaczących interakcji.
Działanie niepożądane
Często: krwiak, krwawienie z nosa, krwotok żołądkowo-jelitowy, biegunka, bóle brzucha, niestrawność, siniak, krwawienie w miejscu wkłucia. Niezbyt często: małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia, krwawienie wewnątrzczaszkowe (w tym zakończone zgonem), bóle i zawroty głowy, parestezje, krwawienia do oka, wrzód żołądka lub dwunastnicy, zapalenie żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, wysypka, świąd, plamica, kwiomocz, wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii lub płytek krwi. Rzadko: neutropenia (w tym ciężka), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, krwotok pozaotrzewnowy. Bardzo rzadko: zakrzepowa plamica małopłytkowa, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość, choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, omamy, stan splątania, zaburzenia smaku, ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie, krwawienie z dróg oddechowych, skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, krwotok żołądkowo-jelitowy i pozaotrzewnowy z zejściem śmiertelnym, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, pęcherzowe zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski, krwawienia mięśniowo-szkieletowe, zapalenie i ból stawów, ból mięśni, kłębuszkowe zapalenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, gorączka. W przypadku przedawkowania przedłużenie czasu krwawienia. Brak swoistego antidotum. Jeśli konieczna jest szybka korekcja przedłużonego czasu krwawienia, przetoczenie masy płytkowej może odwrócić efekty działania klopidogrelu.
Ciąża i laktacja
Kategoria B. W badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego działania na płód, brak odpowiednich badań u kobiet w ciąży. Z uwagi na brak danych nie zaleca się stosowania klopidogrelu u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy lek jest wydzielany do pokarmu kobiecego. Nie należy stosować klopidogrelu w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Dorośli (także chorzy w podeszłym wieku). *P.o.* 75 mg 1 ×/d, niezależnie od posiłków. U chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa oraz zawał serca bez załamka Q) leczenie należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg, a następnie kontynuować podawanie dawki 75 mg/d w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75-325 mg/d. Większe dawki kwasu acetylosalicylowego mogą zwiększać ryzyko krwawienia, dlatego zaleca się, aby nie przekraczały 100 mg. Nie ustalono jednoznacznie optymalnego czasu leczenia. Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej; dane z badań klinicznych wskazują na stosowanie leku do 12 mies., a maks. korzystny efekt obserwowano po 3 mies. Chorzy ze świeżym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. Leczenie należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg 1 ×/d w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U chorych po 75. rż. leczenie należy rozpocząć bez dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować co najmniej 4 tyg. U osób z migotaniem przedsionków 75 mg 1 ×/d w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75-100 mg/d.
Uwagi
Należy dokładnie obserwować chorych pod kątem występowania objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i/lub po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po operacji. Klopidogrel nie upośledza zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Żelazo (ferrum)
haemopoeticum

Działanie:
Żelazo wchodzi w skład hemoglobiny (Hb), mioglobiny, enzymów związanych z łańcuchem oddechowym. Część żelaza jest bezpośrednio wykorzystywana przez komórki układu erytroblastycznego do produkcji hemoglobiny, pozostała część gromadzi się w postaci ferrytyny i hemosyderyny w tkankach, głównie w wątrobie i śledzionie. Preparaty podawane *p.o.* wchłaniają się głównie w dwunastnicy i górnym odcinku jelita cienkiego. Prawidłowe stężenie żelaza w surowicy wynosi 50-150 µg/ml. Niedobór spotyka się w stanach zwiększonego zapotrzebowania lub w przypadku przewlekłej utajonej utraty krwi. Do stałego zmniejszenia stężenia Hb dochodzi w przypadku, gdy tkankowe zapasy żelaza są wyczerpane. Wtedy należy szybko zdiagnozować przyczynę (np. przewlekłej utraty krwi) i zastosować leczenie przyczynowe. Suplementacja żelazem może

maskować przyczynę choroby. W przypadku rozpoznania przyczyny można podawać żelazo, najlepiej w postaci *p.o.* Sole zawierające Fe^{3+} są gorzej wchłaniane z przewodu pokarmowego niż sole Fe^{2+}. Różne sole żelaza charakteryzują się różną jego zawartością (fumaran żelaza II - 33%, siarczan żelaza II - 20%, glukonian żelaza II - 12%). W przypadku nietolerancji preparatów podawanych *p.o.* lub braku poprawy należy rozważyć pozajelitowe podanie preparatu żelaza (*i.m.*).

Wskazania

Zapobieganie i leczenie niedokrwistości na tle niedoboru żelaza: po zabiegach operacyjnych, krwawieniach z przewodu pokarmowego lub narządów rodnych, u kobiet ciężarnych i karmiących lub przy obfitych menstruacjach. U dzieci bezwzględne wskazania do profilaktycznego podawania: wcześniaki, noworodki z ciąż mnogich, ze zmniejszonym stężeniem Hb w okresie noworodkowym, dzieci matek, u których w ciąży występowała niedokrwistość, dzieci, które podczas porodu utraciły krew, niemowlęta po konflikcie serologicznym. Względne wskazania: w niedostatecznej ilości w podawanej w diecie, zwłaszcza jedzących niechętnie jarzyny, owoce, mięso, ze skłonnościami do krwawień, w przypadku zwiększonego zapotrzebowania (okres szybkiego wzrostu, u dziewcząt w okresie pokwitania, obficie i nieregularnie miesiączkujących, u dzieci z wrodzonymi siniczymi wadami serca), w nawracających zakażeniach dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Wskazania do podawania pozajelitowego: w ciężkiej niedokrwistości z niedoboru żelaza, w zespołach zaburzonego wchłaniania (na tle celiakii, w nawracających lub przewlekłych biegunkach, w wadach anatomicznych jelit), stany po ostrych zespołach biegunkowych, przypadki nietolerancji preparatów podawanych *p.o.*

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Ostre stany zapalne przewodu pokarmowego, uchyłkowatość, niedrożność mechaniczna lub czynnościowa przewodu pokarmowego, wielokrotnie powtarzające się tranfuzje krwi. Ostrożnie w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz po gastrektomii. Hemochromatoza, hemosyderoza, przewlekłe choroby zakaźne, marskość wątroby, niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna, choroby rozrostowe, niedokrwistość spowodowana zatruciem ołowiem, niedokrwistość syderoachrestyczna, talasemia,I trymestr ciąży. Nie zaleca się stosowania preparatów żelaza pozajelitowo u dzieci do 4. mż. Należy monitorować osoby z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. U pacjentów z niewydolnością serca i chorobami sercowo-naczyniowymi leczenie preparatami żelaza może spowodować powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Podawanie żelaza w postaci doustnej można rozpocząć najwcześniej 5 dni po podaniu go w postaci iniekcji.

Interakcje

Podawanie kwasu askorbinowego (ok. 250 mg u dorosłych w jednej dawce) zwiększa wchłanianie żelaza podanego *p.o.*, ułatwia jego wychwyt w szpiku i wywiera bezpośredni wpływ na erytropoezę. Wchłanianie żelaza zmniejsza się w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy, neomycyny, wyciągów z trzustki, tetracyklin, trójkrzemianu magnezowego i leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających węglany, kawy, herbaty, mleka i jego przetworów. Żelazo może zmniejszać wchłanianie podawanych równocześnie tetracyklin, metylodopy, lewodopy, fluorochinolonów, penicylin i tyroksyny. Chloramfenikol może opóźniać działanie żelaza.

Działanie niepożądane

Po podaniu *p.o.* najczęściej obserwuje się zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, zaparcia lub biegunki (ich nasilenie zależy od rodzaju preparatu), ciemne zabarwienie stolca, uczucie przepełnienia żołądka, bóle żołądka, ciemne zabarwienie zębów (przejściowo podczas podawania, stosowanie obojętnych płynów lub płukanie jamy ustnej po podaniu leku zapobiega przebarwieniom), skórne reakcje alergiczne. Po podaniu *i.m.* najczęściej obserwuje się: niedociśnienie tętnicze, ból stawów, obrzęk gruczołów limfatycznych, gorączkę, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka), odczyn zapalny w miejscu podania. Ponadto rzadko: parestezje, tachykardia, kołatanie serca, skurcz oskrzeli, duszność, świąd, pokrzywka, wysypka, rumień, skurcze mięśni, bóle mięśniowe. Bardzo rzadko: reakcje alergiczne i rzekomoanafilaktyczne. Po nieprawidłowym podaniu *i.m.* stan zapalny i krwiak w miejscu wstrzyknięcia. Objawy przedawkowania: nadmierny ślinotok, nudności, bóle brzucha, wymioty, biegunka, mogą wystąpić z opóźnieniem, ponieważ żelazo uwalniane jest stopniowo. W przypadku ostrego zatrucia mogą wystąpić: zwiększona przepuszczalność naczyń, zmniejszenie objętości osocza, przyspieszone, słabo napięte tętno, zwiększenie pojemności minutowej serca, zapaść sercowo-naczyniowa. Leczenie: środki pobudzające wymioty, płukanie żołądka, mleko, w ciężkich przypadkach dializa otrzewnowa lub transfuzja wymienna. Swoista odtrutka: 100 mg deferoksamina wiąże 9,3 mg żelaza, które jest wydalane przez nerki.

Ciąża i laktacja
Kategoria C. Suplementacja żelaza w II i III trymestrze ciąży i podczas laktacji może być wskazana, ale musi być poprzedzona badaniem morfologii krwi w celu ustalenia odpowiedniej dawki; zalecane dzienne spożycie żelaza dla kobiet w ciąży i karmiących piersią wynosi 26 mg.
Dawkowanie
Wchłanianie żelaza jest największe na czczo i między posiłkami. Podczas leczenia należy zmniejszyć spożycie mleka i jego przetworów, mąki, kaszy, natomiast podawać owoce, jarzyny i mięso. Preparatów żelaza nie należy popijać mlekiem (lepiej się wchłania w środowisku kwaśnym). Dorośli: *p.o.* zwykle podaje się równoważnik 100-200 mg żelaza/d na czczo (1 ×/d lub w daw. podz. w zależności od dawki, rodzaju preparatu i jego tolerancji przez pacjenta). Dzieci: *p.o.* profilaktycznie u wcześniaków, niemowląt ze zmniejszonym stężeniem Hb w pierwszych dniach życia, u bliźniąt: *p.o.* 2 mg/kg mc./d w daw. podz.; zwykle dawka profilaktyczna wynosi 1-1,5 mg/kg mc./d, dawka lecznicza 4-6 mg/kg mc./d w 3-4 daw. podz. między posiłkami (przy złej tolerancji ze strony przewodu pokarmowego można podawać podczas posiłku lub bezpośrednio po nim, popijać sokiem). Zazwyczaj co 3-4 tyg. kontroluje się morfologię krwi obwodowej i ewentualnie stężenie żelaza w surowicy. *I.m.* całkowitą dawkę można obliczyć ze wzoru: ilość mg żelaza = (Hb n. - Hb r.) : 1000 × ilość krwi krążącej × 3,4. Hb n. - Hb należna dla wieku, Hb r. - Hb rzeczywista (z wyniku badania), ilość krwi krążącej - 80 ml/kg mc., 3,4 - zawartość żelaza w 1 g Hb. Obliczoną wartość należy powiększyć o 50% (w celu uzupełnienia rezerwy w tkankach). U niemowląt w pojedynczej dawce można podać maks. 30-50 mg. Kolejne wstrzyknięcia w odstępach co 3 dni. Wskaźnikiem skuteczności leczenia jest zwiększenie retikulocytozy.
Uwagi
Przed podaniem każdego preparatu zapoznać się dokładnie z ulotką. W przypadku stosowania żelaza *p.o.* pojawia się czarne zabarwienie kału związane z obecnością siarczków żelaza (brak tego zabarwienia wskazuje, że lek nie jest podawany albo przyjmowany nieregularnie).

Etamsylat (etamsylate, cyclonamine)
haemostaticum

Działanie:
Hemostatyczne działanie etamsylatu nie zostało do końca poznane. Przyjmuje się, że główny mechanizm działania przeciwkrwotocznego polega na wzmocnieniu i uszczelnianiu śródbłonka naczyń krwionośnych, za czym przemawia skrócenie czasu krwawienia. Zmniejsza kruchość naczyń krwionośnych, stąd jako główne wskazanie wymienia się skazy naczyniowe. Dyskusyjny jest wpływ etamsylatu na zwiększenie liczby płytek krwi. Pozostaje on bez wpływu na elementy kaskady krzepnięcia, czego dowodem jest niezmieniony po podaniu czas protrombinowy. Nie powoduje ryzyka nadmiernej krzepliwości, a zatem ryzyka powstania zakrzepów. Nie hamuje krwotoków z dużych naczyń krwionośnych, natomiast dobrze działa w przypadku krwawień powierzchniowych i hamuje powstawanie wybroczyn krwawych. Jest lekiem syntetycznym przeznaczonym do podawania *p.o.*, *i.v.*, *i.m.* Łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego i tkanki mięśniowej. t_{max} wynosi 4 h po podaniu *p.o.*, 1 h po podaniu *i.m.* W ok. 90-95% wiąże się z białkami osocza. Wydalany jest przez nerki w 75% w postaci niezmienionej. $t_{1/2}$ po podaniu *p.o.* wynosi 8 h, po podaniu *i.v.* - 2 h. Przenika przez barierę łożyska oraz do pokarmu kobiecego.
Wskazania
Zapobieganie krwawieniom naczyniowym w przypadku zabiegów chirurgicznych wymagających ostrożności lub na tkankach bogato ukrwionych: w otolaryngologii, w ginekologii i położnictwie (przed zabiegami i po nich, jak również po porodzie lub poronieniu), w urologii (w krwawieniach z układu moczowego), w stomatologii (po ekstrakcji zębów z następowym krwawieniem), w okulistyce (przed zabiegiem przeszczepienia rogówki, usuwania zaćmy, operacyjnego leczenia odwarstwienia siatkówki), w chirurgii plastycznej lub naprawczej. Leczenie krwawień naczyniowych, niezależnie od ich umiejscowienia i przyczyny. Profilaktyka krwotoków okołokomorowych u niemowląt o małej masie urodzeniowej (<1,5 kg mc.). Zaburzenia krążenia w siatkówce i naczyniówce oka.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, w postaci pozajelitowej również ostra porfiria, astma oskrzelowa. Lek jest nieskuteczny w krwawieniach spowodowanych niedoborem osoczowych czynników krzepnięcia i nie hamuje antyagregacyjnego działania kwasu acetylosalicylowego. Pozajelitowo stosować ostrożnie u osób z niestabilnym ciśnieniem tętniczym lub niedociśnieniem. Preparat do podawania pozajelitowego, ze względu na zawartość siarczynów może wywoływać ciężkie reakcje nadwrażliwości i napady astmy; w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości lek należy odstawić. Nie stosować w przypadku

patologii szyjki macicy lub mięśniaków macicy. Jeśli podczas stosowania leku w nadmiernych i/lub przedłużających się krwawieniach miesięcznych nie stwierdza się poprawy, należy szukać innych przyczyn zaburzeń. Lek jest dobrze tolerowany nawet w dużych dawkach. Nie wykazuje działania uszkadzającego na wątrobę, nerki ani na układ krwiotwórczy.
Interakcje
Nie stwierdzono niepożądanych interakcji z innymi lekami; lek może być stosowany z innymi lekami, m.in. przecizakrzepowymi. Siarczyny zawarte w preparacie do podawania pozajelitowego mogą unieczynniać tiaminę. W przypadku konieczności równoczesnego podawania etamsylatu i płynów koloidoosmotycznych (np. dekstran) zalecane jest podanie etamsylatu w pierwszej kolejności, ze względu na zmniejszające efekt terapeutyczny działanie koloidów.
Działanie niepożądane
Podanie *p.o.* Rzadko: wysypka, bóle lędźwiowo-krzyżowe; bardzo rzadko: reakcje alergiczne, ostra porfiria, ból głowy, ból żołądka, nudności. Zwykle objawy ustępują samoistnie; w przypadku utrzymywania się działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie. Podanie pozajelitowe. Rzadko: ból głowy, gorzki smak, nudności, wymioty, wysypka, bóle lędźwiowo-krzyżowe; bardzo rzadko: ostra porfiria, reakcje alergiczne; ponadto: niedociśnienie tętnicze. Nie są znane przypadki przedawkowania; w razie potrzeby stosować leczenie objawowe.
Ciąża i laktacja
Ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się stosowania w okresie ciąży. Nie stosować w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Pozajelitowo. Zapobieganie krwawieniom. *I.m.* lub *i.v.* Dorośli i młodzież. 250-500 mg 1 h przez zabiegiem chirurgicznym, następnie w razie potrzeby podczas zabiegu i po jego zakończeniu co 4-6 h. Dzieci. 1/2 dawki dla dorosłych. W stanach nagłych: 250-500 mg co 4-6 h *i.m.* lub *i.v.* Miejscowo: nasączyć kompres i przykryć miejsce krwawienia; po ekstrakcji zęba - nasączony tampon włożyć do zębodołu; równocześnie można zastosować leczenie doustne lub pozajelitowe. Profilaktyka krwotoków okołokomorowych u niemowląt o małej masie urodzeniowej. 10 mg/kg mc. *i.m.* w ciągu 2 h od urodzenia się dziecka, następnie co 6 h przez 4 dni. *P.o.* Dorośli. Zwykle 500 mg 3 ×/d przez 10-20 dni w miesiącu; po zabiegu chirurgicznym 250-500 mg co 4-6 h. Dzieci. Stosować 1/2 dawki dla dorosłych.

Kwas traneksamowy (tranexamic acid)
haemostaticum

Działanie:
Syntetyczny aminokwas o działaniu przeciwkrwotocznym. Mechanizm działania kwasu traneksamowego polega na bezpośrednim hamowaniu osoczowych aktywatorów plazminogenu i częściowym, pośrednim hamowaniu tkankowych aktywatorów plazminogenu, a tym samym blokowaniu przemiany plazminogenu w plazminę. Kwas traneksamowy jest również słabym inhibitorem plazminy. W dużych dawkach wywiera działanie hamujące aktywację układu dopełniacza. Hemostatyczne działanie jest dużo silniejsze od kwasu aminoheksanowego. Podany *p.o.* wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, t_{max} - ok. 2-3 h. Nie wiąże się z białkami osocza. Jako wolny aminokwas szybko przenika do tkanek. Ma zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, do płynu stawowego, a także przez łożysko i do pokarmu kobiecego. $t_{1/2}$ po podaniu *i.v.* - 3 h, po podaniu *p.o.* - 1 h. Wydalany jest w ciągu 12 h, w 90% w postaci niezmienionej na drodze przesączania kłębuszkowego przez nerki, zachowując swoją aktywność antyfibrynolityczną.
Wskazania
Krwawienia spowodowane pierwotną, uogólnioną fibrynolizą. Krwawienia związane ze stosowaniem leków o działaniu fibrynolitycznym. Krwawienia związane z miejscową fibrynolizą w przypadku krwawień z dróg rodnych spowodowanych zaburzeniami hormonalnymi, występujących wtórnie do urazów, zakażeń lub zmian zwyrodnieniowych macicy; krwawień z przewodu pokarmowego; krwiomoczu z dolnych dróg moczowych spowodowanego gruczolakiem gruczołu krokowego, nowotworami złośliwymi pęcherza moczowego lub gruczołu krokowego, kamicą nerkową, krwawieniami z dróg moczowych po zabiegach chirurgicznych; krwawień związanych z operacjami otolaryngologicznymi (np. wycięcie migdałków).
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zakrzepica tętnicza lub żylna w wywiadzie, wystąpienie fibrynolizy wtórnie do koagulopatii ze zużycia czynników krzepnięcia, ciężka niewydolność nerek, drgawki w wywiadzie, wstrzyknięcia dooponowe i dokomorowe lub zabiegi związane z możliwością wystąpienia obrzęku

mózgu i drgawek. W przypadku krwiomoczu pochodzenia nerkowego istnieje ryzyko mechanicznego bezmoczu spowodowanego zakrzepem w cewce moczowej. Stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (np. u kobiet przyjmujących doustnie środki antykoncepcyjne lub HTZ). W przypadku wystąpienia żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych leczenie należy przerwać.
Interakcje
Leki trombolityczne mogą neutralizować działanie kwasu traneksamowego. Kwasu traneksamowego nie należy podawać jednocześnie z urokinazą. Nasila działanie innych leków z grupy przeciwkrwotocznych. Kwasu traneksamowego podawanego *i.v.* nie należy mieszać z lekami zwiększającymi ciśnienie tętnicze (np. norepinefryna, metaraminol), penicyliną benzylową, tetracyklinami, dipirydamolem i diazepamem.
Działanie niepożądane
Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, biegunka. Rzadko zakrzepica żylna lub tętnicza, bardzo rzadko drgawki. Po szybkim wlewie *i.v.* obniżenie ciśnienia tętniczego z bólami głowy. U chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki nasila zaburzenia widzenia. Rzadko objawy uczuleniowe, najczęściej pod postacią osutki. W przypadku przedawkowania kwasu traneksamowego nie występują swoiste objawy kliniczne. Należy spowodować wymioty. Zaleca się płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego.
Ciąża i laktacja
Kategoria B. Należy unikać stosowania w ciąży. Lek przenika do pokarmu kobiecego. Nie zaleca się stosowania w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Dorośli *p.o.*, *i.v.*: 2-4 g/d w 2-3 daw. podz. Dzieci *p.o.*, *i.v.* 20 mg/kg mc./d w 2-3 daw. podz. Przed ekstrakcją zęba 25 mg/kg mc. 2 h przed zabiegiem, a następnie przez tydz. w tej samej dawce. *I.v.* lek należy podawać powoli. U osób z niewydolnością nerek dawkowanie należy zmniejszyć w zależności od stężenia kreatyniny w surowicy. Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynosi: 120-250 mmol/l - dawka 10 mg/kg mc. 2 ×/d, 250-500 mmol/l - 10 mg/kg 1 ×/d, >500 mmol/l - 10 mg/kg mc. co 48 h.
Uwagi
Lek może powodować zawroty głowy, dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

Nadroparyna (nadroparin)
anticoagulans

Działanie:
Heparyna drobnocząsteczkowa, glikozaminoglikan o m.cz. ok. 4300 D otrzymywana przez depolimeryzację heparyny. Wykazuje silne działanie hamujące aktywność czynnika Xa oraz ok. 4-krotnie słabsze działanie hamujące trombinę. Działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę. W porównaniu ze standardową heparyną, nadroparyna wykazuje większą aktywność fibrynolityczną i wywołuje mniej interakcji z płytkami krwi, a ponadto, dzięki mniejszemu wiązaniu się z komórkami śródbłonka ma dłuższy $t_{1/2}$ i dłuższą osoczową aktywność anty-Xa. Po podaniu *s.c.* wchłania się szybko, dostępność biologiczna wynosi 98%, t_{max} - 3 h, a $t_{1/2}$ po wielokrotnym podaniu podskórnym 8-10 h. Działanie przeciwzakrzepowe utrzymuje się co najmniej przez 18 h. Wydalanie następuje głównie z moczem.
Wskazania
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i chirurgii ortopedycznej. Profilaktyka zakrzepicy żylnej u osób unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku umiarkowanego lub dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie POChP, niewydolność serca, ciężkie zakażenia). Leczenie zakrzepicy żył głębokich. Niestabilna dławica piersiowa i ostra faza zawału serca bez załamka Q (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym). Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy. Heparyny drobnocząsteczkowe stosuje się również przewlekle u kobiet w ciąży, u których istnieją wskazania do przewlekłej antykoagulacji (wskazanie niezarejestrowane w Polsce).
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, małopłytkowość zależna od nadroparyny w wywiadzie, czynne krwawienie lub ryzyko wystąpienia krwawienia w związku z zaburzeniami hemostazy (z wyjątkiem zależnych od rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego niewywołanego przez heparynę), zmiany organiczne zagrażające krwawieniem (np. czynna choroba żołądka lub dwunastnicy), krwotoczny incydent naczyniowo-mózgowy, ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia, ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens

kreatyniny <30 ml/min) u osób otrzymujących dawki lecznicze z powodu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału serca bez załamka Q. U osób otrzymujących dawki lecznicze nie stosować znieczulenia regionalnego do zabiegów planowych. Nie podawać *i.m.* Podczas leczenia należy monitorować liczbę płytek krwi. Należy zaprzestać podawania nadroparyny, jeżeli podczas leczenia wystąpi małopłytkowość lub istotne zmniejszenie liczby płytek (30-50% wartości początkowej), nasili się bądź pojawi zakrzepica albo wystąpi zespół DIC. W przypadku występowania małopłytkowości wywołanej przez heparynę (standardową lub drobnocząsteczkową) w wywiadzie, należy rozważyć stosowanie nadroparyny, podczas leczenia przynajmniej raz dziennie oznaczać liczbę płytek krwi, a w razie wystąpienia małopłytkowości natychmiast przerwać stosowanie leku. W przypadku wystąpienia małopłytkowości podczas leczenia heparyną (standardową lub drobnocząsteczkową), należy rozważyć jej zastąpienie lekiem przeciwzakrzepowym z innej grupy; jeśli nie jest to możliwe i zachodzi bezwzględna konieczność podawania heparyny, należy rozważyć podawanie innej heparyny drobnocząsteczkowej, starannie monitorować stan pacjenta, oznaczać liczbę płytek krwi co najmniej raz na dobę i prowadzić leczenie możliwie jak najkrócej. Stosowanie nadroparyny u osób poddanych znieczuleniu zewnątrzoponowemu lub punkcji lędźwiowej zwiększa ryzyko wystąpienia krwiaka śródrdzeniowego; jest ono większe w przypadku stosowania stałych cewników zewnątrzoponowych, równoległego stosowania leków wpływających na hemostazę oraz w przypadku nakłucia lędźwiowego powodującego uraz lub powtarzanego wielokrotnie. W razie wykonywania nakłucia lędźwiowego, znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego należy zachować co najmniej 12 h odstępu pomiędzy podaniem nadroparyny w dawce profilaktycznej lub 24 h odstępu w przypadku dawek leczniczych, a wprowadzeniem lub usunięciem cewnika lub igły (u osób z niewydolnością nerek należy rozważyć zachowanie dłuższych odstępów czasu); nie należy podawać kolejnej dawki nadroparyny przed upływem 4 h od usunięcia cewnika; ponowne zastosowanie nadroparyny należy opóźnić do zakończenia zabiegu chirurgicznego. W przypadku podawania leków przeciwzakrzepowych w czasie stosowania znieczulenia rdzeniowo-nadtwardówkowego, konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i regularne monitorowanie pacjenta, w celu wykrycia ewentualnych podmiotowych i przedmiotowych objawów niedoborów neurologicznych (np. ból środkowej części pleców, niedobory czuciowe i ruchowe [drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych], zaburzenia czynności jelita grubego lub pęcherza moczowego). Pacjentów należy pouczyć o konieczności zgłaszania lekarzowi któregokolwiek z wyżej wymienionych objawów. Jeśli na podstawie objawów podejrzewa się występowanie krwiaka śródrdzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia, włącznie z dekompresją rdzenia kręgowego. W przypadku wystąpienia krwawienia podczas wprowadzania cewnika o rozpoczęciu lub kontynuowaniu leczenia heparyną, należy zdecydować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Zachować ostrożność podczas stosowania u osób ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (m.in. niewydolność nerek lub wątroby, ciężkie nadciśnienie tętnicze, z zaburzeniami naczyniowymi siatkówki lub naczyniówki, choroba wrzodowa lub inne stany zagrażające krwawieniem w wywiadzie, okres po operacji mózgu, rdzenia kręgowego lub oczu). Przed rozpoczęciem leczenia i podczas jego trwania należy kontrolować liczbę płytek krwi. Ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii podczas leczenia należy monitorować stężenia potasu w surowicy u osób z grup ryzyka (osoby ze zwiększonym stężeniem potasu we krwi, chorzy na cukrzycę, osoby z przewlekłą niewydolnością nerek, występującą uprzednio kwasicą metaboliczną lub przyjmujące leki, mogące zwiększać stężenie potasu we krwi np. inhibitory ACE, NLPZ).Nie zaleca się równoległego stosowania nadroparyny z NLPZ lub lekami przeciwpłytkowymi z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawień; w przypadku konieczności stosowania takiego skojarzenia, należy stosować ścisły nadzór kliniczny i laboratoryjny. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca bez załamka Q, nadroparynę podawano równolegle z kwasem acetylosalicylowym w dawce do 325 mg/d. Wystąpienie plamicy lub naciekowych albo bolesnych wykwitów rumieniowych z objawami ogólnymi lub bez nich, jako objaw poprzedzający wystąpienie martwicy skóry, jest wskazaniem do natychmiastowego odstawienia nadroparyny. Preparatu zawierającego alkohol benzylowy nie należy stosować u dzieci do 3. rż. W niektórych preparatach osłonka na igłę ampułko-strzykawki wykonana jest z lateksu i może powodować reakcje nadwrażliwości u osób uczulonych na lateks.

Interakcje

Stosowanie nadroparyny w skojarzeniu z NLPZ (w tym kwasem acetylosalicylowym w dawkach przeciwbólowych) lub tiklopidyną zwiększa ryzyko krwawienia - nie zaleca się równoległego stosowania.
W badaniach klinicznych dotyczących leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca bez załamka Q stosowano nadroparynę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce nie większej niż 325 mg/d.
Zachować ostrożność podczas stosowania u osób leczonych doustnymi antykoagulantami, kortykosteroidami lub dekstranem. W przypadku rozpoczynania leczenia doustnym lekiem przeciwzakrzepowym u pacjentów otrzymujących nadroparynę, leczenie nadroparyną należy kontynuować do momentu ustabilizowania sie docelowej wartości INR.

Działanie niepożądane
Bardzo często: krwawienia o różnej lokalizacji (w tym przypadki krwiaków rdzeniowych), częstsze u chorych z innymi czynnikami ryzyka, małe krwiaki w miejscu wstrzyknięcia; często: zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi (zwykle przemijające)reakcja w miejscu wstrzyknięcia; rzadko: małopłytkowość (w tym indukowana heparyną), trombocytoza, wysypka, pokrzywka, rumień, świąd, zwapnienie w miejscu wstrzyknięcia (częściej u osób z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej); bardzo rzadko: eozynofilia, przemijająca po przerwaniu leczenia, reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje skórne), reakcje rzekomoanafilaktyczne, przemijająca hiperkaliemia, związana z indukowanym przez heparynę hamowaniem wydzielania aldosteronu, zwłaszcza u osób z grup ryzyka, priapizm, martwica skóry, zwykle pojawiająca się w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku przedawkowania lub wystąpienia krwawienia należy oznaczyć liczbę płytek krwi i ocenić parametry układu krzepnięcia. Niewielkie krwawienia zwykle nie wymagają specyficznego leczenia i wystarczające jest zmniejszenie dawki lub opóźnienie podania kolejnej dawki.
W ciężkich przypadkach podaje się siarczan protaminy, którego 0,6 ml neutralizuje ok. 950 j.m. nadroparyny (ok. 0,1 ml preparatu o stężeniu 9500 j.m./ml i 0,05 ml preparatu o stężeniu 19 000 j.m./ml); obliczając dawkę protaminy należy uwzględnić czas, jaki upłynął od podania heparyny.
Ciąża i laktacja
Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych. Przyjmuje się, że heparyny drobnocząsteczkowe nie przenikają przez łożysko oraz do pokarmu kobiecego. Jeśli istnieją wskazania do antykoagulacji u kobiety ciężarnej i korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko, można stosować heparynę drobnocząsteczkową. Nie ma danych dotyczących przenikania nadroparyny do pokarmu kobiecego. Przyjmuje się, że heparyny drobnocząsteczkowe można stosować w okresie karmienia piersią. Szczegółowe informacje na temat wskazań, przeciwwskazań i dawkowania w ciąży, okresie okołoporodowym i podczas karmienia piersią - patrz: aktualne wytyczne dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u kobiet w ciąży.
Dawkowanie
S.c. w przednioboczną powierzchnię brzucha lub w udo, *i.v*. albo do linii tętniczej zestawu do hemodializy.
W profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej stosuje się preparaty o stężeniu 9500 j.m. anty-Xa/ml. W przypadku zabiegu chirurgicznego 0,3 ml (2850 j.m.) *s.c.* 1 ×/d co najmniej przez 7 dni; 1. dawkę podać 2-4 h przed zabiegiem; profilaktykę utrzymywać przez okres występowania ryzyka, przynajmniej do momentu uruchomienia pacjenta. W przypadku ortopedycznego zabiegu chirurgicznego początkowo stosuje się *s.c.* następujące dawki: <51 kg mc. - 0,2 ml (1900 j.m.), 51-70 kg mc. - 0,3 ml (2850 j.m.), >=70 kg - 0,4 ml (3800 j.m.), dawkę taką podaje się 12 h przed zabiegiem i 12 h po nim, a następnie do 3. doby 1 ×/d; od 4. doby po zabiegu: <51 kg mc. - 0,3 ml (2850 j.m.), 51-70 kg mc. - 0,4 ml (3800 j.m.), >70 kg mc. - 0,6 ml (5700 j.m.) 1 ×/d; lek stosuje się co najmniej przez 10 dni. U osób unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny lek stosuje się *s.c.* 1 ×/d w dawce zależnej od ryzyka i masy ciała: u osób z umiarkowanym ryzykiem - 0,3 ml (2850 j.m.); u osób z dużym ryzykiem: =<70 kg mc. - 0,4 ml (3800 j.m.), >70 kg mc. - 0,6 ml (5700 j.m.). Okres stosowania ustalać indywidualnie, w zależności od ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego.
W leczeniu zakrzepicy żył głębokich stosuje się preparaty w stężeniu 9500 j.m. any-Xa/ml lub 19 000 j.m. anty-Xa/ml. Preparaty w stężeniu 9500 j.m./ml podaje się *s.c.* co 12 h w dawce 85 j.m./kg mc. (0,1 ml/10 kg mc.). W zależności od masy ciała chorego dawki wynoszą: <50 kg mc. - 0,4 ml (3800 j.m.), 50-59 kg mc. - 0,5 ml (4750 j.m.), 60-69 kg mc. - 0,6 ml (5700 j.m.), 70-79 kg mc. - 0,7 ml (6650 j.m.), 80-89 kg mc. - 0,8 ml (7600 j.m.), >=90 kg mc. - 0,9 ml (8550 j.m.); zazwyczaj przez 10 dni. Należy rozpocząć leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi tak szybko, jak to tylko możliwe, chyba, że leki doustne są przeciwwskazane; nie należy przerywać podawania nadroparyny do momentu uzyskania odpowiednich wartości INR. Preparat o stężeniu 19 000 j.m. anty-Xa/ml stosuje się *s.c.* 1 ×/d w dawce 171 j.m./kg mc. (0,1 ml/10 kg mc.) zazwyczaj przez 10 dni. W zależności od masy ciała chorego dawki wynoszą: <50 kg - 0,4 ml (7600 j.m.); 50-59 kg - 0,5 ml (9500 j.m.); 60-69 kg - 0,6 ml (11 400 j.m.); 70-79 kg - 0,7 ml (13 300 j.m.); 80-89 kg - 0,8 ml (15 200 j.m.); 90-99 kg - 0,9 ml (17 100 j.m.); >=100 kg - 19 000 j.m. W niestabilnej dławicy piersiowej i ostrej fazie zawału serca bez załamka Q (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym) stosuje się preparaty o stężeniu 9500 j.m. anty-Xa/ml. Pierwszą dawkę podać w postaci bolusa *i.v.*, następnie *s.c.* 2 ×/d w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 325 mg/d. Dawkę ustalać w zależności od masy ciała stosując 85 j.m./kg mc. (0,1 ml/10 kg mc.): <50 kg mc. - 0,4 ml (3800 j.m.), 50-59 kg mc. - 0,5 ml (4750 j.m.), 60-69 kg mc. - 0,6 ml (5700 j.m.), 70-79 kg mc. - 0,7 ml (6650 j.m.), 80-89 kg mc. - 0,8 ml (7600 j.m.), 90-99 kg mc. - 0,9 ml (8550 j.m.), >=100 kg mc. - 1 ml (9500 j.m.). Leczenie trwa zazwyczaj 6 dni. W zapobieganiu wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy stosuje się preparaty o stężeniu 9500 j.m. anty-Xa/ml.W zależności od masy ciała: <50 kg mc. - 0,3 ml (2850 j.m.), 50-69 kg mc. - 0,4 ml (3800 j.m.), >=70 kg mc. - 0,6 ml (5700 j.m.) w jednorazowym wstrzyknięciu do linii tętniczej zestawu hemodializacyjnego na początku zabiegu; przy dializach trwających >4 h

można podać drugą - mniejszą - dawkę; u osób ze zwiększonym ryzykiem krwawienia dawkę należy zmniejszyć o połowę. U osób z klirensem kreatyniny >=50 ml/min nie ma konieczności dostosowania dawkowania, u osób z klirensem kreatyniny 30-50 ml/min należy ocenić indywidualne ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoków i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę o 25-33%; w przypadku ciężkiej niewydolności nerek nie należy stosować nadroparyny w dawkach leczniczych.
Uwagi
Nie podawać *i.m.*, gdyż może to prowadzić do powstania rozległych krwiaków. Nadroparyna stosowana w dawkach profilaktycznych i leczniczych nie wpływa na czas krzepnięcia, APTT ani na czas trombinowy. Różne procesy technologiczne wytwarzania heparyn drobnocząsteczkowych powodują, że preparaty różnych producentów charakteryzują się inną masą cząsteczkową, aktywnością przeciwzakrzepową i dawkowaniem; w związku z tym nie należy ich stosować zamiennie przez przeliczenie jednostek międzynarodowych. 1 jednostka I.C. anty-Xa = 0,38 j.m. anty-Xa.

Heparyna (heparin)
anticoagulans

Działanie:
Mieszanina kwaśnych mukopolisacharydów anionowych, sulfonowanych glikozaminoglikanów. Cząsteczki heparyny są liniowymi polimerami o różnej długości, zbudowanymi z podjednostek monosacharydowych, o średniej masie cząsteczkowej 15 000 Da (3000-30 000 Da), co odpowiada ok. 45 jednostkom cukrowym. Heparyna hamuje proces krzepnięcia krwi głównie przez aktywację antytrombiny (AT), która jest silnym inhibitorem trombiny i słabszym innych osoczowych czynników krzepnięcia (Xa, IXa, XIa, XIIa). Za wiązanie heparyny z AT odpowiedzialna jest specyficzna sekwencja pentasacharydowa, obecna tylko w ok. 1/3 cząsteczek heparyny. Ponadto heparyna uwalnia z komórek śródbłonka inhibitor drogi krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego, hamuje aktywację czynnika stabilizującego włóknik i może się wiązać z płytkami krwi, nasilając lub hamując ich agregację. W dużych stężeniach (większych niż uzyskiwane zwykle w trakcie leczenia) katalizuje działanie antytrombinowe kofaktora heparyny II. Nie wykazuje działania fibrynolitycznego, nie wchłania się po podaniu *p.o.* Podaje się ją *s.c.* i *i.v.*, stosowana jest również miejscowo. Po podaniu *i.v.* działanie heparyny pojawia się po kilkunastu sekundach, maks. działanie przeciwzakrzepowe występuje po 10 min; po podaniu *s.c.* maks. działanie przeciwzakrzepowe występuje po 2-4 h. Heparyna wiąże się z lipoproteinami o małej gęstości, globulinami i fibrynogenem. Jest metabolizowana w wątrobie oraz układzie siateczkowo-śródbłonkowym i wydalana przez nerki w postaci nieczynnej (podczas stosowania dużych dawek część dawki przenika do moczu w postaci aktywnej). $t_{1/2}$ zwiększa się wraz ze zwiększeniem zastosowanej dawki i wynosi 30-120 min. W niewydolności nerek $t_{1/2}$ nie ulega zmianie. Po podaniu miejscowym działa przeciwzakrzepowo i przeciwzapalnie; nie wpływa w istotny sposób na aktywność czynników krzepnięcia.
Wskazania
Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej i jej leczenie (z wyjątkiem aloplastyki stawu biodrowego i kolanowego, gdzie zaleca się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych), zatorowości płucnej, wybranych przypadków DIC, tętniczych powikłań zatorowo-zakrzepowych, niestabilnej dławicy piersiowej, świeżego zawału serca, u chorych poddanych operacji naczyniowej, angioplastyce tętnic wieńcowych, chorych z wszczepionymi stentami w tętnicach wieńcowych. Profilaktyka aktywacji krzepnięcia krwi podczas stosowania krążenia pozaustrojowego i dializy oraz w naczyniach laboratoryjnych. Zapobieganie nawykowym poronieniom u kobiet z przeciwciałami antyfosfolipidowymi (wskazanie niezarejestrowane w Polsce). Preparaty do stosowania miejscowego: zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, urazy tkanek miękkich, żylaki kończyn dolnych.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na heparynę. Niepoddające się kontroli krwawienie, skaza krwotoczna (z wyjątkiem wybranych przypadków DIC), immunologiczna małopłytkowość w wywiadzie, krwawienie z przewodu pokarmowego, choroby przewodu pokarmowego związane z dużym ryzykiem krwawienia, objawowe nadciśnienie wrotne, rozwarstwiający tętniak aorty, udar krwotoczny lub pourazowy krwiak śródczaszkowy (<2 mies.), operacja lub uraz głowy (<20 dni), nowotwory lite OUN, do 24 h po zabiegu operacyjnym, biopsji narządu lub nakłuciu tętnicy (do 4 dni, jeśli były trudności z hemostazą w trakcie zabiegu), do 24 h po nakłuciu lędźwiowym, ciężkie nadciśnienie tętnicze (>200/110 mm Hg), retinopatia cukrzycowa, ciężka niewydolność wątroby i/lub nerek z tendencją do krwawień, ostre zapalenie osierdzia. Należy zachować ostrożność u chorych, u których wykonano nakłucie kanału kręgowego lub umieszczono cewnik w przestrzeni zewnątrzoponowej w celu znieczulenia regionalnego. Zaleca się kontrolę liczby płytek krwi co najmniej 1 ×/tydz., rozpoczynając od 5. dnia

stosowania heparyny lub wcześniej, jeżeli chory w przeszłości leczony był heparyną. Należy zachować ostrożność u chorych w podeszłym wieku, szczególnie u kobiet. W trakcie leczenia oprócz badania parametrów krzepnięcia należy okresowo oznaczać liczbę płytek krwi, hematokryt oraz wykonywać badania na krew utajoną w kale.
Interakcje
Równoczesne stosowanie doustnych antykoagulantów, NLPZ, dekstranu, dipirydamolu, niektórych cefalosporyn (latamoksef, cefamandol, cefoperazon), aprotyniny, dihydroergotaminy, antytrombiny III nasila działanie przeciwzakrzepowe heparyny. Nitrogliceryna, glikozydy naparstnicy, tetracykliny, nikotyna i leki przeciwhistaminowe mogą osłabiać jej działanie. Penicylina, tetracyklina, erytromycyna, gentamycyna, kanamycyna, kolistyna, nowobiocyna, wankomycyna, chlordiazepoksyd, hydroksyzyna, prochlorpromazyna, wodorobursztynian hydrokortyzonu, morfina i jej pochodne, doksorubicyna, droperydol, cyprofloksacyna, mitoksantron wykazują niezgodność z heparyną.
Działanie niepożądane
Krwawienia (mogą wystąpić w obrębie wszystkich narządów, krwawienia do nadnerczy z ostrą niewydolnością nadnerczy, do ciałka żółtego w jajnikach lub krwawienia zaotrzewnowe są często trudne do rozpoznania), ból, zaczerwienienie, rzadko martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia, reakcje alergiczne, często zwiększenie aktywności AST, ALT, długotrwały, bolesny wzwód (priapizm), supresja wydzielania aldosteronu, hiperkaliemia, przejściowa utrata włosów, małopłytkowość immunologiczna zależna od heparyny (może wystąpić do kilku tyg. po zakończeniu stosowania heparyny i spowodować zespół białego zakrzepu, mogący prowadzić do zgorzeli kończyn, martwicy skóry, zawału serca, zatoru tętnicy płucnej, udaru), w przypadku długotrwałego stosowania - osteoporoza, po odstawieniu heparyny - hiperlipidemia. W przypadku przedawkowania, którego głównym objawem jest krwawienie, należy przerwać podawanie heparyny, a jeśli to konieczne, podać *i.v.* siarczan protaminy, którego 1 mg unieczynnia działanie ok. 100 j.m. heparyny. Maks. jednorazowa dawka protaminy wynosi 50 mg. Jeśli heparyna była podawana *i.v.*, to całą dawkę protaminy podaje się w trwającym co najmniej 10 min wlewie *i.v.* w dawce dostosowanej do ilości heparyny, którą należy zneutralizować. Jeśli heparyna była podawana *s.c.*, to małą część dawki protaminy podaje się *i.v.*, natomiast resztę *i.m.*
Ciąża i laktacja
Kategoria C. Heparyna nie przenika przez łożysko ani do pokarmu kobiecego. Jeśli istnieją wskazania do antykoagulacji u kobiety ciężarnej, można stosować heparynę niefrakcjonowaną. Heparynę niefrakcjonowaną można stosować w okresie karmienia piersią. Szczegółowe informacje na temat wskazań, przeciwwskazań i dawkowania w ciąży, okresie okołoporodowym i podczas karmienia piersią - patrz: aktualne wytyczne dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u kobiet w ciąży.
Dawkowanie
Profilaktycznie: 5000 j.m. co 8-12 h *s.c.* Leczniczo. Dorośli. *I.v.* dawka nasycająca 80 j.m./kg mc. (5000 j.m.) we wstrzyknięciu *i.v.* (bolus), a następnie 18 j.m./kg mc./h (32 000 j.m./d) we wlewie ciągłym *i.v.* lub głęboko *s.c.* 35 000-40 000 j.m. 1 ×/d; można również podawać 250 j.m./kg mc. co 12 h *s.c.* Dalsze dawkowanie należy dobierać indywidualnie, tak aby APTT wynosił 1,5-2,5 wartości referencyjnej. Podczas stosowania profilaktycznego nie ma konieczności kontroli parametrów krzepnięcia krwi. Dzieci. Dawka nasycająca 75 j.m./kg mc. *i.v.* w ciągu 10 min, początkowa dawka podtrzymująca: 28 j.m./kg mc./h u dzieci <1. rż. oraz 20 j.m./kg mc./h u dzieci >1. rż. Dawki należy dobierać tak, by utrzymać APTT w przedziale 60-85 s (aktywność anty-Xa 0,3-0,7 j.m./ml). U chorych w podeszłym wieku może być konieczne zmniejszenie dawki heparyny. U chorych z upośledzeniem czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. Miejscowo wg zaleceń producenta.
Uwagi
Nie stosować *i.m.* 1 mg substancji zawiera 100-130 j.m.

Mannitol (mannitol)
diureticum

Działanie:
Podstawowy diuretyk osmotyczny. Podany *i.v.* pozostaje w przestrzeni pozakomórkowej i jest szybko wydalany przez nerki. 80% mannitolu wydalane jest z moczem w ciągu 3 h po podaniu. Resorpcji zwrotnej ulega ok. 10%. Działa przez zwiększenie ciśnienia osmotycznego w płynie zewnątrzkomórkowym i przemieszczanie wody z wnętrza komórek do płynu śródmiąższowego i osocza. Zwiększa wydalanie sodu i chlorków. Ten mechanizm jest odpowiedzialny za zmniejszenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego i wewnątrz gałki ocznej (nie przenika przez barierę krew-mózg ani do gałki ocznej). Roztw. 5,07% jest izoosmotyczny z surowicą krwi.

Wskazania
I.v. Leczenie fazy oligurii w ostrej niewydolności nerek zanim stanie się nieodwracalna. Redukcja ciśnienia wewnątrzczaszkowego i leczenie obrzęku mózgu. Redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego, jeśli inne sposoby jego zmniejszania są nieskuteczne. Nasilenie wydalania toksyn przez nerki (w zatruciach), tzw. diureza wymuszona. Jako lek dodatkowy w czasie operacji chirurgicznych mogących mieć wpływ na stan wydolności nerek. W leczeniu zaparć, przygotowaniu do zabiegów diagnostycznych na jelicie grubym. Do przepłukiwania pęcherza podczas przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego stosowany w roztw. 2,5-5%.
Przeciwwskazania
Bezmocz, obrzęk płuc, czynne krwawienie wewnątrzczaszkowe, ciężkie odwodnienie, uszkodzenie nerek (w tym narastająca oliguria i azotemia), nasilająca się niewydolność serca lub zastój płucny po leczeniu mannitolem. Stosować ostrożnie u pacjentów z hiperwolemią, niewydolnością nerek, niedrożnością dróg moczowych, niewydolnością serca lub zagrożonych jej wystąpieniem. W przypadku łagodnej niewydolności nerek należy zastosować dawkę próbną. Jeśli nie będzie pozytywnej odpowiedzi, można spróbować podać dawkę testową powtórnie. W razie braku efektu należy rozważyć zastosowanie innych środków. Jeśli po wlewie mannitolu spada wydzielanie moczu, po ocenie stanu chorego przerwać leczenie mannitolem. Znaczne nagromadzenie mannitolu może spowodować nadmierne przemieszczanie się płynu zewnątrzkomórkowego, co może nasilić istniejącą albo ukrytą niewydolność serca. Osmotyczna odwracalna martwica poprzez mechanizm wakuolizacji kanalików nerkowych może prowadzić do nieodwracalnych skutków (zwłaszcza u chorych odwodnionych). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u dzieci do 12. rż.
Interakcje
Unikać podawania jednocześnie z krwią (aglutynacja krwinek). Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie krwi, należy dodać co najmniej 20 mEq sodu do 1 litra mannitolu. Dodanie sodu do 20% roztw. mannitolu może prowadzić do wytrącania się leku, dlatego ostateczny roztwór należy sprawdzić pod względem przejrzystości i wytrącania natychmiast po zmieszaniu. Do roztworu mannitolu nie dodawać KCl, innych elektrolitów ani leków.
Działanie niepożądane
Gorączka, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia, zakrzepica żylna, martwica skóry, zastój płucny, kwasica, suchość ust, zaburzenia oddawania moczu (od wielomoczu do bezmoczu), obrzęki, ból głowy, drgawki, zaburzenia widzenia, nudności, wymioty, zawroty głowy, osutka, odwodnienie, niedociśnienie, tachykardia. Stosować ostrożnie u osób uzależnionych od narkotyków - większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Objawy przedawkowania: nadmierne wydalanie sodu, potasu, chlorków i ich następstwa. Obrzęk płuc lub zatrucie wodne, jeśli wydzielanie moczu nie jest adekwatne.
Ciąża i laktacja
Kategoria C. Brak badań stwierdzających, czy lek wydzielany jest do pokarmu kobiecego.
Dawkowanie
Terapia w zatruciach - podać roztw. 5, 10, 15 lub 20%. Dawka zależy od stanu chorego, zapotrzebowania na płyny i czynności nerek. Początkowo zwykle w postaci roztw. 20%. Następnie wlew ciągły 5% roztw. leku. Należy podawać przez zestaw do przetoczenia z filtrem, wolno i ostrożnie do dużego naczynia, aby zapobiec podrażnieniu żyły. *I.v.* podawać w dawce 50-200 g/d, zwykle ok. 100 g/d. Dawka zależy od masy ciała chorego, stanu ogólnego i wielkości diurezy. Testowa dawka (u chorych ze znaczną oligurią) 0,2 g/kg mc. (ok. 75 ml 20% roztw. mannitolu w ciągu 3-5 min, by utrzymać diurezę 30-50 ml/h). Jeśli diureza nie ulega zwiększeniu, należy powtórnie podać dawkę testową. Leczenie oligurii zwykle 100 g w postaci roztw. 20%. Zmniejszenie ciśnienia wewnątrz gałki ocznej - aby uzyskać maks. efekt, zaleca się podanie 1,5-2 g/kg mc. w postaci roztw. 20% w ciągu 30 min.
Uwagi
Kontrolować równowagę kwasowo-zasadową. Lek może ulegać krystalizacji w niskiej temperaturze, zwłaszcza duże stężenia (powyżej 15%). Należy wówczas ogrzać do 56°C, następnie wstrząsnąć, schłodzić do temperatury ciała i podać. Przed użyciem skontrolować, czy nie ma zmętnienia lub kryształów.

Kwas acetylosalicylowy (acetylsalicylic acid)
analgeticum, anticoagulans, antiphlogisticum nonsteroidum, antipyreticum, antirheumaticum

Działanie:
Niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwbólowym i przeciwzapalnym. Działanie leku polega głównie na hamowaniu cyklooksygenaz: (1) konstytutywnej (COX-1) odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne; (2) indukowalnej (COX-2) odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia (hamuje szczególnie COX-1,

w mniejszym stopniu COX-2). Hamując nieodwracalnie COX-1 płytek krwi oraz osłabiając trombinogenezę, działa antyagregacyjnie. W większych dawkach działa przeciwzakrzepowo przez antagonizm wobec wit. K. Lek wchłania się częściowo z żołądka, w większości w jelicie cienkim. Początek działania po 15-30 min, maksymalne działanie 4-6 h po przyjęciu. W ok. 90% wiąże się z białkami surowicy. Częściowo metabolizowany do kwasu salicylowego, w większości wydalany w postaci niezmienionej w wyniku czynnego transportu kanalikowego. $t_{1/2}$ w dawkach terapeutycznych do 2,4 h, w dawkach toksycznych powyżej 10 g wydłuża się do 15-19 h. Alkalizacja moczu przyspiesza wydalanie, osiąga ono największe wartości przy pH >7,5.

Wskazania

Stany gorączkowe, gorączka reumatyczna, dolegliwości bólowe, zwłaszcza mięśniowe i tkanek okołostawowych (np. w chorobie reumatycznej, gośćcu przewlekłym postępującym, toczniu rumieniowatym układowym, zespole Reitera), bóle zębów, głowy lub menstruacyjne o niewielkim nasileniu. W małych dawkach kwas acetylosalicylowy działa antyagregacyjnie i stosowany jest doraźnie w zawale serca, niestabilnej chorobie wieńcowej i udarze niedokrwiennym mózgu, profilaktyce wtórnej ostrych incydentów wieńcowych i mózgowych (udar, przemijające napady niedokrwienne mózgu), przewlekłej chorobie wieńcowej, po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych, angioplastyce wieńcowej oraz u osób z zarostową miażdżycą tętnic obwodowych.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub salicylany, astma aspirynowa, czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość, III trymestr ciąży i okres karmienia piersią. Ostrożnie stosować u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, alergicznym nieżytem nosa, obrzękiem błony śluzowej nosa lub polipami nosa, ponieważ kwas acetylosalicylowy może wywołać u nich napad astmy, pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy. Nie stosować z metotreksatem podawanym w dawce >=15 mg/tydz., u chorych na cukrzycę leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi z grupy sulfonylomocznika (może nasilać działanie hipoglikemizujące), u chorych stosujących leki przeciw dnie (osłabia ich działanie). Nie należy podawać kwasu acetylosalicylowego 5-7 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Stosować ostrożnie u osób z chorobą wrzodową w wywiadzie, zaburzeniem czynności wątroby lub nerek, nadwrażliwością na NLPZ, z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, podczas równoległego stosowania leków zmniejszających krzepnięcie krwi. Ze względu na możliwy udział w patogenezie zespołu Reye'a nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego w przebiegu chorób wirusowych u dzieci do 12. rż. Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach zmniejsza wydalanie kwasu moczowego; u pacjentów z zaburzonym wydalaniem kwasu moczowego może wywołać napad dny moczanowej.

Interakcje

Kwas acetylosalicylowy hamuje działanie leków hipotensyjnych (inhibitorów ACE, β-adrenolityków), osłabia działanie moczopędne furosemidu i tiazydów, osłabia działanie leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego (benzbromaron, probenecyd), nasila działanie antagonistów wit. K, azotanów i leków przeciwcukrzycowych, zwiększa stężenie wolnego kwasu walproinowego poprzez wypieranie z połączeń z białkami surowicy. Może zwiększać stężenie digoksyny w surowicy krwi. Może nasilać toksyczność metotreksatu - przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie z metotreksatem w dawce >=15 mg/tydz., z mniejszymi dawkami metotreksatu należy stosować ostrożnie. Z lekami trombolitycznymi lub innymi hamującymi agregację płytek może powodować zwiększenie ryzyka wydłużenia czasu krwawienia i krwotoków. Leki metabolizowane przez cytochrom P-450, takie jak cymetydyna, hamują metabolizm kwasu acetylosalicylowego. Jednoczesne stosowanie z innymi NLPZ nie wykazuje działania synergistycznego, a nasila działania niepożądane. Kortykosteroidy zmniejszają stężenie salicylanów we krwi; podczas równoległego stosowania zwiększa się częstość występowania krwawień i owrzodzeń przewodu pokarmowego; po odstawieniu kortykosteroidu może dojść do znacznego zwiększenia stężenia salicylanów. Podczas stosowania równolegle z inhibitorami dehydratazy (anhydrazy) węglanowej mogą wystąpić poważne działania niepożądane. Kofeina zwiększa szybkość wchłaniania, dostępność biologiczną i stężenie kwasu acetylosalicylowego w osoczu. Omeprazol nie wpływa na farmakokinetykę i działanie przeciwpłytkowe kwasu acetylosalicylowego stosowanego w małej dawce. Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz stosowane w celu alkalizacji moczu zmniejszają wchłanianie kwasu acetylosalicylowego. Spożywanie alkoholu nasila działania niepożądane kwasu acetylosalicylowego; w większych dawkach (stosowanych w leczeniu przeciwbólowym) kwas acetylosalicylowy może zwiększać stężenie alkoholu we krwi.

Działanie niepożądane

Dolegliwości dyspeptyczne, uszkodzenie błony śluzowej żołądka z krwawieniem (krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka; w niektórych przypadkach mogą one prowadzić do niedokrwistości), wrzody trawienne (możliwe krwawienie i perforacja), małopłytkowość, hipoprotrombinemia, uszkodzenie nerek w przypadku dawek toksycznych lub długotrwałego stosowania dużych dawek, zaburzenia czynności wątroby, odczyny

alergiczne skórne i uogólnione (np. astma aspirynowa), zaburzenia słuchu i ostrości wzroku, zawroty głowy i szum w uszach. Działania niepożądane w przypadku dawek antyagregacyjnych występują rzadko. Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwbólowych, zwłaszcza zawierających kilka substancji czynnych może prowadzić do ciężkiego zaburzenia czynności nerek i niewydolności nerek. W przedawkowaniu łagodnym występuje niekontrolowane drżenie rąk, biegunka, ból brzucha, senność, przyspieszenie i pogłębienie oddechu, szum w uszach, nudności, wymioty, zaburzenia słuchowe i wzrokowe, bóle i zawroty głowy, dezorientacja; w przedawkowaniu ciężkim - początkowo hiperwentylacja, spłycenie oddechu i trudności w oddychaniu, gorączka, kwasica ketonowa, zasadowica oddechowa, później rozwija się kwasica metaboliczna, śpiączka, wstrząs, niewydolność oddechowa, ciężka hipoglikemia, krwiomocz, drgawki, omamy, ketonuria, proteinuria, hipokaliemia. Dawka śmiertelna wynosi 20-30 g. Stosuje się leczenie objawowe, nawadnianie oraz podawanie wodorowęglanu sodu *i.v.*, w razie konieczności hemodializa lub dializa otrzewnowa.
Ciąża i laktacja
Kategoria C, w okresie okołoporodowym - D. W I i II trymestrze ciąży stosować wyłącznie w razie zdecydowanej konieczności. Nie stosować w III trymestrze ciąży. W przypadku krótkotrwałego stosowania nie ma konieczności przerywania karmienia piersią. W przypadku długotrwałego stosowania dawek >300 mg/d nie należy karmić piersią.
Dawkowanie
Dorośli. Przeciwbólowo i przeciwgorączkowo zwykle do 2,5 g/d w daw. podz.; w RZS 2,5-5 g/d; w gorączce reumatycznej 4-8 g/d; w gośćcu przewlekłym postępującym - 1,5-2 g/d; świeży zawał serca, udar niedokrwienny mózgu i niestabilna choroba wieńcowa dawka początkowa 160-325 mg, kolejne dawki 75-160 mg/d; w prewencji wtórnej po zawale serca, udarze lub przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu i stabilnej chorobie wieńcowej 160-325 mg/d. Zalecane stosowanie najmniejszej skutecznej dawki. Młodzież po 12. rż. 500 mg jednorazowo, w razie potrzeby do 1500 mg/d. Dzieci. W gorączce reumatycznej 90-130 mg/kg mc./d w 4-6 daw. podz.; w młodzieńczym zapaleniu stawów u dzieci <25 kg mc. 60-90 mg/kg mc./d, u dzieci >25 kg mc. - 2,4-3,6 g/d w daw. podz.

Protamina (siarczan protaminy) (protamine sulfate)
antagonista anticoagulantium, antidotum

Działanie:
Silnie zasadowe białko izolowane z gonad ryb łososiowatych. Protamina stosowana w monoterapii wykazuje słabe właściwości przeciwzakrzepowe. Inaktywuje heparynę przez tworzenie z nią trwałych, nieaktywnych kompleksów (obojętne sole). Działanie neutralizujące protaminy rozpoczyna się w ciągu 5 min po podaniu dokładnie wyliczonej dawki.
Wskazania
Odtrutka w przypadku przedawkowania heparyny, podaje się jako substancję neutralizującą działanie heparyny przed zabiegami chirurgicznymi, po operacjach prowadzonych na otwartym sercu, u pacjentów dializowanych.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na lek, obecność w surowicy przeciwciał przeciwko siarczanowi protaminy, nadwrażliwość na ryby. Nie zaleca się stosowania u chorych na cukrzycę, którzy otrzymują obecnie lub otrzymywali w przeszłości preparaty insuliny zawierające protaminę.
Interakcje
Nie należy podawać w strzykawce lub pojemniku razem z innymi lekami. Wykazuje niezgodność z licznymi antybiotykami (np. cefalosporynami i penicylinami).
Działanie niepożądane
Obniżenie ciśnienia tętniczego, także z bradykardią, krótkotrwałe zaburzenia hemodynamiki, reakcje nadwrażliwości. Bardzo rzadko przemijające nudności, wymioty, leukopenia, małopłytkowość, uczucie znużenia, duszności, skurcz oskrzeli, pokrzywka, zaczerwienienie skóry. W przypadku przedawkowania protaminy ujawnia się jej działanie antyagregacyjne - ryzyko wystąpienia krwawienia.
Ciąża i laktacja
Ze wzgledu na brak wystarczających danych należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leku u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
1 mg siarczanu protaminy unieczynnia 100 j.m. heparyny. Niezależnie od sposobu podania heparyny należy wstrzyknąć *i.v.* zawartość jednej ampułki (5 ml). W razie potrzeby można wstrzyknięcie powtórzyć raz lub kilkakrotnie w odstępie 10-15 min. Po podaniu heparyny *s.c.* lub *i.m.*, kiedy występuje jej przedłużone działanie,

należy po 3 h powtórzyć wstrzyknięcie siarczanu protaminy. W pierwszych 10 min podawania stosować maks. 50 mg. Kolejne dawki w zależności od parametrów krzepnięcia

Fitomenadion (phytomenadione, vitamin K_1)

vitaminum

Działanie:
Naturalna substancja z grupy witamin K, niezbędna do wątrobowej syntezy osoczowych czynników krzepnięcia II, VII, IX, X, które warunkują prawidłowy przebieg procesu krzepnięcia. Wit. K znajduje się w zielonych warzywach, wątrobie, żółtkach jaj i mleku. Szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, jest magazynowana w wątrobie. Działanie terapeutyczne po podaniu *p.o.* rozpoczyna się po 6-10 h, $t_{1/2}$ wynosi 2-4 h. Po podaniu pozajelitowym działanie rozpoczyna się po 1-2 h, po 3-6 h widoczny jest wpływ na zaburzenia krzepnięcia, a w ciągu 12-14 h może dojść do normalizacji wskaźnika protrombiny. Wydalana jest z żółcią i moczem. Przenikanie przez barierę łożyskową i do pokarmu kobiecego jest niewielkie. Do czynników hamujących działanie wit. K należą doustne leki przeciwzakrzepowe, antybiotyki o szerokim spektrum, żółtaczka zastoinowa (wit. K jest rozpuszczalna w tłuszczach, dlatego do jej wchłaniania niezbędna jest żółć), odżywianie pozajelitowe, zaburzenia wchłaniania jelitowego i wiek do ukończenia 1. rż. Powyższe czynniki powodują zmniejszenie stężenia protrombiny w osoczu, wydłużenie czasu krzepnięcia i zwiększenie ryzyka krwawienia.
Wskazania
Hipoprotrombinemia spowodowana przedawkowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny i indandionu (lek nie jest skuteczny w wypadku przedawkowania heparyny), zatrucie rodentycydami kumarynowymi stosowanymi do zwalczania gryzoni. Zapobieganie niedoborom i leczenie niedoborów wit. K, hipoprotrombinemii spowodowanej stosowaniem antybiotyków, salicylanów lub żółtaczką mechaniczną. Profilaktycznie u wszystkich noworodków w 1. dobie życia oraz u noworodków i niemowląt do ukończenia 3. miesiąca życia karmionych piersią, które w 1. dobie życia otrzymały wit. K w dawce 0,5 mg *i.m.* lub 2 mg *p.o.* Stany zwiększonego zapotrzebowania na wit. K: choroby wątroby, zaburzenia wchłaniania i trawienia (np. mukowiscydoza).
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na fitomenadion.
Interakcje
Stosowanie fitomenadionu może prowadzić do przejściowej oporności na doustne leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny lub indanodionu. U chorych ze wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego, którzy otrzymywali duże dawki wit. K_1, początkowo konieczne może być stosowanie dużych dawek doustnych leków przeciwzakrzepowych lub zastosowanie leku z innej grupy (np. heparyny). Nie podawać równocześnie z olejem parafinowym. Salicylany i niektóre cefalosporyny osłabiają działanie wit. K. U noworodków matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe lub przeciwgruźlicze może dojść do niedoboru wit. K.
Działanie niepożądane
Większe dawki wit. K należy podawać do żył centralnych. W wypadku szybkiego podania *i.v.* może dojść do zlewnych potów, zaczerwienienia twarzy i objawów toksycznych obejmujących ból w klatce piersiowej, duszność, sinicę i wstrząs. Podanie *i.m.* leku może być bolesne, powodować obrzęk tkanek i reakcje alergiczne, a także zawroty głowy i uczucie nieprzyjemnego smaku w ustach. U noworodków może dojść do zwiększenia stężenia bilirubiny.
Ciąża i laktacja
Kategoria C. Należy zachować ostrożność w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
P.o. Dorośli. Hipoprotrombinemia spowodowana przez doustne leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny i indandionu. Początkowo 10 mg, maks. 30 mg lub w wyjątkowych przypadkach 50 mg. Jeśli 12-48 h po podaniu leku czas protrombinowy nie uległ zadowalającej poprawie, dawkę można powtórzyć. Hipoprotrombinemia spowodowana przez inne czynniki. Jeśli po skorygowaniu dawki leków zaburzających mechanizmy krzepnięcia (np. antybiotyków, salicylanów) nie nastąpiła poprawa lub jeśli korekcja ta nie była możliwa, dawka początkowa wynosi 10-30 mg (wyjątkowo 50 mg). *I.m.* Dorośli: 10 mg, w razie potrzeby dawkę można powtórzyć po 8-12 h. Hipoprotrombinemia w przebiegu żółtaczki mechanicznej: *i.m.* 1-10 mg co 2-3 dni. Noworodki - profilaktycznie 0,5-1 mg *i.m.* lub 2 mg *p.o.* w 1. dobie życia; noworodki i niemowlęta od 2. tż. do ukończenia 3. mż. karmione piersią - 0,025 mg/24 h; leczniczo - 1 mg/kg mc./d w 3 daw. podz. przez 1-3 dni. *I.v.* Dorośli. 10 mg w 100 ml 0,9% roztw. NaCl we wlewie *i.v.* trwającym 20-30 min lub wyjątkowo 10 mg w 10 ml 0,9% roztw. NaCl we wstrzyknięciu *i.v.* trwającym 10 min.

Uwagi
Fitomenadion można podawać *p.o.*, *i.m.* i *s.c.* oraz powoli *i.v.* U noworodków pozajelitowo podaje się wyłącznie *i.m.* Stosowanie fitomenadionu *p.o.* jest uzasadnione tylko w przypadkach, gdy może on ulec wchłonięciu z przewodu pokarmowego. Jeśli ilość żółci wydzielanej do przewodu pokarmowego jest niedostateczna, to konieczne jest dodatkowe podawanie *p.o.* soli kwasów żółciowych. Dawkę ustala się na podstawie czasu protrombinowego. Efekt koagulacyjny rozpoczyna się dopiero kilka godzin po podaniu fitomenadionu; w związku z tym w sytuacjach nagłych stosuje się raczej przetoczenia krwi lub osocza.

Hydrokortyzon (hydrocortisone)
antipruriticum, hormonum sive analogum

Działanie:
Główny kortykosteroid kory nadnerczy otrzymywany syntetycznie. W stężeniu fizjologicznym zapewnia równowagę metaboliczną gospodarki białkowo-węglowodanowej, zwiększa wytwarzanie glikogenu i rozpad białek w wątrobie, a także powoduje mobilizację tłuszczów i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Wykazuje niewielką aktywność mineralokortykosteroidową: zatrzymuje w organizmie sód i chlor, zwiększa wydalanie wapnia, potasu i fosforu z moczem. Przejściowo hamuje podwzgórze i przysadkę. W większych stężeniach wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciwświądowe. Wpływa objawowo na rozwój zapalenia, nie działając na przyczynę. Zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonka, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu-γ, interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A_2 poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk. Hamuje procesy immunologiczne i wytwarzanie przeciwciał. Pobudza wydzielanie żołądkowe. Stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwuczuleniowe, przeciwobrzękowe i przeciwświądowe. Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, t_{max} wynosi 1 h. W ponad 90% wiąże się z białkami osocza. Działanie lecznicze utrzymuje się przez 6 h, a $t_{1/2}$ wynosi 1,5 h. Hydrokortyzon nie przenika przez łożysko i barierę krew-mózg. Wydalany jest głównie z moczem.
Wskazania
Dawki fizjologiczne stosuje się w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, niedoczynności przysadki, zespole Nelsona (po adrenalektomii) oraz we wrodzonym przeroście nadnerczy. Leczenie pozasubstytucyjne obejmuje różne postacie wstrząsu, choroby o etiologii autoimmunologicznej, choroby alergiczne (m.in. astma oskrzelowa, kontaktowe i atopowe zapalenie skóry, odczyny polekowe, alergiczny nieżyt nosa), hiperkalcemię (np. w przebiegu chorób nowotworowych), plamice małopłytkowe, autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, erytroblastopenię, wrodzoną niedokrwistość hipoplastyczną, leczenie paliatywne chłoniaków i białaczek u dorosłych, leczenie ostrych białaczek u dzieci, ostrą fazę lub zaostrzenie chorób reumatoidalnych, pęcherzycę, zespół Stevensa i Johnsona, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycę oraz ciężkie łojotokowe zapalenie skóry. Hydrokortyzon ma także zastosowanie w leczeniu zespołu nerczycowego, ostrego reumatycznego zapalenia m. sercowego, tocznia rumieniowatego trzewnego, zapalenia wielomięśniowego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego i Crohna (w ostrej fazie), sarkoidozy objawowej, opornego na leczenie zespołu Löfflera, berylozy, zachłystowego zapalenia płuc, gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych oraz innych ciężkich postaci gruźlicy: wysiękowego gruźliczego zapalenia błon surowiczych, ciężkiej gruźlicy prosówkowej, rozległego gruźliczego zapalenia płuc (równocześnie z leczeniem swoistym), włośnicy, ciężkich chorób alergicznych i zapalnych oczu zarówno ostrych, jak i przewlekłych. Leczenie miejscowe: ostre stany zapalne pochodzenia uczuleniowego, ukąszenia owadów, zaniedbane zmiany łuszczycowe i łuszczyca skóry owłosionej, toczeń rumieniowaty układowy, rumień wielopostaciowy, łojotokowe zapalenie skóry, liszaj płaski z nasilonym świądem, oparzenia I i II stopnia, skórne odczyny polekowe.
Przeciwwskazania
Nie ma przeciwwskazań do terapii substytucyjnej. Bezwzględnym przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na składniki preparatu. W długotrwałym leczeniu względnymi przeciwwskazaniami są: czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie uchyłka jelita grubego, zaawansowana osteoporoza, cukrzyca, grzybice narządowe, czynna gruźlica - z wyjątkiem sytuacji, o których mowa we wskazaniach, ostre choroby wirusowe, stany psychotyczne, zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG, jaskra, zespół Cushinga, nadciśnienie tętnicze, zakrzepy żylne, *myasthenia gravis*, trądzik, zmiany skórne wokół ust. Hydrokortyzonu nie należy

stosować 8 tyg. przed szczepieniami ochronnymi i 2 tyg. po nich. W ciężkich zakażeniach i gruźlicy hydrokortyzon można stosować wyłącznie równolegle z leczeniem przyczynowym.
Interakcje
Osłabia działanie leków przeciwzakrzepowych i przeciwcukrzycowych. Nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy, w skojarzeniu z saluretykami zwiększa utratę potasu z moczem. Równoległe stosowanie NLPZ powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego. Barbiturany, fenytoina, ryfampicyna, efedryna osłabiają działanie hydrokortyzonu. Uwaga: przewlekłe stosowanie miejscowe na dużej powierzchni skóry może powodować wystąpienie takich samych reakcji, jak po podaniu *p.o.* lub *i.v.*
Działanie niepożądane
Podawanie dawek substytucyjnych odpowiadających dobowemu wytwarzeniu hydrokortyzonu nie wywołuje działań niepożądanych. Podczas stosowania przewlekłego w dawkach pozasubstytucyjnych (większych) mogą występować: nadmierne zwiększenie masy ciała, sylwetka cushingoidalna, twarz „księżyca w pełni", osłabienie siły mięśniowej, osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm, impotencja), zahamowanie czynności hormonalnej i zanik kory nadnerczy, rozstępy skórne, trądzik posteroidowy, wybroczyny krwawe, opóźnienie gojenia ran, jaskra, zaćma, depresja lub euforia, owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, aseptyczne zapalenie kości, zatrzymanie wody i sodu w organizmie, obrzęki, utrata potasu, zasadowica hipokaliemiczna, zaburzenia immunologiczne, zwiększona podatność na zakażenia, zakrzepica, zapalenie naczyń, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, bóle i zawroty głowy, drgawki. U dzieci leczonych steroidami obserwuje się opóźnienie wzrostu. Po stosowaniu miejscowym: lokalne podrażnienie, zaniki skóry, teleangiektazje, rozstępy skórne, trądzik, hipo- lub hiperpigmentacja.
Ciąża i laktacja
Kategoria C. Nie stosować w dawkach pozasubstytucyjnych w ciąży i okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Indywidualne, w zależności od potrzeb i stanu chorego. *P.o.* W ostrych stanach zapalnych 60-120 mg/d, w przewlekłym leczeniu substytucyjnym 20-30 mg/d w jednej dawce rano lub 20 mg rano i 10 mg między godziną 15.00 a 16.00 (zgodnie z dobowym rytmem wydzielania hormonu); u dzieci 15-20 mg/m^2 pc./d w daw. podz. Zwiększyć dawkę w warunkach stresu fizycznego i psychicznego. Odstawienie lub zmniejszanie dawki leku powinno się odbywać stopniowo pod kontrolą lekarza. Pozajelitowo podaje się wodorobursztynian hydrokortyzonu. Dorośli: 100-150 mg/dawkę, maks. 1,5 g/d, początkowo co 4 h, a następnie co 8-12 h. W stanach zagrożenia życia podaje się 100-500 mg/dawkę (wstrzykiwać przez ok. 30 s). Dawkę można powtórzyć 1, 3, 6 i 10 h po poprzednim wstrzyknięciu, a następnie co 8-12 h. Dzieci do 5. rż. 8-10 mg/kg mc./d. Dzieci starsze 4-8 mg/kg mc./d. Dawki można zwiększyć w zależności od stanu (np. wstrząs). Dostawowo/okołostawowo octan hydrokortyzonu 25-50 mg, w przypadkach o cięższym przebiegu dawkę można zwiększyć do 100 mg jednorazowo, w razie potrzeby powtarzać co 3-5 dni. W preparatach do stosowania miejscowego stosuje się 17-α-maślan hydrokortyzonu lub octan hydrokortyzonu. Leczenie miejscowe: zmiany skórne smarować kilka razy na dobę niewielką ilością preparatu, a po uzyskaniu poprawy 2-3 ×/tydz. nie dłużej niż 10-14 dni. W przypadku chorób o etiologii bakteryjnej konieczne jest stosowanie antybiotykoterapii.

Deksametazon (dexamethasone)
diagnosticum, hormonum sive analogum

Działanie:
Syntetyczny glikokortykosteroid, fluorowana pochodna prednizonu o długotrwałym i silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, immunosupresyjnym. Przeciwzapalnie działa 6,5 razy silniej niż prednizon i 30 razy silniej niż hydrokortyzon, nie działając na przyczynę. Zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonka, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu γ, interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A_2 poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk. Praktycznie nie wykazuje działania mineralokortykosteroidowego, dlatego może być stosowany, gdy w przewlekłym leczeniu prednizonem występuje nadciśnienie tętnicze lub obrzęki. Wpływa na gospodarkę węglowodanową, białkową (zwiększa katabolizm, stężenie glukozy, mocznika i kwasu moczowego we krwi), nasila lipolizę i wpływa na redystrybucję tłuszczu w ustroju. Stosowany długotrwale prowadzi do

centralnego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Zmniejsza wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego oraz zwiększa wydalanie z moczem jonów wapnia. Nasila resorpcję i upośledza tworzenie kości. Wykorzystywany w diagnostyce endokrynologicznej z uwagi na specyficzną zdolność hamowania czynności kory nadnerczy. Po podaniu *p.o.* jego dostępność biologiczna wynosi 78%. Po podaniu *i.v.* osiąga stężenie maks. w surowicy po 10-30 min, a po podaniu *i.m.* po 60 min. Wiąże się z białkami osocza w 68%. $t_{1/2}$ wynosi ok. 190 min. Stosowany miejscowo prawie nie wchłania się do krwi.

Wskazania

Wstrząs, obrzęk mózgu, niektóre przypadki ostrej niedoczynności kory nadnerczy. Przewlekła kortykoterapia pozasubstytucyjna: wrodzony przerost nadnerczy (głównie u osób po zakończeniu wzrastania), zapalenie tarczycy, ostre RZS, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i inne kolagenozy, nerczyca lipidowa, zaostrzenia w astmie o ciężkim przebiegu, ostry obrzęk naczynioruchowy, białaczka limfatyczna i szpikowa, agranulocytoza, zespoły toksyczne w chorobach zakaźnych. Okulistyka: ostre i przewlekłe alergiczne i zapalne choroby gałki ocznej - zapalenie przedniego odcinka (spojówek, twardówki, rogówki bez uszkodzenia nabłonka, tęczówki i ciała rzęskowego), zapalenie tylnego odcinka (naczyniówki, siatkówki, nerwu wzrokowego), zapalenie współczulne błony naczyniowej oraz po zabiegach operacyjnych i urazach (nie wcześniej niż 7 dni po urazie lub operacji). W przypadku oparzeń termicznych lub chemicznych oczu - w późniejszym terminie. W postaci implantu do ciała szklistego stosowany również w obrzęku plamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki. Dermatologia: pęcherzyca, rumień wysiękowy wielopostaciowy, erytrodermia, niektóre postacie łuszczycy, choroby alergiczne skóry, pokrzywka, ostry wyprysk, dermatozy kontaktowe, liszaj pokrzywkowy, odczyny po ukąszeniach owadów. Diagnostyczne: test hamowania deksametazonem (różnicowanie postaci nadczynności kory nadnerczy), diagnostyka hipogonadyzmu u mężczyzn, różnicowanie pochodzenia wirylizacji u kobiet.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zespół Cushinga, osteoporoza, opryszczka lub inne wirusowe choroby spojówek i rogówki, gruźlica, ostre stany wysiękowe, choroby wirusowe, grzybicze, psychozy. Ostrożnie w nadciśnieniu tętniczym, niewydolności nerek i u chorych na cukrzycę. Nie stosować 8 tyg. przed szczepieniami ochronnymi i 2 tyg. po nich. Nie stosować na skórę twarzy. W przypadku kropli do oczu: bakteryjne lub grzybicze choroby gałki ocznej, choroby rogówki, w przebiegu których występują ubytki nabłonka, jaskra, zaćma. W przypadku implantu do ciała szklistego: czynne lub podejrzewane zakażenie oka lub jego okolicy, zaawansowana jaskra, której nie można w wystarczającym stopniu kontrolować wyłącznie lekami.

Interakcje

Deksametazon osłabia działanie leków przeciwzakrzepowych i hipoglikemizujących. Nasila działanie toksyczne glikozydów naparstnicy, w skojarzeniu z lekami moczopędnymi zwiększa utratę potasu z moczem. Równoczesne stosowanie NLPZ powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego. Barbiturany, glutetimid, leki przeciwpadaczkowe i przeciwhistaminowe, ryfampicyna oraz efedryna osłabiają działanie deksametazonu, a estrogeny je nasilają.

Działanie niepożądane

Leczenie krótkotrwałe: zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego, obniżenie tolerancji glukozy, większa podatność na zakażenia. Leczenie długotrwałe (>2 tyg.): twarz „księżyca w pełni", sylwetka cushingoidalna, osłabienie siły mięśniowej, osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm, impotencja, rozstępy skórne, trądzik posteroidowy, wylewy krwawe, opóźnienie gojenia ran, jaskra, zaćma, depresja lub euforia, owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, aseptyczne zapalenie kości, zaburzenia wodno-elektrolitowe, zahamowanie czynności hormonalnej i zanik kory nadnerczy, zakrzepica, zaburzenia immunologiczne, zapalenie naczyń. Szczegółowe informacje - patrz: zarejestrowane materiały producenta.

Ciąża i laktacja

Kategoria C. Ostrożnie w okresie karmienia piersią.

Dawkowanie

P.o. Dawkowanie indywidualne, w zależności od przebiegu choroby i stanu chorego. Dorośli: 0,5-16 mg/d w 2-3 daw. podz. z zachowaniem naturalnego rytmu dobowego wydzielania glikokortykosteroidów. Dzieci do 1. rż.: 0,25-1 mg/d, 1.-12. rż.: do 2 mg/d. Po uzyskaniu zadowalającej odpowiedzi klinicznej dawkę stopniowo zmniejszać do najmniejszej dawki skutecznej. W leczeniu wstrząsu przez 2-3 dni, w leczeniu obrzęku mózgu 5-7 dni. W ostrych chorobach alergicznych po pierwszej dobie terapii pozajelitowej zastępuje się ją terapią doustną. Leczenie paliatywne nowotworów: 8-16 mg/d *p.o.*, stopniowo zmniejszać do 4-12 mg/d. Zapobieganie wymiotom i ich leczenie w przypadku stosowania cytostatyków: dzień przed chemioterapią podać 8 mg *p.o.*, w czasie podawania cytostatyków 8-12 mg *i.v.*, a następnie przez 2 dni 16-24 mg w 3 daw. podz. *p.o.*, i.*v.* lub

głęboko *i.m.* w postaci soli sodowej fosforanu deksametazonu 0,5-9 mg/d. W ciężkich stanach do 20 mg/d. We wrodzonym przeroście kory nadnerczy 0,5-1,5 mg/d (łącznie z mineralokortykosteroidami). Dostawowo lub okołostawowo: w reumatologii 0,2-6 mg w odstępach 3-5 dni do 2-3 tyg. Dzieci od 2. mż. 0,1 mg/kg mc./d *i.m.* lub *i.v.*, 1 ×/d lub w 2-4 daw. podz. przez 2-4 dni. Miejscowo: leczenie okulistyczne w ostrych stanach zapalnych do worka spojówkowego 1-2 krople 4-5 ×/d przez 2 dni, a następnie 3-4 ×/d przez 4-6 dni; w leczeniu przewlekłym 2 ×/d przez 3-6 tyg. Czas leczenia nie może przekraczać 6 tyg. Po operacjach lub urazach oka: w dniu operacji lub następnego dnia po operacji przeciwjaskrowej filtrującej; od 8. dnia po operacji usunięcia zaćmy, operacji zeza, odwarstwionej siatkówki, po urazie. W zależności od nasilenia objawów zapalnych 1-2 krople 2-4 ×/d przez 2-4 tyg. Do ciała szklistego: 1 implant do zmienionego chorobowo oka, nie zaleca się jednoczesnego podawania do obu oczu; podanie kolejnych dawek rozważać indywidualnie. Dermatologia: w postaci aerozolu 2-4 ×/d na zmiany chorobowe na skórze.
Uwagi
W czasie leczenia okulistycznego kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz rogówkę. Dawkę deksametazonu należy stopniowo zmniejszać w miarę ustępowania objawów do najmniejszej dawki skutecznej. Osoby noszące soczewki kontaktowe powinny zdejmować je w trakcie zakraplania leku i zakładać ponownie co najmniej 15 min później.

Glukagon (glucagon)
antidotum, diagnosticum, hormonum

Działanie:
Jest 29-aminokwasowym polipeptydem, starym i stabilnym filogenetycznie, tj. wykazującym bardzo niewielkie różnice międzygatunkowe (ma prawdopodobnie taką samą budowę u wszystkich ssaków). W celach przemysłowych jest ekstrahowany z trzustek zwierzęcych (wołowych i wieprzowych) lub produkowany metodami inżynierii genetycznej. Działa poprzez swoisty receptor, aktywację białka Gs i zwiększenie stężenia cAMP, wpływając na: (a) przemianę węglowodanów: zwiększenie glikemii poprzez uwalnianie glukozy z glikogenu wątrobowego, (b) przemianę tłuszczów: zwiększenie uwalniania kwasów tłuszczowych i ich utleniania, (c) przemianę białek: nasilenie glukoneogenezy, (d) zwiększenie wydzielania hormonów: insuliny, somatostatyny, kalcytoniny, katecholamin, hormonu wzrostu, (e) inne: przewód pokarmowy - działanie osłabiające perystaltykę żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i grubego, serce - dodatni efekt ino-, chrono- i batmotropowy, nerki - działanie moczopędne i sodopędne. $t_{1/2}$ wynosi 3-6 min, metabolizowany w nerkach i wątrobie.
Wskazania
Leczenie ciężkiej hipoglikemii, zwłaszcza z utratą przytomności, pod warunkiem zachowania rezerwy glikogenu w wątrobie. Stosowany w zatruciach lekami β-adrenolitycznymi, a także w czasie badań diagnostycznych - jako środek antycholinergiczny do badań przewodu pokarmowego (jako środek zwiotczający dwunastnicę) oraz w badaniu rezerwy komórek β trzustki (oznaczanie wydzielania peptydu C).
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na glukagon i białka zwierzęce, guz chromochłonny, *insulinoma*. Ostrożnie stosować w przypadku przewlekłych chorób wątroby, niewydolności nadnerczy, wyniszczenia, długotrwałej hipoglikemii, nasilonej reakcji wymiotnej po podaniu.
Interakcje
Nasilone reakcje krążeniowe u osób leczonych β-adrenolitykami. Nasila przeciwzakrzepowe działanie kumaryny.
Działanie niepożądane
Odczyny uczuleniowe u osób wrażliwych (pokrzywka, zaburzenia oddychania, spadek ciśnienia tętniczego), w przypadkach *insulinoma* - ciężka hipoglikemia na skutek stymulacji uwalniania insuliny (należy zastosować wlew z glukozy), w przypadku guza chromochłonnego - wzrost ciśnienia tętniczego (należy podać fentolaminę, 5-10 mg *i.v.*), nudności i wymioty. W przypadku przedawkowania - przyspieszone tętno, podwyższone ciśnienie tętnicze i zmniejszenie stężenia potasu w surowicy; należy stosować postępowanie objawowe.
Ciąża i laktacja
Kategoria B. Ostrożnie w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
W przypadku ciężkiej hipoglikemii: dzieci powyżej 20 kg mc. i dorośli, po rozpuszczeniu bezpośrednio przed podaniem (w wodzie lub zwykle dołączonym do zestawu rozpuszczalniku w stężeniu nieprzekraczającym 1 mg/ml) i uzyskaniu klarownego roztworu, *s.c.*, *i.m.* lub *i.v.* 1 mg preparatu. Dzieci do 20 kg: 10-20 µg/kg mc. (zwykle połowę dawki dla dorosłych, tj. 0,5 mg). W razie opóźniającej się reakcji dawkę można powtórzyć,

jednak zwykle wobec braku efektu do 15 min zaleca się podanie glukozy *i.v.* Po wybudzeniu należy podać węglowodany celem uzupełnienia wątrobowego glikogenu. W zatruciu β-adrenolitykami: dorośli początkowo bolus 5-10 mg, następnie wlew *i.v*. 2-10 mg/h; dzieci początkowo bolus 15-150 µg/kg mc., a następnie wlew *i.v.* 1-5 mg/h. W diagnostyce przewodu pokarmowego efekt miorelaksujący następuje 1 min po podaniu *i.v.* oraz 5-10 min po podaniu *i.m.* i utrzymuje się w zależności od dawki i drogi podania: *i.v.* 0,25-0,5 mg - 9-17 min, 2 mg - 22-25 min, *i.m.* 1 mg - 12-27 min, 2 mg - 21-32 min, co umożliwia dobranie dawki i drogi podania do potrzeb. Do zahamowania motoryki żołądka, opuszki oraz samej dwunastnicy i jelita cienkiego dawka wynosi 0,2-0,5 mg *i.v.* lub 1 mg *i.m.*; zahamowanie czynności jelita grubego wymaga dawki 0,5-0,75 mg *i.v.* lub 1-2 mg *i.m.* Przy wstecznej endoskopowej cholangiopankreatografii dawka wynosi 0,2-0,5 mg *i.v.* W teście wydolności komórek β trzustki z oznaczeniem C-peptydu (rzadziej insuliny) 1 mg *i.v.*
Uwagi
W formie liofilizowanej jest stabilny w temperaturze pokojowej.

Metyloprednizolon (methylprednisolone)
antiallergicum, hormonum sive analogum, immunosuppressivum

Działanie:
Glikokortykosteroid syntetyczny o silnym i długotrwałym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. W porównaniu z prednizolonem wykazuje silniejsze działanie przeciwzapalne, natomiast w mniejszym stopniu wpływa na zatrzymanie sodu i wody w organizmie. Na rozwój zapalenia wpływa objawowo, nie działając na przyczynę. Zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonka, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu γ, interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A_2 poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk. Działa głównie wewnątrzkomórkowo: na poziomie DNA modyfikuje syntezę niektórych enzymów i dlatego szczyt działania farmakologicznego występuje z opóźnieniem w stosunku do szczytowych stężeń we krwi. Glikokortykosteroidy nasilają katabolizm białek i glukoneogenezę. Powodują ponadto lipolizę, głównie w obrębie kończyn, a w obrębie klatki piersiowej, szyi i głowy - lipogenezę. Dawka 4 mg metyloprednizolonu jest równoważna dawce 20 mg hydrokortyzonu. Po podaniu w postaci wlewu do jelita cienkiego stwierdzono, że lek wchłania się głównie w odcinku bliższym jelita cienkiego.Po podaniu *i.m.* 40 mg octanu metyloprednizolonu maks. stężenie osiąga po 7-8 h, $t_{1/2}$ wynosi ok. 69 h, a działanie utrzymuje się 4-8 dni. Po podaniu dostawowym octanu metyloprednizolonu w dawce 80 mg maks. stężenie stwierdza się 4-8 h po podaniu, dyfunduje do krwi przez ok. 7 dni. Wodorobursztynian metyloprednizolonu podany *i.v.* lub *i.m.* maks. stężenie w surowicy osiąga po 30 min, a $t_{1/2}$ wynosi 2,3-4 h. Odpowiedź kliniczną obserwuje się na ogół po upływie 4-6 h od podania, w leczeniu astmy pierwsze korzystne efekty mogą wystąpić po ok. 1-2 h. Metyloprednizolon jest metabolizowany w wątrobie, powstałe produkty są wydalane głównie z moczem w postaci glukuronianów, siarczanów i związków niesprzężonych.
Wskazania
I.v., *i.m.* lub *p.o.* Leczenie chorób reumatycznych, zapalenia stawów (łuszczycowego, ostrego dnawego lub reumatoidalnego), zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów, zapalenia błony lub kaletki maziowej, kolagenoz, chorób alergicznych o ciężkim przebiegu (astma oskrzelowa, kontaktowe i AZS, choroba posurowicza, uogólnione odczyny polekowe), chorób hematologicznych (małopłytkowości, agranulocytozy, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej, ziarniniaka limfatycznego, białaczki limfatycznej, szpikowej i in.), zespołu nerczycowego, sarkoidozy, berylozy, ciężkiej postaci gruźlicy płuc i opon mózgowo-rdzeniowych, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, zachłystowego zapalenia płuc, zapalenia wątroby, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego i Crohna, chorób dermatologicznych (pęcherzyca, ciężki rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężka łuszczyca), ciężkich ostrych i przewlekłych alergicznych lub zapalnych chorób oczu oraz w orbitopatii tarczycowej (Gravesa). Ma zastosowanie również po przeszczepieniu narządów (uzupełnienie leczenia immunosupresyjnego), w obrzęku mózgu związanym z obecnością guza, we włośnicy z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego oraz w epizodach zaostrzeń w stwardnieniu rozsianym. Wrodzony przerost nadnerczy, nieropne zapalenia tarczycy, hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej. Bursztynian metyloprednizolonu znajduje ponadto zastosowanie w: profilaktyce i leczeniu wymiotów spowodowanych chemioterapią, we wstrząsie, ostrych urazach kręgosłupa w okresie do 8 h po urazie. Podawanie do jam maziówkowych lub tkanek miękkich (m.in.

wstrzyknięcia okołostawowe i dokaletkowe): zapalenie błony maziowej w zwyrodnieniowej chorobie stawów, RZS, ostre i podostre zapalenie kaletki maziowej, zapalenie nadkłykcia, ostre zapalenie stawów w przebiegu dny, ostre nieswoiste zapalenie pochewek ścięgnistych, pourazowa choroba zwyrodnieniowa stawów. Podawanie do ognisk zmian patologicznych, m.in. bliznowiec, toczeń rumieniowaty przewlekły, ziarniniak pierścieniowy, łysienie plackowate, łuszczyca zwykła, wyprysk, ganglion, lipodystrofia cukrzycowa. Wlewki doodbytnicze: wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Zewnętrznie w wyprysku i kontaktowym zapaleniu skóry.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, grzybice narządowe. Ostrożnie u osób z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym (nasilenie nadciśnienia), zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (pogłębienie niestabilności emocjonalnej, nasilenie psychoz), osteoporozą, w czynnej gruźlicy (nie stosować z wyjątkiem sytuacji, o których mowa we wskazaniach). Ostrożnie stosować u dzieci i monitorować ich wzrost, ponieważ długotrwałe stosowanie może spowodować zahamowanie wzrostu. U osób leczonych kortykosteroidami w dawkach immunosupresyjnych nie stosować szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy; można stosować szczepionki inaktywowane lub wytworzone metodami inżynierii genetycznej, jednak odpowiedź może być osłabiona lub nie wystąpić. U osób z marskością wątroby lub niedoczynnością tarczycy działanie leku może być nasilone. Podczas leczenia chorych z opryszczką oczną lub półpaścem ocznym może dojść do perforacji rogówki. Należy zachować ostrożność podczas leczenia glikokortykosteroidami chorych z nieswoistym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których współistnieje choroba wrzodowa, *myasthenia gravis*, osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, świeże zespolenie jelitowe, zagrożenie perforacją, wystąpieniem ropnia lub zapalenia uchyłków. W ciężkich zakażeniach i gruźlicy metyloprednizolon należy stosować wyłącznie równolegle z leczeniem przyczynowym. Kortykosteroidy mogą maskować objawy choroby wrzodowej, co może spowodować występowanie perforacji lub krwotoków bez towarzyszącego bólu; zachować ostrożność. Duże dawki kortykosteroidów mogą upośledzać mechanizmy obronne organizmu i zwiększać podatność na zakażenia. Nagłe odstawienie długotrwale stosowanych kortykosteroidów w dużych dawkach powoduje wystąpienie objawów niewydolności kory nadnerczy (osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne, depresja); zmniejszanie dawki i odstawianie leku powinno odbywać się stopniowo. W razie sytuacji stresowej u chorych leczonych kortykosteroidami należy zwiększyć dawkę szybko działających kortykosteroidów.
U pacjentów leczonych kortykosteroidami obserwowano występowanie mięsaka Kaposiego, przerwanie leczenia może prowadzić do remisji klinicznej. Bursztynianu sodowego metyloprednizolonu nie stosować rutynowo w terapii urazów głowy. Należy unikać wstrzyknięć w mięsień naramienny ze względu na ryzyko zaniku tkanki podskórnej. Unikać podania do stawu objętego w przeszłości zakażeniem, nie wstrzykiwać do stawów niestabilnych.

Interakcje

Metyloprednizolon można stosować w skojarzeniu z chemioterapeutykami przeciwgruźliczymi, a w leczeniu chorób nowotworowych - z lekami alkilującymi, antymetabolitami i alkaloidami barwinka. Jednoczesne stosowanie metyloprednizolonu i cyklosporyny powoduje wzajemne hamowanie ich metabolizmu; zwiększa to prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek i innych działań niepożądanych. Ostrożnie stosować w skojarzeniu z NLPZ (zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej przewodu pokarmowego). Glikokortykoidy mogą zwiększać klirens nerkowy salicylanów. Zachować ostrożność podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego i glikokortykosteroidów u chorych z hipoprotrombinemią. Inhibitory CYP3A4 (makrolidy, azolowe środki przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, oraz niektóre inhibitory kanałów wapniowych) mogą zmniejszać metabolizm kortykosteroidów, należy odpowiednio zmniejszyć dawkę. Leki indukujące enzymy wątrobowe (barbiturany, ryfampicyna, fenylbutazon, fenytoina, karbamazepina) mogą nasilać metabolizm i zmniejszać skuteczność kortykosteroidów. Kortykosteroidy mogą zmieniać reakcję na leki przeciwkrzepliwe, należy monitorować parametry układu krzepnięcia. Glikokortykosteroidy mogą zwiększać zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki przeciwcukrzycowe. Stosowanie glikokortykosteroidów z tiazydowymi środkami moczopędnymi zwiększa ryzyko wystąpienia hipokaliemii i nietolerancji glukozy. U osób leczonych kortykosteroidami w dawkach immunosupresyjnych nie stosować szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy; można stosować szczepionki inaktywowane lub wytworzone metodami inżynierii genetycznej, jednak odpowiedź może być osłabiona lub nie wystąpić. Równoległe stosownie chinolonów zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia ścięgien. Równoczesne podawanie inhibitorów cholinoesterazy (np. neostygmina, pirydostygmina) może wywołać przełom miasteniczny. Poprzez działanie mineralokortykotropowe metyloprednizolon może podwyższać ciśnienie tętnicze i osłabiać działanie leków hipotensyjnych. Zwiększając wydalanie potasu, metyloprednizolon może powodować nasilenie działania glikozydów nasercowych. Metotreksat może wpływać na działanie metyloprednizolonu poprzez synergistyczny wpływ na przebieg choroby, co może pozwolić na zmniejszenie dawki steroidu. Metyloprednizolon może częściowo hamować blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez leki zwiotczające, np. pankuronium. Może nasilać reakcję na leki

sympatykomimetyczne, np. salbutamol, zwiększając ich skuteczność lub toksyczność. Możliwe jest również wystąpienie interakcji z lekami przeciwlękowymi oraz przeciwpsychotycznymi.
Działanie niepożądane
Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego, zmniejszenie tolerancji glukozy, większa podatność na zakażenia. Leczenie długotrwałe sprzyja powstawaniu następujących zmian: twarz „księżyca w pełni", sylwetka cushingoidalna, osłabienie siły mięśniowej, osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm, impotencja, rozstępy skórne, trądzik, wylewy krwawe, opóźnienie gojenia ran, jaskra, zaćma, wytrzeszcz, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, rzekomy guz mózgu, depresja lub euforia, drgawki, zawroty głowy, owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, aseptyczne zapalenie kości, obrzęki spowodowane retencją wody i sodu w organizmie, hipokaliemia, zahamowanie czynności hormonalnej i zanik kory nadnerczy, zakrzepica, zaburzenia immunologiczne, zapalenie naczyń. W czasie leczenia mogą również wystąpić: zasadowica hipokaliemiczna, patologiczne złamania, zapalenie trzustki. U dzieci - zahamowanie wzrostu. Szybkie podanie dużych dawek wodorobursztynianu metyloprednizolonu *i.v.* (>500 mg w czasie krótszym niż 10 min) może wywołać zaburzenia rytmu, zapaść, zatrzymanie czynności serca. U wcześniaków może wystąpić zespół zaburzeń oddychania spowodowany działaniem alkoholu benzylowego, który wchodzi w skład preparatu.
W czasie leczenia może występować ujemny bilans azotowy. Przedawkowanie ostre: nie ma zespołu objawów klinicznych. Przedawkowanie przewlekłe: zespół Cushinga. Metyloprednizolon usuwany jest skutecznie podczas hemodializy. Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych - patrz: zarejestrowane materiały producenta.
Ciąża i laktacja
Kategoria C. Przenika do pokarmu kobiecego; nie stosować w okresie karmienia piersią. Noworodki matek, które dostawały duże dawki kortykosteroidów w ciąży, powinny być obserwowane pod kątem wystąpienia niewydolności kory nadnerczy.
Dawkowanie
Dorośli. *P.o.* - zwykle leczenie rozpoczyna się od dawek 4-48 mg/d. Przy długotrwałym stosowaniu należy zmniejszyć dawkę do najmniejszej skutecznej. W niektórych sytuacjach klinicznych konieczne może być stosowanie większych dawek (m.in. stwardnienie rozsiane 200 mg/d, obrzęk mózgu do 1 g/d, transplantologia do 7 mg/kg mc./d). W przypadku uzyskania poprawy klinicznej należy ustalić dawkę podtrzymującą poprzez stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki zapewniającej utrzymanie korzystnego efektu klinicznego. Schemat leczenia przerywanego - stosuje się podwójną dawkę dobową co 2. dzień rano. Octan metyloprednizolonu. *I.m.* zazwyczaj 40-120 mg co 1-4 tyg. Ilość leku podawanego *i.m.* 1 ×/tydz. oblicza się, mnożąc dobową dawkę leku podawanego *p.o.* przez 7. Dawka podawana dostawowo zależy od wielkości stawu; duże: 20-80 mg, średnie: 10-40 mg, małe: 4-10 mg. Dokaletkowo i okołostawowo: 4-30 mg. Podawanie do zmian ogniskowych: zazwyczaj 20-60 mg, a przy dużych zmianach podaje się wielokrotnie 20-40 mg. Wlew doodbytniczy: 40-120 mg w 30-300 ml wody codziennie lub co 2. dzień. Dzieci. Stosować ostrożnie; dawkowanie zależy od stanu klinicznego i masy ciała dziecka. Wodorobursztynian metyloprednizolonu. Przeznaczony do podawania *i.v.* lub *i.m.* Dorośli: stany zagrożenia życia - 30 mg/kg mc. we wlewie *i.v.* przez 30 min; dawkę można powtórzyć po 4-6 h w ciągu 48 h. Choroby reumatyczne - *i.v.* 1 g/d przez 4 dni lub *i.v.* 1 g/mies. przez 6 mies. Stwardnienie rozsiane *i.v.* 1 g/d przez 3 lub 5 dni. Toczeń układowy trzewny - *i.v.* 1 g/d przez 3 dni. Zespół nerczycowy - 30 mg/kg mc. co 2. dzień przez 4 dni lub 1 g/d przez 3, 5 lub 7 dni we wlewie kroplowym trwajacym przynajmniej 30 min. Po tygodniu leczenie można powtórzyć. Ostre urazy rdzenia kręgowego - 30 mg/kg mc. przez co najmniej 15 min, a po 45 min wlew ciągły 5,4 mg/kg mc./h przez 23 h. Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii* u chorych z AIDS: 40 mg *i.v.* przez 6-12 h, stopniowo zmniejszając dawkę przez 21 dni. Orbitopatia Gravesa: 1 g/d *i.v.* przez 3 kolejne dni, powtarzając serie 4-6 razy w odstępach 4-dniowych. Nudności i wymioty w czasie chemioterapii - *i.v.* 250 mg przez 5 min, 1 h przed podaniem cytostatyku, na początku podawania i po zakończeniu chemioterapii. Nowotwory w stadium terminalnym: 125 mg/d *i.v.* przez okres do 8 tyg. Inne wskazania - zależnie od stanu klinicznego chorego; dawka początkowa waha się od 10 do 500 mg (dawkę do 250 mg podawać *i.v.* przynajmniej przez 5 min, a dawki większe przez 30 min). Dzieci - dawkowanie indywidualne, w zależności od stanu klinicznego; zazwyczaj dawki nie są mniejsze niż 0,5 mg/kg mc./d. Miejscowo (aceponian metyloprednizolonu) stosuje się 1-2 ×/d na chorą powierzchnię skóry. U dorosłych nie powinno się stosować dłużej niż 12 tyg., u dzieci 4 tyg.

Tiamina (thiamine, vitamin B_1, cocarboxylase)

vitaminum

Działanie:
Pochodna pirymidyny i tiazolu; jej czynną postacią jest połączenie pirofosforanu tiaminy (kokarboksylazy) i ATP. Tiamina odgrywa istotną rolę w przemianach węglowodanów oraz w metabolizmie tkanki nerwowej. Doustne preparaty wit. B_1 wchłaniają się szybko po podaniu *p.o.*, są odkładane we wszystkich tkankach organizmu, przede wszystkim w wątrobie, mózgu, nerkach i sercu. Tiamina występuje w łupinach zbóż nasiennych, wątrobie, mleku, jajach oraz drożdżach. Jest ponadto syntetyzowana przez bakterie należące do fizjologicznej flory jelitowej. Nadmiar leku wydala się z moczem częściowo w formie niezmienionej, a częściowo w postaci metabolitów. Niedobór wit. B_1 może być spowodowany jej brakiem w pożywieniu (np. zbyt monotonna dieta ryżowa lub alkoholizm), zespołem upośledzonego trawienia lub wchłaniania, odżywianiem pozajelitowym itp. Awitaminoza B_1 występuje po 3 tyg. całkowitego braku tiaminy w diecie, powodującego znaczne zmniejszenie jej zasobów tkankowych i prowadzi do wystąpienia objawów choroby beri-beri, która przebiega pod postacią jednego z dwóch typów klinicznych: typu mokrego, z obrzękami: uogólnione obrzęki, wyniszczenie, zaburzenia sercowo-naczyniowe, niewydolność serca i śmierć; lub typu suchego, bez obrzęków, o łagodniejszym przebiegu: bóle, zaniki mięśniowe, parestezje, obniżenie temperatury ciała, spadek ciśnienia tętniczego, porażenia nerwów i osłabienie odruchów nerwowych. Awitaminoza B_1 i choroba beri-beri obecnie należą do rzadkości. Dobowe zapotrzebowanie na wit. B_1 wynosi średnio ok. 1-2 mg; jest większe w przypadku diety o dużej zawartości węglowodanów i u ludzi w podeszłym wieku.
Wskazania
Preparaty tiaminy stosuje się w zapobieganiu niedoborom lub awitaminozie wit. B_1 towarzyszących zespołom przebiegającym z upośledzonym trawieniem, wchłanianiem lub wywołanych żywieniem pozajelitowym i leczeniu ich. Również w leczeniu wspomagającym neuropatii, w tym polineuropatii cukrzycowej, porażeń lub stanów zapalnych nerwów obwodowych, zapaleń wielonerwowych, rwy kulszowej, encefalopatii, depresji, trudności w koncentracji, kardiomiopatii alkoholowej, upośledzenia czynności wątroby, półpaśca oraz w bólach głowy, nerwobólach, bólach mięśniowych i stawowych. Duże dawki wit. B_1 podaje się po przebytych zakażeniach wirusowych, zapaleniu wątroby lub rzucawce. Tiamina podana *i.m.* wchłania się szybko i w całości; stosuje się ją w stanach nieprawidłowego wchłaniania jelitowego, w okresie okołooperacyjnym i u alkoholików.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Preparatów wit. B_1 nie stosować *i.v.* Preparatów zawierających laktozę nie stosować u osób z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Interakcje
Produkty metabolizmu tiaminy mogą unieczynniać cyjanokobalaminę. Siarczyny powodują rozpad tiaminy. Leki zobojętniające sok żołądkowy, etanol i teina zmniejszają wchłanianie tiaminy. Pirofosforan tiaminy (kokarboksylaza) nasila działanie glikozydów naparstnicy.
Działanie niepożądane
Są najczęściej wynikiem nadwrażliwości lub nietolerancji na tiaminę. Mogą przebiegać jako osłabienie, uczucie gorąca, świąd, pokrzywka, nadmierne wydzielanie potu, nudności, uczucie ucisku w gardle, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk płuc. Po podaniu *i.v.*, szczególnie kilkakrotnie powtarzanym, może wystąpić potencjalnie śmiertelny wstrząs tiaminowy.
Ciąża i laktacja
Kategoria A. Brak danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania tiaminy podczas karmienia piersią.
Dawkowanie
Preparaty wit. B_1 *P.o.*: leczenie i zapobieganie awitaminozie B_1 25-30 mg/d (u alkoholików podaje się większe dawki, do 100 mg/d); leczenie zespołów bólowych 2 g/d. *I.m.*: 100 mg/d lub co 2. dzień; następnie stopniowo zmniejsza się dawkę. Leczenie obejmuje 15-20 wstrzyknięć, może być powtarzane. Pirofosforan tiaminy (kokarboksylaza). Leczniczo. *I.m.* lub *i.v.* Dorośli. 50-100 mg 3 ×/d. Dzieci. 10-25 mg 1 ×/d. Profilaktycznie. *I.v.* Dawkowanie indywidualne.
Uwagi
Tiamina powoduje zwiększenie ilości wydalanego moczu. Przed podaniem *i.m.* zaleca się śródskórne podanie dawki próbnej.

Kwas askorbinowy (ascorbic acid, vitamin C)
vitaminum

Działanie:
Witamina rozpuszczalna w wodzie, niezbędna w przemianach metabolicznych u wszystkich gatunków zwierząt i człowieka. Człowiek nie ma zdolności syntezy wit. C i zapotrzebowanie na nią musi pokrywać, spożywając ją w pokarmach. Kwas askorbinowy łatwo ulega przemianie w kwas dehydroaskorbinowy i uczestniczy w procesach oksydacyjno-redukcyjnych; witamina jest niezbędna w procesie przekształcania proliny w hydroksyprolinę, lizyny w hydroksylizynę podczas syntezy kolagenu (warunkując właściwy rozwój chrząstki, kości, zębów, prawidłowy przebieg procesu gojenia ran, utrzymanie mechanicznej odporności ścian kapilar). Kwas askorbinowy tworzy układy oksydacyjno-redukcyjne z cytochromem C, glutationem, nukleotydami flawinowymi i pirydynowymi. Uczestniczy w procesach metabolicznych tyrozyny, fenyloalaniny, kwasu foliowego, żelaza, histaminy, noradrenaliny, karnityny, białek i lipidów. Jest niezbędny w procesie hydroksylacji steroidów nadnerczowych, hydroksylacji cholesterolu do kwasów żółciowych. Hamuje peroksydację lipidów, unieczynnia wolne rodniki ponadtlenkowe. Stymuluje syntezę prostacykliny, hamuje wytwarzanie tromboksanu. Podany *p.o.* łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego i szybko dociera do tkanek. Osiąga większe stężenie w leukocytach i płytkach krwi niż w surowicy i erytrocytach. Z białkami osocza wiąże się w ok. 25%. $t_{1/2}$ wynosi ok. 16 dni. Ulega odwracalnemu utlenieniu do kwasu dehydroaskorbowego, a częściowo ulega biotransformacji do nieczynnych metabolitów w postaci siarczanu i kwasu szczawiowego, które są wydalane przez nerki. W przypadku podawania witaminy w dawkach przewyższających zapotrzebowanie, jest wydalana z moczem. Przenika przez barierę łożyska i do pokarmu kobiecego. Zdrowy organizm zawiera ok. 1,5 g wit. C, a dobowe zapotrzebowanie wynosi ok. 30-60 mg. Bogate w wit. C są owoce i warzywa, jednak ich długie przechowywanie lub gotowanie powoduje unieczynnienie witaminy. Mleko i inne produkty zwierzęce zawierają ją w małej ilości.
Wskazania
Zapobiegawczo: przed szkorbutem (lub przed chorobą Barlowa i Moellera) w przypadkach niedostatecznego dostarczania (nieprawidłowa dieta) lub zaburzeń wchłaniania (zespoły upośledzonego wchłaniania). W dużych dawkach w leczeniu stanów zwiększonego zapotrzebowania ustroju na witaminy: choroby gorączkowe, osłabienia organizmu podczas zakażenia i w okresie rekonwalescencji, uprawianie sportu i ciężka praca fizyczna, w ciąży i w okresie laktacji, w okresie młodzieńczym i w wieku podeszłym. Jest także stosowana w leczeniu zatruć substancjami wywołującymi methemoglobinemię, w utrudnionym gojeniu się ran i złamań kości, w skłonnościach do krwawień oraz jako środek zakwaszający mocz. Dodatkowe przyjmowanie jest konieczne w niedoborach wit. C w pożywieniu, w czasie sztucznego karmienia niemowląt, w dietach oszczędzających, np. w chorobach żołądka i jelit lub innych. Dopochwowo stosowany pomocniczo w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy i zapobieganiu mu. W przemyśle spożywczym i farmaceutycznym jest stosowana jako przeciwutleniacz.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Nie podawać dużych dawek (powyżej 1 g/d) chorym z kamicą dróg moczowych lub z nadmiernym wydalaniem szczawianów przez nerki.
Interakcje
Podczas stosowania większych dawek może fałszować wyniki niektórych testów wykonywanych metodami oksydoredukcyjnymi (oznaczanie glukozy, kreatyniny). Zwiększa szybkość eliminacji pochodnych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i amfetaminy, zmniejsza skuteczność pochodnych fenotiazyny, aminoglikozydów, zwiększa stężenie egzogennych estrogenów w surowicy. Ze względu na niezgodność chemiczną nie należy mieszać kwasu askorbinowego z preparatami zawierającymi sole metali (głównie miedzi i żelaza) oraz ze środkami o właściwościach utleniających. Wit. C podawana *p.o.* jednocześnie z solami żelaza zwiększa wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego, natomiast podana razem z cyjanokobalaminą może zmniejszyć skuteczność działania wit. B_{12}.
Działanie niepożądane
Lek podawany w dużych dawkach (powyżej 1 g/d) może powodować nadmierne wydalanie kwasu szczawiowego do moczu, krystalizację moczanów i cytrynianów, biegunki. Po podaniu *i.m.* lub *s.c.* ból w miejscu iniekcji. W trakcie szybkiego podawania preparatu *i.v.* mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie osłabienia. Po podaniu dopochwowym uczucie swędzenia lub pieczenia pochwy, bardzo rzadko reakcje nadwrażliwości.
Ciąża i laktacja
Nie zaleca się stosowania dużych dawek w ciąży ze względu na możliwość wystąpienia niedoboru wit. C u noworodków. Zachować ostrożność w okresie karmienia piersią. Tabletki dopochwowe można stosować w ciąży i okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Dorośli zapobiegawczo: *p.o.* średnio 60 mg/d u obu płci, kobiety w ciąży 80 mg/d, kobiety karmiące 100 mg/d; leczniczo: w stanach niedoboru wit. C *p.o.*, *i.m.* i *i.v.* 100-500 mg/d, celem zakwaszenia moczu *p.o.* 3-12 g/d

w daw. podz. co 4 h. W postaci tabletek dopochwowych 250 mg 1 ×/d, wieczorem, przed snem; stosować przynajmniej przez 6 dni. Dzieci do 1. rż. 5-8 kropli/d, małe dzieci 10 kropli/d, w wieku szkolnym 15-20 kropli/d, w razie większego zapotrzebowania można podawać 2 ×/d, leczniczo: *i.v.* lub *p.o.* 2. mż.-18. rż. 200-500 mg/d.
Uwagi
Niektóre preparaty do podawania pozajelitowego mogą zawierać siarczyny, mogące u niektórych osób (np. chorych na astmę lub nadwrażliwych) powodować objawy niepożądane, a także unieczynniać podawaną równocześnie tiaminę.

Sulfatiazol (sól srebrowa sulfatiazolu) (silver sulfathiazole)
chemotherapeuticum, dermaticum, sulfonamidum

Działanie:
Preparat o miejscowym działaniu przeciwbakteryjnym, zwłaszcza na bakterie Gram-ujemne. Związek ten, dzięki połączeniu srebra z sulfonamidem, wywiera o wiele silniejsze działanie wobec bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich niż sam sulfatiazol, a jednocześnie osłabia działanie alergizujące sulfonamidu. Ze względu na stosunkowo małą rozpuszczalność w wodzie możliwe jest utrzymanie stałego stężenia leku w ranie. Krem przyspiesza gojenie się oparzeń, chroni je przed zakażeniem, usuwa ból i pieczenie.
Wskazania
Oparzenia (także popromienne), odleżyny, przewlekłe owrzodzenia podudzi.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na sulfonamidy lub którykolwiek składnik preparatu, wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. Nie stosować u wcześniaków, noworodków i niemowląt do ukończenia 2. mż., a także u kobiet karmiących piersią. Należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozległymi ranami oparzeniowymi, we wstrząsie oraz u pacjentów z ranami oparzeniowymi, z którymi jest utrudniony kontakt. Ostrożnie stosować u osób z niewydolnością wątroby lub nerek. Podczas długotrwałego leczenia lub stosowania na duże powierzchnie należy kontrolować czynność wątroby, nerek i układu krwiotwórczego, a zwłaszcza liczbę krwinek białych. Nie stosować z innymi lekami o działaniu miejscowym.
Interakcje
Kwas foliowy lub pochodne kwasu *p*-aminobenzoesowego (prokaina) mogą osłabiać działanie przeciwbakteryjne soli srebrowej sulfatiazolu; wystąpienie tych interakcji jest uznawane za mało prawdopodobne.
Działanie niepożądane
Reakcje w miejscu podania: pieczenie, swędzenie, rumień. Po długotrwałym stosowaniu mogą wystąpić: uszkodzenie nerek lub wątroby, agranulocytoza, skaza krwotoczna, niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna, leukopenia, skórne objawy nadwrażliwości.
Ciąża i laktacja
Nie stosować w ciąży i okresie karmienia piersią z wyjątkiem sytuacji, w których korzyści z leczenia przewyższają ryzyko dla płodu.
Dawkowanie
Warstwę kremu grubości 2-3 mm nakłada się na poparzoną skórę zazwyczaj 1-2 ×/d. Krem można stosować metodą otwartą lub pod opatrunkiem okluzyjnym.
Uwagi
Należy przechowywać w chłodnym miejscu i chronić od światła.

Ceftriakson (ceftriaxone)
antibioticum

Działanie:
Cefalosporyna III generacji o wydłużonym okresie biologicznego półtrwania, podawana pozajelitowo 1 ×/d. Antybiotyk o działaniu bakteriobójczym, mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Oporny na działanie klasycznych β-laktamaz, jednak hydrolizowany przez enzymy o rozszerzonym profilu substratowym (ESβL) oraz chromosomalne cefalosporynazy (amp C) wytwarzane przez szczepy z derepresorowanym genem β-laktamazy. Spektrum przeciwbakteryjne - ziarenkowce Gram-dodatnie: *S. pneumoniae*, *Streptococcus* grupy A i B, *Staphylococcus* z wyjątkiem szczepów opornych na metycylinę (MRSA), beztlenowe ziarenkowce (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*), pałeczki i ziarenkowce Gram-ujemne: *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* - duża aktywność, zwłaszcza wobec *P. mirabilis*), *H. influenzae* (w tym szczepy β-laktamazododatnie - duża aktywność), *N. gonorrhoeae* (w tym szczepy β-

laktamazododatnie), *Borrelia*, *Pasteurella*, *Brucella*. Mała aktywność: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*. Brak aktywności wobec: *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, gronkowców (MRSA), *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*. Antybiotyk stosowany pozajelitowo. t_{max} po podaniu *i.m.* wynosi 2-3 h. W 85-95% wiąże się z białkami osocza. Szybko i dobrze przenika do większości tkanek i płynów ustrojowych; stężenie terapeutyczne osiąga m.in. w nerkach, kościach, mięśniu sercowym, żółci, płynach wysiękowych i płynie mózgowo-rdzeniowym. Przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego. $t_{1/2}$ w surowicy krwi wynosi 5,8-8,7 h, u niemowląt i małych dzieci 4,5 h, a u osób po 70. rż. ok. 8,9 h, w niewydolności nerek 12-18 h, w trakcie hemodializy 16 h. 33-67% wydalane jest z moczem w stanie niezmienionym, reszta z kałem. W przypadku upośledzonej czynności nerek obserwuje się nieco zwiększone wydalanie leku z żółcią, a przy upośledzonej czynności wątroby zwiększa się wydalanie przez nerki. Tylko w razie równoczesnego zaburzenia czynności nerek i wątroby może dojść do kumulacji leku w organizmie. Hemodializa nie usuwa znamiennych ilości ceftriaksonu.

Wskazania

Zakażenia układu moczowego wywołane m.in. przez *E. coli, P. mirabilis, P. vulgaris, Morganella morganii, K. pneumoniae*; zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym wywołane przez *S. pneumoniae* (wyłączając szczepy oporne na penicylinę), *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae*; *E. coli, Enterobacter aerogenes, P. mirabilis, S. marcescens*; posocznica wywołana przez *S. pneumoniae* (wyłączając szczepy oporne na penicylinę), *E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae*; zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, szczególnie wywołane przez *H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae* (wyłączając szczepy oporne na penicylinę); zakażenia wewnątrz jamy brzusznej wywołane przez *E. coli, K. pneumoniae*, *Prevotella melaninogenica, Clostridium spp.* (z wyjątkiem szczepów *Clostridium difficile*), *Peptostreptococcus spp.*; zakażenia kości i stawów (w tym pooperacyjne) wywołane przez *S. pneumoniae* (wyłączając szczepy oporne na penicylinę), *E. coli, P. mirabilis, K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*; zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *S. pyogenes*, paciorkowce z grupy *viridans*, *E. coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca, K. pneumoniae*, *P. mirabilis, Morganella morganii, S. marcescens, Peptostreptococcus spp*.; zakażenia w obrębie miednicy mniejszej, w tym rzeżączka (*N. gonorrhoeae)*; profilaktyka zakażeń okołooperacyjnych, borelioza z Lyme w okresie wystąpienia ciężkich objawów neurologicznych, kardiologicznych lub zapalenia stawów, spowodowanych przez *Borrelia burgdorferi*. Profilaktyka w chirurgii: jednorazowe podanie antybiotyku w dawce 1 g, jednak niektóre sytuacje wymagają wydłużenia czasu podawania. Ceftriakson uważany jest za antybiotyk bezpiecznie stosowany w empirycznej terapii zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u niemowląt i dzieci. U noworodków, ze względu na duży stopień wiązania z albuminami, wypiera bilirubinę z jej połączeń z białkami i może wzmagać żółtaczkę fizjologiczną. Ze względu na jednorazowe dawkowanie w ciągu doby może być stosowany w lecznictwie otwartym do kontynuacji leczenia ciężkich postaci zakażeń. Pozwala to na skrócenie pobytu na oddziale szpitalnym.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefalosporyny. Nie stosować u wcześniaków. Ceftriakson należy także podawać ostrożnie w przypadku stwierdzonej nadwrażliwości na penicyliny ze względu na możliwość wystąpienia reakcji krzyżowej, w chorobach przewodu pokarmowego (zwłaszcza w zapaleniu okrężnicy), u chorych ze współistniejącą niewydolnością wątroby i/lub nerek. Należy unikać stosowania ceftriaksonu u osób z chorobami dróg żółciowych. Nie należy stosować u noworodków z hiperbilirubinemią, zwłaszcza u wcześniaków. Ceftriaksonu i preparatów *i.v.* zawierających wapń nie wolno mieszać, podawać przez to samo wkłucie, a także przez różne wkłucia (nawet po przeciwległej stronie). Preparat *i.v.* zawierający wapń można podać po upływie 48 h po ostatniej dawce ceftriaksonu.

Interakcje

Z antybiotykami aminoglikozydowymi, piperacyliną, karbenicyliną i mezlocyliną ceftriakson działa synergistycznie. W ciężkich zakażeniach wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne zwykle stosowany w skojarzeniu z aminoglikozydami, w zakażeniach z udziałem beztlenowców - w skojarzeniu z metronidazolem. Zmniejsza działanie diazepamu. Nie obserwowano reakcji disulfiramowej po spożyciu alkoholu przez osoby leczone ceftriaksonem. Wykazuje niezgodności fizyczne z solami wapnia, preparatami krwiopochodnymi, aminokwasami i antybiotykami aminoglikozydowymi. Nie należy podawać roztworu ceftriaksonu równocześnie z preparatami *i.v.* zawierającymi jony wapnia (np. żywienie pozajelitowe). Należy zachować odstęp 48 h pomiędzy podaniem ceftriaksonu i preparatów zawierających wapń i odwrotnie. Nie ma danych dotyczących równoczesnego stosowania ceftriaksonu i doustnych preparatów zawierających wapń. Nie należy mieszać roztworów ceftriaksonu i aminoglikozydów w jednej strzykawce lub pojemniku do wlewów z uwagi na możliwość ich wzajemnej inaktywacji. W przypadku konieczności równoczesnego zastosowania tych leków należy je wstrzykiwać w różne miejsca ciała. Ceftriakson nie wzmaga nefrotoksycznego działania antybiotyków aminoglikozydowych, a także nie obserwuje się upośledzenia czynności nerek podczas jednoczesnego podawania ceftriaksonu z silnie działającymi lekami moczopędnymi, np. furosemidem. Podczas stosowania

ceftriaksonu można otrzymać fałszywie dodatnie wyniki w testach redukcyjnych na obecność glukozy w moczu. W badaniach serologicznych wystąpić może fałszywie dodatni odczyn Coombsa.
Działanie niepożądane
Ból, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żyły po podaniu *i.v.*, odczyny alergiczne: osutka, świąd, podwyższona temperatura ciała lub dreszcze; zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia smaku, rzadko rzekomobłoniaste zapalenie jelit; odwracalna „rzekoma kamica" dróg żółciowych, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy; przejściowe zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, sporadycznie - krwinkomocz, białkomocz, cukromocz oraz pojawienie się wałeczków nerkowych w moczu; zmiany w morfologii krwi, w tym eozynofilia, leukopenia, rzadko - niedokrwistość hemolityczna, neutropenia, limfopenia, małopłytkowość, wydłużenie czasu protrombinowego; bóle i zawroty głowy; drożdżyca pochwy; skurcz oskrzeli; dodatni odczyn Coombsa. Donoszono o śmiertelnych powikłaniach wśród wcześniaków wywołanych przez wytrącone w płucach lub nerkach związki ceftriaksonu z wapniem. Przedawkowanie może prowadzić do zaburzeń czynności nerek i zaburzeń neurologicznych. Leczenie objawowe polega na wyrównaniu zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, gdyż nie jest możliwe usunięcie znaczących ilości ceftriaksonu za pomocą hemodializy.
Ciąża i laktacja
Kategoria B. Cefalosporyny przenikają w nieznacznych ilościach do pokarmu kobiecego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Dorośli, dzieci po 12. rż. oraz chorzy w podeszłym wieku: *i.v.* lub *i.m.* 1-2 g 1 ×/d lub w 2 daw. podz. Całkowita dawka dobowa - 4 g. W leczeniu rzeżączki zaleca się podanie *i.m.* jednorazowej dawki 250 mg. Profilaktyka zakażeń okołooperacyjnych: 1 g *i.v.* jednorazowo 30-120 min przed zabiegiem chirurgicznym. Dzieci do 12. rż.: 50-75 mg/kg mc./d *i.v.* lub *i.m.* w 2 daw. podz. (dzieciom do 2. mż. lek podawać tylko *i.v.*). Całkowita dawka dobowa - 2 g. W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci: 100 mg/kg mc. 1 ×/d lub w 2 daw. podz. (nie przekraczać maks. dopuszczalnej dawki - 4 g/d). Dzieciom do 2,5. rż. nie podawać roztworu ceftriaksonu z lidokainą. W ciężkiej niewydolności nerek, jeśli klirens kreatyniny wynosi mniej niż 10 ml/min, dawkę należy ograniczyć do 1 g/d.
Uwagi
Podawanie 1 ×/d umożliwia stosowanie preparatu ceftriaksonu w lecznictwie otwartym, w kontynuacji szpitalnego leczenia poważnych zakażeń. Odwracalna „rzekoma kamica" dróg żółciowych powodowana przez złogi soli wapniowej ceftriaksonu nie wymaga interwencji chirurgicznej, gdyż objawy ustępują w ciągu 15 dni po leczeniu. Lek nie wpływa na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi, obsługiwania maszyn będących w ruchu lub wykonywania innych czynności wymagających wzmożonej uwagi lub dobrej sprawności ruchowej. Zmniejszenie dawkowania antybiotyku u chorych z niewydolnością nerek lub wątroby nie jest konieczne pod warunkiem, że dawka dobowa nie przekracza 2 g. Monitorowanie stężenia leku jest konieczne u osób poddawanych dializie. Ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń hematologicznych podczas długotrwałego leczenia ceftriaksonem, u osób otrzymujących ten antybiotyk dłużej niż 10 dni należy kontrolować obraz krwi. U chorych z niedoborem wit. K należy kontrolować czas protrombinowy i ewentualnie wprowadzić suplementację wit. K.

Chloramfenikol (chloramphenicol)
antibioticum

Działanie:
Antybiotyk wytwarzany przez *Streptomyces venezuelae*, otrzymywany jednak przez syntezę chemiczną. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na blokowaniu biosyntezy białka w rybosomach. Chloramfenikol wykazuje działanie bakteriostatyczne wobec gronkowców i pałeczek Gram-ujemnych z rodziny *Enterobacteriaceae*, natomiast bakteriobójcze wobec *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Neisseria meningitidis*, ale nie wobec *Streptococcus* grupy B. Spektrum przeciwbakteryjne - bakterie Gram-dodatnie: ziarenkowce tlenowe i beztlenowe, mała aktywność wobec gronkowców i enterokoków; bakterie Gram-ujemne: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (w naszych warunkach bardzo rzadko spotyka się szczepy oporne), pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*, w tym *Salmonella*, *Shigella* (występują szczepy oporne), *Rickettsia*, *Spirochaeta*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Leptospira*, *Legionella*, *Brucella*, *Pasteurella*, *Bordetella*; beztlenowce: ziarenkowce i pałeczki Gram-ujemne, w tym *Bacteroides fragilis* (średnio wrażliwe). Nieaktywny wobec *Pseudomonas aeruginosa*, *Nocardia*. Szczepy oporne występują wśród pałeczek z rodzaju *Salmonella*, *Shigella*. Oporność związana jest z syntezą acetylotransferazy chloramfenikolowej. Chloramfenikol jest rozpuszczalny w lipidach, nie rozpuszcza się w wodzie. Forma zestryfikowana do podawania pozajelitowego

jest rozpuszczalna w wodzie. Po podaniu *p.o.* wchłania się szybko w ok. 90%. W 50% (25-60%) wiąże się z białkami osocza. Odsetek wiązania z białkami zmniejsza się u chorych z marskością wątroby oraz u noworodków. Dobrze przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanki mózgowej, moczu, płynu wysiękowego, żółci przy drożnych przewodach żółciowych, płodu, pokarmu kobiecego, cieczy wodnistej, ciała szklistego, opłucnej, płynu stawowego; stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi ok. 50% stężenia w surowicy, stężenie we krwi pępowinowej płodu i wodach płodowych wynosi 30-80% stężenia w surowicy matki, stężenie w pokarmie kobiecym - 50% stężenia w surowicy. Antybiotyk jest metabolizowany do formy nieaktywnej w wątrobie przez transferazę glukuronową. $t_{1/2}$ wynosi 1,5-3 h, w niewydolności nerek 3-5 h, w trakcie hemodializy 3 h, w niewydolności wątroby - 6 h. Wydalany jest do 90% przez nerki w formie nieaktywnej; 10-12% w formie aktywnej, w niewielkim odsetku także z żółcią. Antybiotyk wymaga częstego monitorowania stężenia w surowicy u noworodków, w pozostałych przypadkach przynajmniej 1 ×/tydz.

Wskazania

Miejscowo - w zakażeniach skóry, gałki ocznej, ucha. Ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych ogólnie lek należy stosować wyjątkowo. Jest antybiotykiem alternatywnym w leczeniu: zagrażających życiu zakażeń pałeczką *Haemophilus influenzae* (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), ropni mózgu, zakażeń bakteriami beztlenowymi (destrukcyjne zakażenia płuc, ropień mózgu, ropień miednicy mniejszej), duru brzusznego, brucelozy, riketsjozy, tularemii.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, niedostateczna aktywność dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, ostra porfiria, choroby szpiku kostnego, okres szczepień ochronnych i odczulania. Należy zachować ostrożność u chorych z niewydolnością nerek i/lub wątroby. Nie należy stosować u wcześniaków i noworodków (tylko w przypadkach zagrożenia życia, gdy nie ma możliwości zastosowania innego antybiotyku).

Interakcje

Nasila działanie dikumarolu, warfaryny, difenylohydantoiny, chlorpropamidu, tolbutamidu, fenytoiny, barbituranów. Fenytoina zwiększa stężenie chloramfenikolu we krwi i nasila jego działanie toksyczne. Ryfampicyna, fenobarbital zmniejszają stężenie chloramfenikolu we krwi. Chloramfenikol osłabia działanie wit. B_{12} oraz soli żelaza. W skojarzeniu z cymetydyną zwiększa się ryzyko niedokrwistości aplastycznej. Osłabia działanie cyklofosfamidu. Zmienia $t_{1/2}$ paracetamolu we krwi (może go zarówno skracać, jak i wydłużać). W skojarzeniu z alkoholem może dojść do reakcji jak w przypadku disulfiramu.

Działanie niepożądane

Po podaniu *p.o.* - suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej i języka, objawy alergiczne, po dużych dawkach lub przedłużonej terapii może powodować zapalenie nerwu wzrokowego, zawroty i bóle głowy, zaburzenia psychiczne, u osób z genetycznie uwarunkowaną niedostateczną aktywnością dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej - niedokrwistość hemolityczna. Toksyczność: supresyjne działanie na szpik kostny zwykle związane jest z dużymi dawkami lub przedłużoną terapią. Duże ryzyko toksycznego działania występuje u noworodków i osób z niewydolnością wątroby. Zespół szarego dziecka - podawania chloramfenikolu należy unikać u wcześniaków i noworodków do 2. tyg. życia. Niedokrwistość, retikulocytopenia, neutropenia, zwiększenie stężenia żelaza. Efekt ten jest odwracalny i związany z blokowaniem przez antybiotyk mitochondrialnej syntezy białka. Niedokrwistość aplastyczna występuje rzadko - w 1 na 25 000-40 000 cyklów leczenia chloramfenikolem. Mechanizm tego powikłania jest nieznany, wydaje się, że występują pewne predyspozycje genetyczne. Może wystąpić także po stosowaniu maści do oczu lub kropli donosowych. Objawy występują od tygodnia do miesiąca po stosowaniu leku. Po zastosowaniu miejscowym wystąpić może podrażnienie w postaci zaczerwienienia, kłucia oraz skórne reakcje uczuleniowe; długotrwałe leczenie może spowodować nadkażenia drożdżakami.

Ciąża i laktacja

Kategoria D. Lek przenika do pokarmu kobiecego. Nie stosować w okresie karmienia piersią.

Dawkowanie

Miejscowo: 3 ×/d. *I.v.* Dorośli. 2-4 g/d w 4 daw. podz. (dawka minimalna: 1,5 g/d), maks. dawka całkowita wynosi 25 g; *p.o.* 1-2 g/d w 4 daw. podz. Dzieci i niemowlęta: 50-75 mg/kg mc./d w 4 daw. podz. (maks. dawka całkowita na leczenie wynosi 700 mg/kg mc. i może być stosowana w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych). Noworodki: do 7. dnia życia 25 mg/kg mc. 1 ×/d lub w 4 daw. podz.; po 7. dniu życia 37,5-50 mg/kg mc./d w 2 daw. podz. Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 14 dni. U osób z niewydolnością nerek i/lub wątroby konieczna modyfikacja dawki.

Uwagi
Przed podaniem antybiotyku, a także w czasie leczenia, należy kontrolować morfologię krwi oraz stężenie leku w surowicy. Dopuszczalne stężenie wynosi 10-20 mg/l, ryzyko supresji szpiku występuje w przypadku stężenia 25 mg/l. Nie stosować dłużej, niż to jest konieczne. Nie powtarzać leczenia.

Lamiwudyna (lamivudine)
virustaticum

Działanie:
Lek o działaniu przeciwwirusowym, jest *in vitro* silnym wybiórczym inhibitorem replikacji HIV-1 i HIV-2. Wykazuje aktywność przeciwko wyizolowanym z materiału klinicznego opornym na zydowudynę szczepom HIV. Działa także na wirusa WZW B (HBV). Zależność między wrażliwością na lamiwudynę HIV *in vitro* a odpowiedzią kliniczną na leczenie jest przedmiotem badań. Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* mogą się różnić w zależności od zastosowanego testu. Oporność na lamiwudynę stwierdzono w przypadku szczepów HIV wyizolowanych od pacjentów, którzy byli leczeni lamiwudyną. Powstaje ona w wyniku mutacji M184V w miejscu aktywnym odwrotnej transkryptazy wirusa. Badania *in vitro* wykazują, że szczepy HIV oporne na zydowudynę, mogą stać się wrażliwe na zydowudynę po nabyciu oporności na lamiwudynę. Zydowudyna i stawudyna zachowują swoje przeciwretrowirusowe działanie na wirusy HIV-1 oporne na lamiwudynę, abakawir zachowuje swoje działanie przeciwretrowirusowe dla zmutowanych wirusów HIV opornych na lamiwudynę (M184V). Zmutowane wirusy z kolei wykazują <4-krotnie zmniejszoną wrażliwość na didanozynę i zalcytabinę. Lek wykazuje działanie addytywne lub synergistyczne z innymi lekami działającymi przeciwko HIV, szczególnie z zydowudyną, hamując replikację HIV w hodowlach komórkowych. *In vitro* lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną opóźnia powstanie opornych na zydowudynę wyizolowanych szczepów HIV u osób, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciw retrowirusom. W badaniach *in vitro* lamiwudyna wykazuje małą cytotoksyczność wobec limfocytów krwi obwodowej, zróżnicowanych limfocytów i komórek linii monocyt-makrofag oraz pozostałych komórek macierzystych szpiku. Lamiwudyna jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo do 5'-trifosforanu, którego wewnątrzkomórkowy $t_{1/2}$ wynosi 10,5-15,5 h. 5'-trifosforan lamiwudyny jest słabym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HIV. Głównym mechanizmem działania jest blokowanie powstawania łańcucha DNA zależnego od odwrotnej transkryptazy HIV. Lamiwudyna nie wpływa na metabolizm komórkowy deoksynukleotydów i ma niewielki wpływ na komórki ssaków i zawartość mitochondrialnego DNA. Wykazano hamujący wpływ na odwrotną transkryptazę - enzym biorący udział w przepisywaniu progenomu HBV (wirus zapalenia wątroby typu B) do HBV-DNA. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, jej dostępność biologiczna po podaniu *p.o.* u dorosłych wynosi zwykle ok. 80-85%. Po podaniu *p.o.* t_{max} wynosi ok. 1 h. Średni $t_{1/2}$ w osoczu w fazie eliminacji wynosi ok. 5-7 h, $t_{1/2}$ w komórce wynosi 16-19 h. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w dawkach terapeutycznych i ograniczone wiązanie z albuminami osocza (16-36%). Wydalanie odbywa się przez nerki (ponad 70%), w wyniku aktywnego wydzielania przez kanaliki nerkowe, natomiast w niewielkim stopniu (mniej niż 10%) jest metabolizowana w wątrobie. Eliminacja leku zmienia się u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, związaną z chorobą lub wiekiem. U dzieci stężenia leku w surowicy są relatywnie mniejsze niż u dorosłych. Wynika to między innymi z mniejszego wchłaniania (dostępność biologiczna wynosi ok. 65%) i zwiększonego klirensu. Dlatego też u dzieci stosuje się większe dawki - 8 mg/kg mc./d; powodują one porównywalną jak u dorosłych ekspozycję na lek w zakresie dawek (do dawki 150 mg 2 ×/d). Ekspozycja u dzieci do 6. rż. może być mniejsza o ok. 30% niż w innych grupach wiekowych. Dane farmakokinetyczne u dzieci w wieku do 3. mż. są ograniczone, u noworodków w 1. tyg. życia obserwowano zmniejszenie klirensu lamiwudyny podanej *p.o.* spowodowane prawdopodobnie niedojrzałością nerek i zmiennym stopniem wchłaniania. Zalecana dawka dla noworodków i niemowląt do 6 tż. wynosi 4 mg/kg mc./d. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas podawania z posiłkami, gdyż dostępność biologiczna lamiwudyny nie zmienia się, chociaż obserwowano wydłużenie średniego czasu do uzyskania maks. stężenia w surowicy i zmniejszenie maks. stężenia w surowicy.
Wskazania
Leczenie zakażenia HIV z postępującym niedoborem odporności (liczba komórek CD4 =<500/µl) u dorosłych i dzieci; lek stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Leczenie przewlekłego WZW typu B u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji, trwale zwiększoną aktywnością ALT i histologicznym potwierdzeniem stanu zapalnego w wątrobie i/lub zwłóknienia, a także u dorosłych z niewyrównaną chorobą wątroby. Lek stosowany również w skojarzeniu z interferonem alfa-1b.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. W leczeniu zakażenia HIV lek nie jest zalecany do stosowania w monoterapii. Nie należy stosować u chorych z małą liczbą neutrofili (<750/µl) lub z małym stężeniem hemoglobiny (<7,5 g/100 ml, tj. 4,65 mmol/l). Ostrożnie u osób z upośledzoną czynnością wątroby i/lub nerek. W leczeniu AIDS, ze względu na stosowanie lamiwudyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, należy brać pod uwagę także przeciwwskazania do stosowania tych leków. Dane dotyczące leczenia zakażenia HIV u osób do 12. rż. są ograniczone, nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia dzieci do 2. rż. W leczeniu chorych zakażonych HIV odnotowano przypadki nieskuteczności wirusologicznej i nagłej oporności we wczesnym stadium, kiedy lamiwudynę stosowano w skojarzeniu z fumaranem dizoproksylu tenofowiru i abakawirem oraz z fumaranem dizoproksylu tenofowiru i didanozyną w dawkowaniu 1 ×/d. Notowano rzadkie przypadki zapalenia trzustki, dlatego stosowanie leku należy natychmiast przerwać, jeśli kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki. W czasie stosowania analogów nukleozydów odnotowano przypadki kwasicy mleczanowej, zwykle związanej z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, może się też wiązać z niewydolnością wątroby, zapaleniem trzustki lub niewydolnością nerek. Jej wczesne objawy to łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego (szybki i/lub głęboki oddech) albo objawy neurologiczne (w tym spowolnienie motoryczne). Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dużą śmiertelnością, zwykle występuje po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia. Leczenie analogami nukleozydów należy przerwać w przypadku wystąpienia objawów nadmiaru mleczanów i kwasicy metabolicznej lub mleczanowej, postępującej hepatomegalii albo szybkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz. Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów pacjentowi (zwłaszcza otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innym znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (w tym niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni WZW typu C i leczeni interferonem alfa i rybawiryną mogą stanowić grupę specjalnego ryzyka, dlatego wymagają szczególnie uważnej obserwacji. *In vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów, co może powodować zaburzenia przemijające czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie stężenia lipazy). Zgłaszano zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV wiąże się ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (*combination antiretroviral therapy* - CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane przez wirus cytomegalii, uogólnione i/lub miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *P. jiroveci* (dawniej *P. carinii*). U pacjentów z przewlekłym WZW typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem działań niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli leczenie lamiwudyną u pacjentów jednocześnie zakażonych WZW typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynnościowych wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre zaostrzenie zapalenia wątroby. Nie zaleca się stosowania w leczeniu WZW B u osób do 18. rż. Dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z mutacją wirusa HBV typu pre-core i u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie immunosupresyjne, w tym chemioterapię przeciwnowotworową, są ograniczone. Nie ma wystarczających danych potwierdzających korzyści ze wznowienia leczenia lamiwudyną u pacjentów, u których objawy nawrotu zapalenia wątroby rozwinęły się po zakończeniu leczenia tym lekiem. U pacjentów z mutacją YMDD wirusa HBV i pogorszeniem choroby wątroby (zwiększenie aktywności ALT z cechami marskości wątroby lub bez nich) albo nawrotem WZW typu B po przeszczepieiu wątroby, należy rozważyć zmianę lub dołączenie dodatkowego leku. Leczenie analogami nukleozydów należy przerwać w przypadku wystąpienia szybkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz, postępującej hepatomegalii albo kwasicy metabolicznej lub mleczanowej o nieznanej etiologii; należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów pacjentom (zwłaszcza otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (włączając w to przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu) oraz u pacjentówze współistniejącym WZW typu C i leczeni interferonem alfa oraz rybawiryną. Należy kontrolować

zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów; w przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. U pacjentów z zaawansowaną chorobą HIV, poddawanych długotrwałemu skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu odnotowano przypadki martwicy kości.
Interakcje
Nie stosować z emtrycytabiną ani z innymi preparatami zawierającymi lamiwudynę. Ogólnie prawdopodobieństwo interakcji jest małe, co wynika z ograniczonego metabolizmu, niewielkiego wiązania z białkami i prawie całkowitego klirensu nerkowego. Stężenie zydowudyny nie zmienia się znacząco podczas równoczesnego podawania lamiwudyny. Zydowudyna nie wpływa na farmakokinetykę lamiwudyny. Lamiwudyna może hamować wewnątrzkomórkową fosforylację zalcytabiny, gdy obydwa leki są podawane równolegle, dlatego nie zaleca się jej stosowania w skojarzeniu z zalcytabiną. Nie zaleca się równoległego podawania lamiwudyny i postaci do podawania *i.v.* gancyklowiru lub foskarnetu. Podawanie trimetoprimu powoduje zwiększenie stężenia lamiwudyny w surowicy, jednak dopóki u chorego nie występuje upośledzona czynność nerek, nie ma konieczności zmiany dawkowania leku. Należy unikać podawania lamiwudyny z ko-trimoksazolem w dużych dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *P. jiroveci* i toksoplazmozy. Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę interferonu α. Należy brać pod uwagę interakcje z innymi stosowanymi równolegle lekami, zwłaszcza, jeśli są one wydalane głównie przez nerki.
Działanie niepożądane
Podczas leczenia zakażenia HIV. Często: bóle głowy, bezsenność, kaszel, objawy ze strony nosa, nudności, wymioty, bóle lub skurcze brzucha, biegunka, zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka, osutka, łysienie, bóle stawów, choroby mięśni. Niezbyt często: neutropenia i niedokrwistość (obie czasami ciężkie), małopłytkowość, przemijające zwiększenie aktywności AST lub ALT. Rzadko: zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy, zapalenie wątroby, rabdomioliza. Bardzo rzadko: czysta aplazja układu czerwonokrwinkowego, obwodowa neuropatia (lub parestezje). Podczas stosowania analogów nukleozydów obserwowano przypadki kwasicy mleczanowej, niekiedy zakończone zgonem. Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV wiąże się ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą podskórnej tkanki tłuszczowej w obwodowych częściach ciała i w twarzy, zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznej i narządowej, przerostem piersi i gromadzeniem się tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark"). Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów.
U zakażonych wirusem HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Przypadki martwicy kości odnotowano u chorych z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą HIV lub poddanych długotrwałej CART. Podczas leczenia WZW B. Częstość występowania działań niepożądanych jest podobna jak u osób otrzymujących placebo. Prawdopodobny związek ze stosowaniem leku mogą mieć następujące działania niepożądane: zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności CK. Ponadto podczas leczenia stwierdza się złe samopoczucie, zmęczenie, zakażenia dróg oddechowych, dyskomfort w obrębie gardła i migdałków, bóle głowy, dyskomfort i bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Po wprowadzeniu leku na rynek występowały także:wysypka, świąd, małopłytkowość, choroby mięśni, obrzęk naczynioruchowy. Przedawkowanie: objawy ustępują samoistnie; należy stosować leczenie objawowe, skuteczna może być również hemodializa.
Ciąża i laktacja
Kategoria C. Może być stosowany w czasie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Nie zaleca się karmienia piersią w okresie stosowania leku.
Dawkowanie
Lek można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od niego. Zakażenie HIV. Dorośli i dzieci po 12. rż. 150 mg 2 ×/d lub 300 mg 1 ×/d; u dzieci od 3. mż. do 12. rż., <30 kg mc., stosuje się dawkę 4 mg/kg mc. 2 ×/d (nie więcej niż 150 mg 2 ×/d) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dorośli i dzieci po 12. rż. z niewydolnością nerek. Klirens kreatyniny >=50 ml/min - pierwsza dawka 150 mg, a dawki podtrzymujące - 150 mg 2 ×/d; klirens kreatyniny 30-50 ml/min - pierwsza dawka 150 mg, a dawki podtrzymujące - 150 mg 1 ×/d; klirens kreatyniny <30 ml/min - jeżeli wymagane są dawki <150 mg, to zaleca się podawanie roztworu do stosowania *p.o*. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania lamiwudyny u dzieci z zaburzeniami czynności nerek. Zalecane dawkowanie u dzieci 3. mż.-12. rż. Klirens kreatyniny >=50 ml/min - pierwsza dawka 4 mg/kg mc., a dawki podtrzymujące - 4 mg/kg mc. 2 ×/d; klirens kreatyniny 30-50 ml/min - pierwsza dawka 4 mg/kg mc., a dawki podtrzymujące - 4 mg/kg mc. 1 ×/d; klirens kreatyniny 15-30 ml/min - pierwsza dawka 4 mg/kg mc., a dawki podtrzymujące - 2,6 mg/kg mc. 1 ×/d; klirens kreatyniny 5-15 ml/min - pierwsza dawka 4 mg/kg

mc., a dawki podtrzymujące - 1,3 mg/kg mc. 1 ×/d; klirens kreatyniny <5 ml/min - pierwsza dawka 1,3 mg/kg mc., a dawki podtrzymujące - 0,7 mg/kg mc. 1 ×/d. Przewlekłe WZW typu B. Dorośli. 100 mg/d. Optymalny okres leczenia jest nieznany. U chorych z dodatnim wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg z przewlekłym WZW typu B bez marskości leczenie powinno trwać przynajmniej 6-12 mies. po potwierdzeniu serokonwersji HBeAg (zanik HbeAg, zanik miana HBV DNA z wykryciem HBeAb), aby ograniczyć ryzyko nawrotu wirusologicznego, albo do serokonwersji HBsAg lub utraty skuteczności. Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować miana HBV DNA i aktywność ALT w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego. U chorych z przewlekłym WZW typu B z ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg (wirus z mutacją w regionie poprzedzającym gen kodujący białko rdzeniowe - *region pre-core*), bez marskości, leczenie należy kontynuować przynajmniej do wystąpienia serokonwersji HBs lub do utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia zalecana jest ponowna ocena w regularnych odstępach czasu, w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest właściwe dla danego pacjenta. U pacjentów z WZW typu B i zarówno z dodatnim, jak i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, u których powstanie mutacja YMDD (tyrozyna-metioninaasparaginian-asparaginian) wirusa HBV, może dojść do zmniejszenia odpowiedzi terapeutycznej na lamiwudynę, na co wskazuje zwiększenie miana HBV DNA i aktywności ALT w porównaniu z wartościami na początku leczenia. U chorych z mutacją YMDD wirusa HBV należy rozważyć zmianę lub dołączenie innego leku. U chorych z niewyrównaną chorobą wątroby lub marskością wątroby i u otrzymujących przeszczep wątroby nie zaleca się przerywania leczenia. W przypadku utraty skuteczności leczenia, którą można przypisać pojawieniu się mutacji YMDD wirusa HBV, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia lub zmianę leczenia.
U chorych z umiarkowaną i zaawansowaną niewydolnością nerek należy zmodyfikować dawkowanie: pierwsza dawka wynosi 100 mg, jeśli klirens kreatyniny wynosi <15 ml/min, dawkę początkową zmniejsza się do 35 mg. Dawkę podtrzymującą podaje się 1 ×/d; zależy ona od klirensu kreatyniny: 30-50 ml/min - 50 mg/d, 15-30 ml/min - 25 mg/d, 5-15 ml/min - 15 mg/d, <5 ml/min - 10 mg/d. W przypadku upośledzonej czynności wątroby zmiana dawkowania leku nie jest konieczna.
Uwagi
W badaniach na zwierzętach nie wykazano toksycznego wpływu na narządy wewnętrzne. Pacjenci powinni zostać poinformowani, że prowadzone leczenie przeciwwirusowe (przy włączeniu lamiwudyny) nie gwarantuje zabezpieczenia przed ryzykiem przeniesienia HIV lub HBV przez kontakty seksualne czy zakażoną krew. Preparat przeznaczony do leczenia WZW B zawiera mniejszą dawkę leku i nie powinien być stosowany w leczeniu zakażenia HIV.

Zydowudyna (zidovudine)
virustaticum

Działanie:
Analog syntetyczny tymidyny hamujący replikację retrowirusów: HIV-1, w mniejszym stopniu HIV-2, w dużych stężeniach hamuje replikację wirusa Epsteina i Barr. Ma słabe działanie przeciwbakteryjne i przeciwpierwotniakowe. Lek ulega fosforylacji do monofosforanu w komórkach zdrowych i zakażonych za pomocą komórkowej kinazy tymidynowej. Następnie ten sam enzym przekształca go do difosforanu, który pod wpływem innych enzymów komórkowych jest przekształcany do aktywnej postaci trifosforanu. Czynna postać leku - trifosforan zydowudyny hamuje odwrotną transkryptazę wirusa oraz po wbudowaniu do cząsteczki DNA wirusa zatrzymuje jej syntezę. Powinowactwo trifosforanu AZT do odwrotnej transkryptazy HIV jest ok. 100-krotnie większe niż do komórkowej α polimerazy DNA. Zwiększa liczbę limfocytów CD4, zmniejsza stężenie antygenu p24 HIV we krwi. Zmniejsza częstość zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, wydłuża czas przeżycia. Zmniejszona wrażliwość na zydowudynę i pojawianie się szczepów opornych ogranicza kliniczną przydatność zydowudyny w monoterapii. Równoległe stosowanie zydowudyny z lamiwudyną opóźnia powstanie szczepów opornych na zydowudynę u osób dotychczas nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi. Zydowudyna działa synergistycznie z interferonem α, lamiwudyną i didanozyną. Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, dostępność biologiczna wynosi 60-70%, największe stężenie osiąga po 30-90 min. Wiąże się z białkami osocza w 34-38%. $t_{1/2}$ we krwi wynosi ok. 1 h. Przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, przenika przez łożysko. W wątrobie jest metabolizowana do nieczynnego glukuronianu wydalanego z moczem. Parametry farmakokinetyczne zydowudyny u dzieci od 6. mż. są podobne do parametrów oznaczonych u dorosłych. Dawkowanie 180 mg/m^2 pc. 4 ×/d u dzieci wywoływało podobne AUC i stężenia jak podanie dawki 200 mg/m^2 pc. 6 ×/d u dorosłych. U noworodków do 14. dż. odnotowano zmniejszone sprzęganie zydowudyny z kwasem glukuronowym, a w konsekwencji zwiększoną dostępność

biologiczną, zmniejszony klirens oraz wydłużony $t_{1/2}$. Podczas stosowania zydowudyny u ciężarnych stężenie osoczowe leku u noworodka w czasie porodu było podobne do stężenia osoczowego u matki.

Wskazania

Stosowana u chorych zakażonych HIV, w monoterapii lub terapii skojarzonej. W celu zapobieżenia przeniesienia zakażenia z matki na płód stosuje się u ciężarnych z dodatnim wynikiem badania na obecność wirusa HIV (po 14. tyg. ciąży) oraz u noworodków urodzonych przez te kobiety.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na zydowudynę lub którykolwiek składnik preparatu, stężenie hemoglobiny <7,5 g/dl lub liczba granulocytów obojętnochłonnych <750/µl. Nie stosować u noworodków z hiperbilirubinemią wymagającą innego leczenia niż fototerapia lub ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz, przekraczającą 5-krotnie górną granicę normy. Bardzo ostrożnie stosować u osób ze stężeniem hemoglobiny <9,5 g/dl i liczbą granulocytów obojętnochłonnych <1000/µl; u chorych tych należy zmniejszyć dawkę zydowudyny lub przerwać stosowanie leku na 2-4 tyg. do momentu uzyskania dowodów odnowy szpiku kostnego (zwykle obserwuje się odnowę po 2 tyg.). Podczas leczenia należy regularnie monitorować parametry hematologiczne - u chorych w zaawansowanym stadium zakażenia co 2 tyg. przez pierwsze 3 mies. leczenia, a następnie co najmniej 1 ×/mies.; u chorych we wczesnym stadium zakażenia - co 1-3 mies. Unikać równoległego stosowania z ryfampicyną, rybawiryną i stawudyną. Zydowudyna nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV, chorzy pozostają narażeni na wystąpienie chorób związanych z upośledzeniem odporności, w tym na zakażenia patogenami oportunistycznymi niewywołującymi objawów lub wywołującymi objawy śladowe albo na nowotwory.

W przypadku stwierdzenia objawowego zwiększenia stężenia kwasu mlekowego i kwasicy metabolicznej lub mleczanowej, postępującej hepatomegalii lub szybkiego narastania aktywności aminotransferaz leczenie należy przerwać, a osoby z grup ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej uważnie monitorować. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u chorych z występującymi wcześniej istotnymi zaburzeniami czynności wątroby; pacjentów z tej grupy należy monitorować, a w razie nasilenia objawów choroby wątroby przerwać podawanie lub całkowicie zaprzestać podawania zydowudyny. Należy kontrolować stan kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych na działanie analogów nukleotydów i nukleozydów w okresie życia płodowego, ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności mitochondriów. U pacjentów zakażonych HIV skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe związane jest z redystrybucją tkanki tłuszczowej (lipodystrofia) i z zaburzeniami gospodarki tłuszczowej.

Interakcje

Stosowanie łączne z lekami mielo- i nefrotoksycznymi (np. pentamidyną stosowaną ogólnie, dapsonem, pirymetaminą, kotrimoksazolem, amfoterycyną, flucytozyną, gancyklowirem, interferonem, winkrystyną, winblastyną, doksorubicyną) może nasilać działanie niepożądane zydowudyny; należy monitorować czynność nerek i parametry hematologiczne. W celu profilaktyki zakażeń oportunistycznych zydowudynę można stosować równolegle z kotrimoksazolem, pentamidyną w aerozolu, pirymetaminą lub acyklowirem; ograniczone badania nie wykazały ich wpływu na występowanie działań niepożądanych zydowudyny. Klarytromycyna w tabletkach zmniejsza wchłanianie zydowudyny. Leki hamujące transferazę glukuronylową (kwas acetylosalicylowy, paracetamol, indometacyna, probenecyd) zwiększają ryzyko uszkodzenia szpiku. Aktywność przeciwwirusową wzmaga również interferon, dideoksyadenozyna, natomiast rybawiryna i stawudyna *in vitro* działają antagonistycznie (leczenie skojarzone niewskazane). Ryfampicyna zmniejsza AUC zydowudyny o 48%, co może spowodować częściową lub całkowitą utratę skuteczności zydowudyny (leczenie skojarzone niewskazane). Probenecyd zwiększa AUC zydowudyny o 106%, pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem występowania zaburzeń hematologicznych. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania lamiwudyny z zydowudyną. Podczas równoległego stosowania z fenytoiną należy starannie monitorować stężenie fenytoiny w osoczu. Metadon, kwas walproinowy lub flukonazol stosowane z zydowudyną powodują zwiększenie AUC zydowudyny i zmniejszenie jej klirensu; pacjentów należy obserwować pod kątem objawów potencjalnej toksyczności zydowudyny. Również atowakwon zmniejsza klirens i zwiększa AUC zydowudyny o 35%, kliniczne znaczenie tego faktu jest nieznane.

Działanie niepożądane

Do najcięższych należy niedokrwistość, często z megaloblastycznym obrazem szpiku, neutropenia i leukopenia. Częściej występuje u chorych leczonych dużymi dawkami i chorych w zaawansowanym stadium choroby, zwłaszcza gdy przed rozpoczęciem leczenia notowano zmniejszoną rezerwę szpikową u chorych, u których liczba komórek CD4 wynosi <100/µl. W takich przypadkach konieczne może być odstawienie leku lub zmniejszenie dawki. Bardzo często: bóle głowy, nudności; często: niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, zawroty głowy, wymioty, ból brzucha, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny, bóle mięśni, złe samopoczucie; niezbyt często: małopłytkowość, pancytopenia z hipoplazją szpiku, duszność, wzdęcia, osutka, świąd, gorączka, uogólnione bóle, astenia; rzadko: wybiórcza aplazja

czerwonokrwinkowa, kwasica mleczanowa bez hipoksemii (czasami zakończona zgonem, zwykle skojarzona z ciężkim powiększeniem i stłuszczeniem wątroby), brak łaknienia, niepokój, depresja, bezsenność, parestezje, senność, otępienie, drgawki, kardiomiopatia, kaszel, przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku, dyspepsja, zapalenie trzustki, choroby wątroby (hepatomegalia ze stłuszczeniem), przebarwienia skóry i paznokci, pokrzywka, potliwość, miopatia, częste oddawanie moczu, ginekomastia, dreszcze, bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne; bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna. Podczas leczenia skojarzonego przeciwretrowirusowego odnotowano przypadki lipodystrofii, zaburzeń metabolicznych (hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia, nadmiar mleczanów). Podczas stosowania zydowudyny w zapobieganiu przenoszenia wirusa z zakażonej ciężarnej na płód działania niepożądane były podobne, z tendencją do częstego występowania łagodnej lub średnio nasilonej niedokrwistości u ciężarnej przed porodem oraz zmniejszeniem stężenia hemoglobiny u noworodków, które ustępowało 6 tyg. po zakończeniu leczenia zydowudyną. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Hemodializa i dializa otrzewnowa mają niewielki wpływ na eliminację zydowudyny, natomiast zwiększają wydalanie metabolitu glukuronidowego zydowudyny.
Ciąża i laktacja
Kategoria C. Stosowanie zydowudyny u ciężarnych po 14. tyg. ciąży oraz u noworodków tych kobiet istotnie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia HIV z matki na płód. Przed 14. tyg. ciąży stosowanie należy ograniczyć do przypadków, w których oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Nie stosować w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
P.o. dorośli i młodzież od 13. rż. początkowo 500-600 mg/d w 2-3 daw. podz. w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Nie jest znana skuteczność dawek <1000 mg/d w leczeniu zaburzeń neurologicznych wywołanych przez HIV lub zapobieganiu im oraz zapobieganiu nowotworom związanym z zakażeniem HIV. W razie wystąpienia znacznej niedokrwistości (stężenie Hb <7,5 g/dl) i neutropenii (liczba granulocytów <750/µl) lek należy odstawić do czasu odnowy szpiku. Dzieci 3. mż.-12. rż.: 360-480 mg/m^2 pc./d w 3-4 daw. podz. w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Skuteczność dawek mniejszych niż 720 mg/m^2 pc./d w leczeniu zaburzeń neurologicznych wywołanych przez HIV lub ich zapobieganiu nie jest znana. Maks. dawka dobowa 800 mg/d w 4 daw. podz. Dzieci do 3. mż. - brak wystarczającej liczby danych dotyczących dawkowania. U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę do 300-400 mg/d. Zapobieganie zarażeniu noworodka przez zakażoną matkę. Po zakończeniu 14. tyg. ciąży podaje się ciężarnej 500 mg/d *p.o.* w 5 daw. podz. do czasu porodu, w czasie porodu początkowo 2 mg/kg mc. we wlewie *i.v.* trwającym 1 h, następnie do chwili zaciśnięcia pępowiny w ciągłym wlewie *i.v.* 1 mg/kg mc./h. Podawanie zydowudyny noworodkowi rozpoczyna się przed upływem 12 h od porodu w dawce 2 mg/kg mc. co 6 h *p.o.*, a kończy się po ukończeniu 6. tż. Jeżeli nie można podawać leku *p.o.*, stosuje się preparaty do stosowania *i.v.* w dawce 1,5 mg/kg mc. w trwającym 30 min wlewie *i.v.* co 6 h. W przypadku cięcia cesarskiego: 4 h przed planowaną operacją matka otrzymuje wlew *i.v.*, a w razie odstąpienia od zabiegu przechodzi się na stosowanie *p.o.* Szczegółowe informacje - patrz: zarejestrowane materiały producenta.
Uwagi
Chorych należy poinformować, że nie wykazano, by stosowanie leku zmniejszało zagrożenie przeniesienia zakażenia HIV poprzez kontakty seksualne lub przez zakażoną krew. Chorych należy przestrzec przed jednoczesnym stosowaniem innych leków bez konsultacji z lekarzem.

Metronidazol (metronidazole)
chemotherapeuticum, protozoicidum

Działanie:
Chemioterapeutyk z grupy pochodnych nitroimidazolu. Wykazuje działanie pierwotniakobójcze oraz bakteriobójcze wobec drobnoustrojów beztlenowych. Mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy DNA po transformacji leku do postaci czynnej w komórce bakterii beztlenowej i pierwotniaka; transformacja leku zachodzi poprzez jego redukcję do acetamidu i kwasu N-(2-hydroksyetylo)-szczawiowego. Lek wymaga niskiego potencjału oksydo-redukcyjnego, co przypuszczalnie jest przyczyną braku jego aktywności wobec większości bakterii tlenowych. Spektrum przeciwbakteryjne i przeciwpierwotniakowe: pałeczki beztlenowe z grupy *Bacteroides fragilis* i inne (w tym często oporne na klindamycynę), beztlenowe laseczki Gram-dodatnie (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*), beztlenowe ziarniaki Gram-dodatnie (*Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.)* i Gram-ujemne (*Veillonella* spp.), *Helicobacter*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. Wśród bakterii beztlenowych, zwłaszcza ziarenkowców

i pałeczek Gram-ujemnych, występują szczepy oporne. W przypadku *Helicobacter pylori* odporność nabyta może stanowić problem. Po podaniu *p.o.* szybko się wchłania (w co najmniej 80%). Po podaniu dopochwowym wchłania się w ok. 20% i osiąga w osoczu stężenie stanowiące ok. 12% stężenia osiąganego po doustnym podaniu tej samej dawki. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga 1-3 h po podaniu doustnym. Pokarm zmniejsza szybkość wchłaniania i c_{max}. $t_{1/2}$ wynosi 6-10 h i może być wydłużony u osób z ciężką niewydolnością wątroby, nawet do 30 h. Wiąże się z białkami surowicy w ok. 20%. Lek ulega przemianom w wątrobie na drodze utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Główny metabolit, 2-hydroksymetronidazol, również działa przeciwbakteryjnie i przeciwpierwotniakowo. . Lek hamuje aktywność CYP3A4. Metronidazol jest wydalany przez nerki (60-80%) w postaci niezmienionej i metabolitów. Z kałem ulega wydaleniu 6-15% dawki. Jest usuwany podczas hemodializy. Bardzo dobrze przenika do większości tkanek i narządów, w tym do płynu mózgowo-rdzeniowego. Przenika przez łożysko oraz do pokarmu kobiecego.

Wskazania

Choroby wywołane przez pierwotniaki *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, eradykacja *H. pylori*, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (w razie braku efektu należy podać wankomycynę), a także choroby z udziałem beztlenowców: posocznica (w tym posocznica połogowa), zakażenia dróg oddechowych (np. zachłystowe zapalenie płuc, martwicze zapalenie płuc, ropień płuc), zakażenia układu pokarmowego i w obrębie jamy brzusznej (ropień wątroby, zapalenie otrzewnej), zakażenia OUN (np. ropień mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), owrzodzenia kończyn dolnych i odleżyny, zapalenie wsierdzia, zakażenia ginekologiczne (np. bakteryjne zapalenie pochwy, poronienie septyczne, gorączka połogowa, *endometritis*, stany po histerektomii lub cesarskim cięciu), zapalenie kości i stawów, zakażenia ran po zabiegu chirurgicznym. Zakażenia wymienione wyżej są zwykle mieszane, z udziałem bakterii tlenowych i beztlenowych, zatem często zachodzi konieczność leczenia skojarzonego z antybiotykami β-laktamowymi lub aminoglikozydowymi. Metronidazol w skojarzeniu z innymi lekami stosuje się także w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka związaną z czynnym lub przebytym zakażeniem *H. pylori.* Zapobieganie zakażeniom okołooperacyjnym spowodowanym przez bakterie beztlenowe. Stomatologia: ostre zakażenia okołozębowe, ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł; lek jest stosowany w leczeniu endodontycznym zgorzeli miazgi. Choroby skóry: trądzik różowaty (także posteroidowy), wyprysk łojotokowy, mieszane zakażenia skóry twarzy, okołowargowe zapalenie skóry.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub pochodne nitroimidazolu. Nie stosować w I trymestrze ciąży i okresie karmienia piersią. Stosować ostrożnie u osób z czynną chorobą OUN (w tym u osób z padaczką), ciężką niewydolnością wątroby oraz z encefalopatią wątrobową, jak również u osób leczonych kortykosteroidami i ze skłonnością do występowania obrzęków. Należy zachować ostrożność u osób z nieprawidłowym obrazem krwi, w tym z leukopenią, występująca obecnie lub w przeszłości. Pacjenci, u których podczas leczenia wystąpiły zaburzenia neurologiczne (drętwienie lub mrowienie kończyn albo drgawki) mogą stosować metronidazol jedynie, gdy korzyści z jego podawania przewyższają ryzyko z nim związane. W trakcie leczenia należy kontrolować obraz krwi, szczególnie gdy leczenie trwa ponad 10 dni. Po zastosowaniu metronidazolu może wystąpić kandydoza w obrębie jamy ustnej, kandydoza pochwy i przewodu pokarmowego, wymagająca odpowiedniego leczenia. Metronidazol może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych; zaburza spektrofotometryczne oznaczanie AST, ALT, LDH, triglicerydów i glukozy. Leczenie metronidazolem nie powinno trwać dłużej niż 10 dni (z wyjątkiem postaci do stosowania na skórę); można je przedłużyć jedynie w razie bezwzględnej konieczności; powtórne leczenie należy w miarę możliwości ograniczyć do szczególnych przypadków. Nie można wykluczyć mutagennego działania metronidazolu; w badaniach na zwierzętach zaobserwowano zwiększoną częstość występowania niektórych nowotworów. W leczeniu endodontycznym nie odnotowano przeciwwskazań. W leczeniu miejscowym chorób przyzębia oprócz nadwrażliwości na którykolwiek składnik preparatu, ciąży i okresu karmienia piersią, przeciwwskazaniem jest wyniszczenie organizmu (szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku). W przypadku miejscowego stosowania metronidazolu na skórę należy unikać ekspozycji na światło słoneczne i sztuczne źródła promieniowania UV; w razie wystąpienia objawów podrażnienia skóry, należy rzadziej stosować lek lub czasowo przerwać leczenie. ChPL Rozex krem 2012/2013 Podczas leczenia może wystąpić ciemniejsze zabarwienie moczu, wynikające z obecności rozpuszczalnych w wodzie barwników, będących metabolitami leku.

Interakcje

Nasila działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny i fenytoiny oraz nasila działanie zwiotczające bromku wekuronium. Metronidazol zwiększa stężenie litu w surowicy i nasila jego działanie toksyczne. Leki indukujące aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby, jak np. fenytoina i fenobarbital zmniejszają stężenie metronidazolu w surowicy. Jednoczesne podawanie metronidazolu i disulfiramu może być przyczyną

wystąpienia psychozy i dezorientacji; leczenie metronidazolem można rozpocząć 2 tyg. po zakończeniu podawania disulfiramu. Cymetydyna wydłuża $t_{1/2}$ metronidazolu. Lek może zmniejszać metabolizm substancji przekształcanych przez CYP3A4 (np. karbamazepiny), jak również może wchodzić w interakcje z terfenadyną i astemizolem. Podczas jednoczesnego stosowania z amiodaronem obserwowano wydłużenie odstępu QT oraz wystąpienie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*; w przypadku stosowania amiodaronu w skojarzeniu z metronidazolem konieczne może być monitorowanie odstępu QT. Metronidazol może znacznie zwiększać stężenie busulfanu w osoczu; ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i zgonu należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. Może także zwiększać stężenie cyklosporyny w surowicy. Zmniejsza klirens 5-fluorouracylu i przez to może zwiększać jego toksyczność. Leki zmieniające florę bakteryjną przewodu pokarmowego (np. antybiotyki) mogą zmniejszać dostępność biologiczną doustnie podawanego kwasu mykofenolowego; podczas jednoczesnego stosowania kwasu mykofenolowego z lekami przeciwdrobnoustrojowymi zaleca się uważne kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta oraz wyników badań laboratoryjnych, w celu stwierdzenia, czy nie nastąpiło osłabienie immunosupresyjnego działania kwasu mykofenolowego. Metronidazol nasila toksyczne działanie alkoholu; spożycie alkoholu w czasie leczenia może wywołać reakcję disulfiramową z objawami takimi jak: uczucie gorąca, poty, bóle głowy, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu; w trakcie leczenia i przynajmniej dzień po jego zakończeniu nie należy spożywać napojów alkoholowych.

Działanie niepożądane

Brak łaknienia, metaliczny posmak w ustach, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zapalenie języka i jamy ustnej, obłożony język, grzybica jamy ustnej, ból i podrażnienie okolicy odbytu, odczyny alergiczne: pokrzywka, osutka, świąd, gorączka, obrzęk błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, anafilaksja, bóle i zawroty głowy, objawy padaczkopodobne, leukopenia, małopłytkowość, agranulocytoza, neutropenia, pancytopenia (ustępujące po odstawieniu leku), czasem obwodowe neuropatie, zaburzenia koordynacji ruchowej, dezorientacja, nerwowość, depresja, senność, bezsenność, drgawki, osłabienie, omdlenia, encefalopatia, zaburzenia widzenia, szum w uszach, utrata słuchu, zapalenie pęcherza moczowego, nietrzymanie moczu, wielomocz, uczucie pieczenia w obrębie cewki moczowej, suchość pochwy, grzybica pochwy, ciemne zabarwienie moczu, zmiany w zapisie EKG, bóle mięśniowe, bóle stawów, zapalenie wątroby, żółtaczka. W przypadku przedawkowania: nudności, wymioty, zaburzenie koordynacji ruchowej, drgawki, neuropatie. Brak swoistej odtrutki. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie konieczności zastosować hemodializę.

Ciąża i laktacja

Kategoria B. Nie stosować w I trymestrze ciąży i okresie karmienia piersią. W II i III trymestrze ciąży podawać jedynie, gdy potencjalne korzyści ze stosowania u matki przewyższają ryzyko szkodliwego wpływu na płód.

Dawkowanie

Leczenie zakażeń wywołanych bakteriami beztlenowymi. Dorośli i dzieci po 12. rż. *i.v.* we wlewie 500 mg co 8 h przez 7 dni, w ciężkich zakażeniach przez 2-3 tyg.; *p.o.* 250-500 mg 3 ×/d przez 7 dni; dzieci do 12. rż. *i.v.* lub *p.o.* 7,5 mg/kg mc. co 8 h. Profilaktyka okołooperacyjna. *P.o.* Dorośli i dzieci po 12. rż. jednorazowo 1 g, następnie 250 mg 3 ×/d; dzieci 5.-12. rż. 125 mg co 8 h przez 2 doby; niemowlęta i dzieci do 5. rż. 5 mg/kg mc. co 8 h przez 2 doby. *I.v.* Dorośli i dzieci po 12. rż. 500 mg we wlewie kroplowym 5-10 min przed zabiegiem operacyjnym, kolejne dawki stosować co 8 h do czasu przejścia na leczenie *p.o.*, leczenie zapobiegawcze stosować nie dłużej niż 12 h po zabiegu; dzieci 7,5 mg/kg mc. Dawkowanie w inwazjach pierwotniakami. *Giardia lamblia*: dorośli *p.o.* 250 mg co 8 h przez 5-7 dni lub 2 g 1 ×/d przez 3 dni; u dzieci lek stosować przez *p.o.* 5-10 dni - 2.-5. rż. 125 mg 2 ×/d, 6.-10. rż. 125 mg 3 ×/d, po 10. rż. 250 mg 2 ×/d; w razie konieczności leczenie można powtórzyć po 4-6 tyg. *Trichomonas vaginalis*: dorośli *p.o.* 250 mg 2 ×/d przez 10 dni lub 750 mg rano i 1250 mg wieczorem przez 2 dni lub jednorazowo 2 g; dzieci *p.o.* 35-50 mg/kg mc./d w 3 daw. podz. przez 10 dni; dopochwowo: w postaci tabletek dopochwowych zwykle 500 mg wieczorem przez 10 dni; w postaci globulek w zakażeniach pierwotnych jednorazowo 1 g, natomiast w zakażeniach ciężkich lub nawracających 1 g/d przez 2dni. *Entamoeba histolytica*: dorośli *p.o.* 750 mg co 8 h lub *i.v.* 500-750 mg co 8 h; dzieci *p.o.* 35-50 mg/kg mc./d w 3 daw. podz.; lek stosować przez 5-10 dni. Bakteryjne zapalenie pochwy. *P.o.* 500 mg 2 ×/d przez 7 dni lub jednorazowo 2 g; dopochwowo: w postaci tabletek dopochwowych 500 mg wieczorem przez 10 dni; w postaci globulek w zakażeniach pierwotnych jednorazowo 1 g, natomiast w zakażeniach ciężkich lub nawracających 1 g/d przez 2dni. Eradykacja *Helicobacter pylori*. Dorośli *p.o.* 500 mg 2-3 ×/d przez 7-14 dni w skojarzeniu z innymi lekami. Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł. *P.o.* Dorośli 250 mg 2 ×/d przez 3 dni; dzieci 35-50 mg/kg mc./d w 3 daw. podz. Ostre zakażenia okołozębowe. *P.o.* Dorośli 250 mg 2 ×/d przez 3-7 dni; niemowlęta i dzieci <10 kg mc., dawki proporcjonalnie mniejsze. Owrzodzenia kończyn dolnych i odleżyny. *P.o.* 500 mg 2 ×/d przez 7 dni. Miejscowo: cienką warstwę kremu, żelu lub emulsji nakłada się na zmiany skórne 2 ×/d. W stomatologii: w chorobach błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia oraz zgorzeli miazgi zębów stosuje się 10% maść lub pastę

stomatologiczną. U osób z zaburzeniem czynności nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna; u pacjentów poddawanych hemodializie metronidazol i jego metabolity są usuwane w ciągu 8 h trwania dializy; po dializie lek należy natychmiast podać pacjentowi powtórnie; u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej przerywanej lub ambulatoryjnej ciągłej nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. U osób z niewydolnością wątroby dawkę redukuje się do 1/3.

Neomycyna (neomycin)
antibioticum

Działanie:
Antybiotyk aminoglikozydowy. Działa bakteriobójczo na bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza pałeczki (z wyjątkiem *Haemophilus*), prątki gruźlicy oraz *S. aureus*. Nie działa na *Pseudomonas aeruginosa*. Mechanizm działania polega na hamowaniu biosyntezy białka w komórce bakteryjnej. Efekt działania bakteriobójczego zależy od stężenia antybiotyku w ognisku zakażenia. Neomycyna nie jest stosowana pozajelitowo z powodu toksyczności. Z przewodu pokarmowego wchłania się w ok. 3%. Rozwój bakterii jelitowych jest hamowany w ciągu 48-72 h. Wchłanianie po podaniu miejscowym jest znikome (z wyjątkiem oparzeń i uszkodzeń skóry).
Wskazania
Wyjaławianie przewodu pokarmowego przed zabiegami chirurgicznymi w obrębie jelit. Encefalopatia wątrobowa. Miejscowo w ropnych zakażeniach skóry, zwłaszcza wywołanych przez gronkowce (m.in. czyraczność, liszajec gronkowcowy), ropnych powikłaniach alergicznych chorób skóry, zakażonych niewielkich oparzeniach i odmrożeniach. W okulistyce: ostre i przewlekłe zapalenie spojówek, owrzodzenie rogówki, zapalenie brzegów powiek.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na neomycynę, inne antybiotyki aminoglikozydowe lub którykolwiek składnik preparatu. Nie stosować równolegle z lekami ototoksycznymi i nefrotoksycznymi. *P.o.* nie stosować w przypadku owrzodzeń, niedrożności lub stanów zapalnych jelit, uszkodzenia słuchu, *myasthenia gravis*. Po długotrwałym stosowaniu lub podawaniu *p.o.* dawek >12 g/d może wystąpić zespół złego wchłaniania. Neomycyna stosowana *p.o.* zwiększa wydalanie z kałem kwasów żółciowych i zmniejsza aktywność jelitowej laktazy. Ryzyko nefrotoksycznego i ototoksycznego działania leku jest większe u wcześniaków, noworodków, chorych z zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów, a także u osób z nadwagą lub mukowiscydozą, należy ustalić dawkę leku indywidualnie na podstawie oznaczeń jego stężenia we krwi. Stosować ze szczególną ostrożnością u osób ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi i parkinsonizmem. Ze względu na zawartość sacharozy preparatu w postaci *p.o.* nie stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy. . Preparatów w postaci maści i aerozolu nie stosować na duże powierzchnie uszkodzonej skóry, sączące zmiany chorobowe, owrzodzenia żylakowate.
Interakcje
Po podaniu *p.o.* upośledza wchłanianie fenoksymetylopenicyliny, cholesterolu, węglowodanów, digoksyny, metotreksatu, niektórych witamin. Równoległe stosowanie innych leków nefrotoksycznych lub otoksycznych nasila toksyczne działanie neomycyny. W przypadku wchłonięcia nasila działanie zwiotczające leków stosowanych do znieczulenia ogólnego; może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, osłabiać działanie leków parasympatykomimetycznych, nasilać działanie akarbozy. Równoległe stosowanie z bisfosfonianami może zwiększać ryzyko wystąpienia hipokalcemii. Doustne szczepionki przeciw durowi brzusznemu są inaktywowane przez lek.
Działanie niepożądane
Po podaniu *p.o.*: biegunka, nudności, wymioty, zwiększone wydzielanie śliny, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zespół złego wchłaniania, tłuszczowe stolce, zmniejszenie masy ciała, nefrotoksyczność, ototoksyczność, nadkażenia opornymi bakteriami (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*), zakażenia grzybicze skóry i błon śluzowych, zmiany obrazu krwi, niedokrwistość hemolityczna, blokada nerwowo-mięśniowa, splątanie, dezorientacja, parestezje, oczopląs, gorączka polekowa, wysypka, świąd, wstrząs anafilaktyczny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, zaburzenia elektrolitowe (hipomagnezemia, hipokalcemia, hipokaliemia). Po miejscowym stosowaniu może wystąpić podrażnienie skóry (swędzenie, wysypka, zaczerwienienie, obrzęk). Stosowana przewlekle zewnętrznie może wywoływać nadwrażliwość. W przypadku rozległych powierzchni uszkodzonej skóry może się wchłaniać i spowodować uszkodzenie nerek i słuchu. Po podaniu do oka: przemijające pieczenie, łzawienie, przekrwienie spojówek, przemijające zaburzenia widzenia. Objawami przedawkowania są nasilone działania niepożądane (np. biegunka,

nudności, nefrotoksyczność, ototoksyczność). Postępowanie objawowe, należy podać węgiel aktywowany, w cięższych przypadkach zastosować hemodializę.
Ciąża i laktacja
Kategoria C. W ciąży lek stosować tylko w przypadkach zdecydowanej konieczności. Nie stosować w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Dorośli. Wyjałowienie jelit: 1 g co 1 h przez 4 h, następnie 1 g co 4 h przez następne 24 h lub 1 g 19 h, 18 h i 9 h przed zabiegiem chirurgicznym. Encefalopatia wątrobowa: 1-3 g co 6 h (4-12 g/d w daw. podz.) przez 5-7 dni. Dzieci. Wyjałowienie jelit: 6.-12. rż. 250-500 mg co 4 h przez 2-3 dni poprzedzające zabieg, po 12. rż. 1 g co 4 h, przez 2-3 dni poprzedzające zabieg. Miejscowo: maści, roztwory, aerozole 2-4 ×/d, w okulistyce 3-5 ×/d.

Cyprofloksacyna (ciprofloxacin)
chemotherapeuticum

Działanie:
Fluorochinolon, syntetyczny chemioterapeutyk, pochodna kwasu nalidyksowego o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym, przeznaczony do podawania *p.o.* oraz pozajelitowego. Wykazuje działanie bakteriobójcze, efekt przeciwbakteryjny zależy od stężenia w ognisku zakażenia. Mechanizm działania bakteriobójczego polega na blokowaniu replikacji DNA przez wiązanie z gyrazą DNA. Fluorochinolony wykazują 100-krotnie większe powinowactwo do bakteryjnej gyrazy w porównaniu z homologicznym enzymem ssaków. Aktywność przeciwbakteryjna jest spotęgowana obecnością pierścienia cyklopropanowego w pozycji 1, fluorowanego węgla w pozycji 6 oraz pierścienia piperazynowego w pozycji 7. Wykazuje efekt poantybiotykowy, który dla pałeczek Gram-ujemnych wynosi 1-6 h. Spektrum przeciwbakteryjne: tlenowe pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Vibrio*, *H. influenzae*, w tym także szczepy β-laktamazododatnie oraz inne *Haemophilus*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *Campylobacter*, *H. pylori* (szybko powstają szczepy oporne), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma* (nieco mniejsza aktywność), *Brucella*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, enterokoki (z wyjątkiem *Enterococcus faecium*) - nieco mniejsza aktywność; gronkowce, w tym szczepy oporne na metycylinę, paciorkowce - jednak aktywność wobec *Streptococcus pneumoniae* jest niewystarczająca do osiągnięcia efektu terapeutycznego, beztlenowe paciorkowce. Brak aktywności: *Xanthomonas* (*Stenotrophomonas*) *maltophilia, Burkholderia cepacia, Nocardia*, *Enterococcus faecium*, *Ureaplasma*, niedostateczna aktywność wobec beztlenowych pałeczek Gram-ujemnych (*Bacteroides*) oraz laseczek z gatunku *Clostridium difficile*. Nieskuteczna przeciwko *Treponema pallidum*. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Dostępność biologiczna po podaniu *p.o.* wynosi 70-85%, większa jest u osób w podeszłym wieku. t_{max} - 1-2 h. Wiązanie z białkami osocza wynosi 20-30%. Dobrze penetruje do tkanek i narządów, w tym także do wnętrza komórek, stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi 20% stężenia w surowicy, stężenie w tkance płucnej oraz w gruczole krokowym przekracza kilkakrotnie stężenie antybiotyku w surowicy; przenika przez łożysko oraz do pokarmu kobiecego (75% stężenia w surowicy). Po podaniu 500 mg co 12 h *p.o.* AUC było analogiczne do uzyskanego po podaniu 400 mg cyprofloksacyny w 60-min wlewie *i.v.* co 12 h. $t_{1/2}$ wynosi 4-7 h, wydłuża się do 12 h w niewydolności nerek. Metabolizowana w wątrobie do 4 metabolitów, ok. 18% leku ulega transformacji. W umiarkowanym stopniu hamuje izoenzym CYP1A2. Wydalana w postaci niezmienionej (ok. 45% przez nerki, 25% z kałem) i w postaci metabolitów (ok. 11% przez nerki, 8% z kałem).
Wskazania
Dorośli. Niepowikłane i powikłane zakażenia dróg oddechowych, w tym zapalenia płuc, wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na cyprofloksacynę; cyprofloksacyny nie należy stosować jako leku pierwszego wyboru w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez *Streptococcus pneumoniae* (mała aktywność wobec pneumokoków); cyprofloksacyna może być zastosowana w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Branhamella*, *Legionella* i *Staphylococcus*. Zapalenie ucha środkowego, zatok przynosowych, zwłaszcza zakażenia wywołane przez Gram-ujemne drobnoustroje włącznie z *Pseudomonas* lub przez *Staphylococcus*; zakażenia oczu, nerek i dolnych dróg moczowych, narządów płciowych, np. zapalenie przydatków, rzeżączka, zapalenie gruczołu krokowego; w obrębie jamy brzusznej, np. zakażenia bakteryjne jelit, dróg żółciowych oraz zapalenie otrzewnej; skóry i tkanek miękkich, kości i stawów, posocznica, profilaktyka lub leczenie zakażeń u chorych ze zmniejszoną odpornością (np. leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z neutropenią), selektywne odkażanie jelit u chorych poddawanych immunosupresji. Dzieci. Zaostrzenie niewydolności oddechowej w przebiegu mukowiscydozy wywołanej zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* u dzieci 5.-17. rż. Płucna postać wąglika (po

ekspozycji) u dzieci i dorosłych. W razie konieczności można stosować cyprofloksacynę u dzieci i młodzieży w powikłanych zakażeniach dróg moczowych lub odmiedniczkowym zapaleniu nerek, wyjątkowo także w innych wskazaniach. W celu zmniejszenia częstości występowania lub postępu choroby w następstwie ekspozycji na rozpylone laseczki wąglika (*Bacillus anthracis*). W postaci kropli ocznych: powierzchniowe zakażenia oka, zakażenia przydatków oka oraz owrzodzenia rogówki wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na cyprofloksacynę.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cyprofloksacynę lub inne chinolony, padaczka, niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, intensywne nasłonecznianie. Nie stosować równolegle z tyzanidyną. Należy zachować ostrożność u chorych z miażdżycą tętnic mózgowych, chorobami OUN predysponującymi do drgawek, zaburzeniami rytmu serca, chorych z depresją lub psychozą (w przypadku wystąpienia psychozy leczenie należy przerwać), ze skłonnościami do zachowań samobójczych, chorych w podeszłym wieku, z *myasthenia gravis*, chorych z niewydolnością wątroby i/lub nerek. Cyprofloksacyna może wywołać artropatie obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt. U dzieci i młodzieży leczenie cyprofloksacyną w postaciach do stosowania ogólnego należy rozpoczynać wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku ryzyka do korzyści, ze względu na możliwe działania niepożądane dotyczące stawów i/lub tkanek otaczających; w większości wskazań nie zaleca się stosowania u dzieci. Nie stosować w postaci kropli do oczu u dzieci w 1. rż. U pacjentów, u których wystąpiły objawy neuropatii, np. ból, uczucie palenia, mrowienie, drętwienie i/lub osłabienie, żeby zapobiec rozwojowi nieodwracalnych zmian, leczenie należy przerwać. W przypadkach ciężkiej i uporczywej biegunki, mogącej wystąpić w trakcie leczenia cyprofloksacyną lub po jego zakończeniu, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie rzekomobłoniastego zapalenia jelit; w takim wypadku należy zaprzestać podawania cyprofloksacyny i zastosować odpowiednie leczenie. Cyprofloksacyny zwykle nie należy stosować u pacjentów z chorobami ścięgien, związanymi z wcześniejszym leczeniem chinolonami; rzadko może wystąpić zapalenie ścięgien lub ich uszkodzenie, zwłaszcza u starszych osób oraz leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami; w przypadku podejrzenia zapalenia ścięgien należy przerwać stosowanie leku, unikać wysiłku fizycznego i wdrożyć odpowiednie leczenie. Pacjenci przyjmujący cyprofloksacynę powinni unikać bezpośredniego narażenia na intensywne światło słoneczne lub promieniowanie UV, a w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło leczenie należy przerwać. Pacjentów przyjmujących cyprofloksacynę należy dobrze nawodnić i unikać nadmiernej zasadowości moczu. W przypadku wystąpienia objawów zaburzeń czynności wątroby (np.: brak łaknienia, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd, tkliwość brzucha) leczenie należy przerwać. Należy unikać stosowania cyprofloksacyny u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, o ile potencjalna korzyść nie przeważa nad ryzykiem; należy wówczas obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy hemolizy. Występująca *in vitro* aktywność cyprofloksacyny przeciw *Mycobacterium tuberculosis* może powodować fałszywie ujemne wyniki testów bakteriologicznych.

Interakcje

Cyprofloksacyna hamuje aktywność izoenzymu CYP1A i z tego względu może zwiększać stężenia w surowicy podawanych jednocześnie substancji metabolizowanych przez ten enzym (np. teofiliny, klozapiny, takryny, ropinirolu, tyzanidyny), w związku z czym należy dokładnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie z cyprofloksacyną nie występuje nasilenie działań niepożądanych i kliniczne objawy przedawkowania; może być konieczne określanie stężeń w surowicy oraz dostosowanie dawki. Nie stosować równolegle z tyzanidyną. Interakcje z teofiliną w bardzo rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu; jeśli równoczesne stosowanie tych preparatów jest konieczne, należy oznaczyć stężenie teofiliny w surowicy i odpowiednio zmniejszyć podawaną dawkę. Z ropinirolem i klozapiną monitorować działania niepożądane, zmodyfikować dawkowanie w trakcie leczenia cyprofloksacyną i po jego zakończeniu. Cyprofloksacyna wpływa również na metabolizm kofeiny. Równoległe stosowanie chinolonów w dużych dawkach i niektórych NLPZ (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego) może wywoływać drgawki. Podczas równoczesnego podawania cyprofloksacyny i cyklosporyny obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; z tego powodu w tej grupie pacjentów zalecana jest częsta kontrola tego parametru (2 ×/tydz.). Równoległe stosowanie cyprofloksacyny i warfaryny może wzmagać działanie warfaryny. W rzadkich przypadkach równoległe podawanie cyprofloksacyny i glibenklamidu nasila działanie hipoglikemizujące glibenklamidu. Omeprazol nieznacznie zmniejsza c_{max} i AUC cyprofloksacyny. Metoklopramid przyspiesza wchłanianie cyprofloksacyny podanej *p.o.* Cyprofloksacyna najprawdopodobniej zwiększa c_{max} i AUC duloksetyny. Probenecyd wpływa na wydalanie cyprofloksacyny przez nerki. Równoległe podawanie probenecydu i cyprofloksacyny powoduje zwiększenie stężenia cyprofloksacyny w surowicy. Równoległe stosowanie cyprofloksacyny i meksyletyny może prowadzić do zwiększenia stężenia meksyletyny. Po jednoczesnym podaniu cyprofloksacyny i fenytoiny może dojść do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia

fenytoiny we krwi. Podczas równoległego podawania cyprofloksacyny i metotreksatu może się zwiększyć ryzyko wystąpienia reakcji toksycznych związanych z metotreksatem, gdyż cyprofloksacyna hamuje jego wydalanie przez nerki; nie zaleca się równoległego stosowania. Sole żelaza, glinu, wapnia i magnezu, wielowartościowe kationy, sukralfat, leki zobojętniające sok żołądkowy, leki o dużej pojemności buforowej zmniejszają wchłanianie cyprofloksacyny, dlatego zaleca się jej stosowanie 1-2 h przed ich podaniem i 4 h po ich podaniu. W przypadku zakażeń z udziałem beztlenowców należy stosować w skojarzeniu z klindamycyną, synergicznie oddziałuje także skojarzenie cyprofloksacyny z aminoglikozydami oraz β-laktamami. Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny z azlocyliną powoduje zwiększenie stężenia i dłuższe utrzymywanie się cyprofloksacyny w surowicy. Cyprofloksacyna w postaci do podawania pozajelitowego wykazuje niezgodność z roztworami leków, które są fizycznie lub chemicznie niestabilne w zakresie pH 3,9-4,6, np. z roztworami penicyliny, heparyny. Należy unikać jednoczesnego przyjmowania cyprofloksacyny z produktami mlecznymi lub popijać jej samymi napojami wzbogaconymi w minerały (np. mleko, jogurt, sok pomarańczowy wzbogacony wapniem), gdyż produkty te mogą zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny; wapń występujący w posiłkach nie wpływa jednak znacząco na wchłanianie leku. Cyprofloksacyna może zmniejszać klirens zolmitryptanu i dlatego podczas jednoczesnego stosowania zaleca się zmniejszenie dawki zolmitryptanu. Nie zaleca się stosowania cyprofloksacyny jednocześnie z lekami do premedykacji z grupy opioidów ani ze złożonymi lekami do premedykacji zawierającymi opioidy z lekami antycholinergicznymi (np. atropina lub hioscyna) ze względu na zmniejszanie stężenia cyprofloksacyny w surowicy. Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i pochodnych benzodiazepiny nie wpływa na stężenia cyprofloksacyny w osoczu, ponieważ jednak odnotowano zwiększenie stężenia midazolamu oraz zmniejszenie klirensu i wydłużenie $t_{1/2}$ diazepamu w przypadku równoległego stosowania, zaleca się dokładne kontrolowanie stężeń pochodnych benzodiazepiny stosowanych w premedykacji. Odnotowano napady drgawek toniczno-klonicznych narastające podczas jednoczesnego stosowania cyprofloksacyny i leków przeciwwirusowych, szczególnie foskarnetu. Cyprofloksacyna zmniejsza szybkość eliminacji alkoholu, dlatego należy unikać przyjmowania alkoholu razem z antybiotykiem.

Działanie niepożądane

Częste: nudności, biegunka, osutka. Nieczęste: bóle brzucha, grzybice, ogólne uczucie osłabienia, zmęczenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AST, ALT) oraz fosfatazy zasadowej, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, wymioty, niestrawność, jadłowstręt, wzdęcia, bilirubinemia. Rzadkie: grzybica jamy ustnej, żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zakrzepowe zapalenie żył, eozynofilia, leukopenia, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, bóle stawów, bóle głowy, zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, splątanie, zaburzenia smaku, świąd, wysypka grudkowo-plamista, pokrzywka, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie częstotliwości rytmu serca, migrena, omdlenia, rozszerzenie naczyń krwionośnych (uderzenia gorąca), niedokrwistość, granulocytopenia, leukocytoza, zmieniony czas protrombinowy, małopłytkowość, trombocytoza, reakcje alergiczne, gorączka polekowa, reakcje anafilaktyczne, obrzęki (obwodowe, naczyniowe, w obrębie twarzy), hiperglikemia, bóle mięśniowe, obrzęki stawów, omamy, wzmożona potliwość, mrowienie, kłucie w ramionach i nogach, niepokój, zaburzenia snu (koszmary nocne), depresja, drżenie, drgawki, szumy uszne, przemijająca głuchota (zwłaszcza dotycząca dużych częstotliwości), zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, widzenie barwne przedmiotów bezbarwnych, utrata smaku, duszność, obrzęk krtani, ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, grzybica pochwy, krwiomocz, krystaluria, śródmiąższowe zapalenie nerek, reakcje fotowrażliwości. Bardzo rzadkie: wybroczyny, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna rozpływna naskórka, grzybica przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby, martwica wątroby, zapalenie naczyń obwodowych (wybroczyny, pęcherze krwotoczne, grudki, tworzenie strupów), niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, wstrząs anafilaktyczny, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą, swędząca wysypka, napad drgawkowy, zaburzenia w sposobie chodzenia, psychoza, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, omamy węchowe, utrata węchu (zwykle przemijająca po zakończeniu leczenia), zapalenie ścięgien (przeważnie ścięgna Achillesa), częściowe lub całkowite zerwanie ścięgien (przeważnie ścięgna Achillesa), zaostrzenie objawów *myasthenia gravis*. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano częściej, gdy wlew *i.v.* trwał 30 min lub krócej. W postaci kropli ocznych: pieczenie, świąd, dyskomfort w oku, obrzęk i przekrwienie spojówek. Po przedawkowaniu wystąpić może niewydolność nerek. Brak swoistego antidotum. Leczenie objawowe w połączeniu z monitorowaniem czynności nerek. Tylko <10% cyprofloksacyny usuwane jest w czasie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Ciąża i laktacja

Kategoria C. Cyprofloksacyna przenika do pokarmu kobiecego. Nie stosować w okresie karmienia piersią.

Dawkowanie

I.v. (podawać we wlewie trwającym dłużej niż 60 min). Dorośli. Zakażenia dróg oddechowych: zależnie od stanu chorego 400-800 mg/d w 2 daw. podz. Ostre, niepowikłane zakażenia układu moczowego: 200 mg/d w 2 daw.

podz., zapalenie pęcherza moczowego u kobiet przed menopauzą: pojedyncza dawka 100 mg, powikłane zakażenia układu moczowego: 400 mg/d w 2 daw. podz. Ostra, niepowikłana rzeżączka: pojedyncza dawka 100 mg, rzeżączka o innej lokalizacji: 200 mg/d w 2 daw. podz. Zakażenie przewodu pokarmowego: 400 mg/d w 2 daw. podz. Inne zakażenia: 400-800 mg/d w 2 daw. podz. Bardzo ciężkie, zagrażające życiu zakażenia: nawracające zakażenia w przebiegu mukowiscydozy, zakażenia kości i stawów, posocznica, zapalenie otrzewnej w przypadku stwierdzenia bakterii z gatunku: *Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus*: 1200 mg/d w 3 daw. podz. Dzieci. Zaostrzenie niewydolności oddechowej w przebiegu mukowiscydozy wywołanej zakażeniem *P. aeruginosa* u dzieci 5.-17. rż: 30 mg/kg mc./d w 2-3 daw. podz.; maks. 1200 mg/d. Płucna postać wąglika (po ekspozycji). Dorośli: 400 mg 2 ×/d, dzieci: 10-15 mg/kg mc. 2 ×/d; maks. dawka jednorazowa wynosi 400 mg, maks. dawka dobowa - 800 mg. W powikłanych zakażeniach dróg moczowych lub odmiedniczkowym zapaleniu nerek u dzieci 6-10 mg/kg mc. *i.v.* co 8 h, maks. dawka jednorazowa 400 mg lub 10-20 mg/kg mc. *p.o.* co 12 h, maks. dawka jednorazowa 750 mg. Chorzy w wieku podeszłym powinni otrzymywać możliwie małe dawki, zależnie od ciężkości zakażenia i klirensu kreatyniny. U osób z upośledzoną czynnością nerek: klirens kreatyniny wynosi 31-60 ml/min/1,73 m^2 pc. lub stężenie kreatyniny w surowicy mieści się w zakresie 1,4-1,9 mg/100 ml maks. dawka dobowa powinna wynosić 800 mg *i.v.* Jeśli klirens kreatyniny =<30 ml/min/1,73 m^2 pc. lub stężenie kreatyniny w surowicy >=2 mg/100 ml, maks. dawka dobowa powinna wynosić 400 mg *i.v.* W przypadku zaburzeń czynności nerek i hemodializy maks. dawka dobowa powinna wynosić 400 mg, w dniach dializ po zabiegu dializy. W przypadku zaburzeń czynności nerek i ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej: podawanie dootrzewnowe co 6 h 50 mg cyprofloksacyny w litrze płynu dializacyjnego. W przypadku zaburzeń czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawek. *P.o.* Zakażenia dróg oddechowych: zależnie od stanu chorego 500-1000 mg/d w 2 daw. podz. Ostre, niepowikłane zakażenia dróg moczowych, powikłane zapalenie pęcherza moczowego u kobiet przed menopauzą: od 250 mg/d w 2 daw. podz. do 250-500 mg 1 ×/d lub w 2 daw. podz. albo 500-1000 mg/d w 2 daw. podz. Rzeżączka: pojedyncza dawka 250-500 mg; rzeżączka o innej lokalizacji 250 mg/d w 2 daw. podz. Biegunka: 500-1000 mg 1 ×/d lub 2 daw. podz. Inne zakażenia: 1000 mg/d w 2 daw. podz. Bardzo ciężkie, zagrażające życiu zakażenia: nawracające zakażenia w przebiegu mukowiscydozy, zakażenia kości i stawów, posocznica, zapalenie otrzewnej w przypadku stwierdzenia bakterii z gatunku: *Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus*: 1500 mg/d w 2 daw. podz. Jeśli stan chorego lub inne przyczyny uniemożliwiają przyjmowanie tabletek, zaleca się podawanie cyprofloksacyny *i.v.* Dzieci. Zaostrzenie niewydolności oddechowej w przebiegu mukowiscydozy wywołane zakażeniem *P. aeruginosa* u dzieci w 6.-17. rż.: 20 mg/kg mc. 2 ×/d (maks. 1500 mg/d). Płucna postać wąglika (po ekspozycji). Dorośli: 500 mg *p.o.* 2 ×/d, dzieci (6.-17. rż.): 15 mg/kg mc. 2 ×/d. Maks. dawka jednorazowa wynosi 500 mg, a maks. dawka dobowa - 1000 mg. W przypadku zaburzeń czynności nerek: jeśli klirens kreatyniny wynosi 31-60 ml/min/1,73 m^2 pc. lub stężenie kreatyniny w surowicy mieści się w zakresie 1,4-1,9 mg/100 ml, maks. dawka dobowa powinna wynosić 1000 mg *p.o.* Jeśli klirens kreatyniny =<30 ml/min/1,73 m^2 pc. lub stężenie kreatyniny w surowicy >=2 mg/100 ml, maks. dawka dobowa powinna wynosić 500 mg *p.o.*; w przypadku zaburzeń czynności nerek i hemodializy maks. dawka dobowa powinna wynosić 500 mg *p.o.*, w dniach dializ po zabiegu dializy. Cyprofloksacynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Dorośli i dzieci po 1. rż. Zakażenia powierzchniowe oka. W postaci kropli ocznych: zwykle 1-2 krople do worka spojówkowego 4-6 ×/d. W ciężkich zakażeniach dawkowanie w pierwszych 2 dobach leczenia może być zwiększone do 1-2 kropli, zakraplanych w okresie aktywności dziennej chorego co 2 h. W postaci maści ocznej: 1,25 cm maści 3 ×/d przez 2 dni, następnie 2 ×/d przez 5 dni. Owrzodzenia rogówki. W postaci kropli ocznych: w 1. dobie, przez pierwszych 6 h 2 krople co 15 min, a przez pozostałą część doby również w godzinach nocnych, 2 krople co 30 min. W 2. dobie podaje się po 2 krople co 1 h. Między 3.-14. dobą 2 krople co 4 h. Jeżeli po 14 dniach nie nastąpiło odbudowanie nabłonka rogówki, decyzja o przedłużeniu okresu podawania leku należy do lekarza. W postaci maści ocznej: 1,25 cm maści co 1-2 h przez całą dobę, przez 2 dni, następnie co 4 h przez całą dobę, przez 12 dni lub dłużej. Można stosować krople w ciągu dnia, a maść w ciągu nocy.

Uwagi

Aby uniknąć szybkiej selekcji szczepów opornych, chinolony należy stosować w praktyce szpitalnej pod ścisłą kontrolą. Cyprofloksacyna może być stosowana pozajelitowo, po uzyskaniu poprawy terapię można kontynuować, podając lek *p.o.* (tzw. leczenie sekwencyjne). W czasie stosowania cyprofloksacyny należy unikać przebywania na słońcu. Lek może upośledzać sprawność psychoruchową i ograniczać zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. U chorych z owrzodzeniami rogówki oraz u chorych często stosujących lek obserwowano białe osady na powierzchni oka, zanikające w miarę leczenia. Ich obecność nie przekreśla możliwości leczenia ani nie wpływa niekorzystnie na gojenie owrzodzenia lub jakość widzenia po leczeniu. W czasie stosowania leku do worka spojówkowego nie należy używać miękkich soczewek kontaktowych.

Rymantadyna (chlorowodorek rymantadyny) (rimantadine hydrochloride)
virustaticum

Działanie:
Pochodna amantadyny o działaniu przeciwwirusowym. Wykazuje skuteczność przeciw wirusowi grypy typu A i innym wirusom należącym do grupy A. *In vitro* zapobiega replikacji wirusów wszystkich podtypów antygenowych (H_1N_1, H_2N_2 i H_3N_2) wirusów grypy typu A izolowanych z materiału ludzkiego, prawdopodobnie wpływając hamująco na cykl replikacji wirusa. We wrażliwości wirusa grypy typu A na rymantadynę ważną rolę odgrywa białko wirusowe kodowane przez gen M2 wirionu. Lek dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego i wykazuje dużą dostępność biologiczną. t_{max} wynosi 5-7 h. Ok. 40% leku wiąże się z białkami, głównie albuminami. Ulega metabolizmowi w wątrobie, <25% dawki wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem. $t_{1/2}$ w fazie eliminacji wynosi 25 h, a u osób w podeszłym wieku ok. 32 h. U osób z przewlekłą niewydolnością wątroby farmakokinetyka rymantadyny nie zmienia się; u osób z ciężką niewydolnością wątroby $t_{1/2}$ ulega ok. 2-krotnemu wydłużeniu, a AUC zwiększa się ok. 3-krotnie.
Wskazania
Wczesne leczenie grypy typu A u dorosłych i dzieci. Zapobieganie chorobom powodowanym przez wirusy grypy typu A podczas epidemii grypy u dorosłych.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na leki należące do grupy pochodnych adamantanu, w tym amantadynę, lub na którykolwiek składnik preparatu, ostre choroby wątroby, ostre i przewlekłe choroby nerek, nadczynność tarczycy, ciąża, okres karmienia piersią. Nie stosować u dzieci w 1. rż. Zachować ostrożność u osób z zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, chorobami wątroby, nerek, ciężkimi chorobami serca, zaburzeniami rytmu serca oraz u osób w podeszłym wieku. U osób z napadami padaczki w wywiadzie lub stosujących leki przeciwpadaczkowe rymantadyna zwiększa ryzyko wystąpienia napadu padaczki; zaleca się stosowanie 100 mg/d, a w razie napadu padaczki przerwać stosowanie leku. Ze względu na zawartość laktozy nie stosować u chorych z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Interakcje
Paracetamol i kwas acetylosalicylowy zmniejszają skuteczność rymantadyny. Podczas jednoczesnego stosowania trójwalentnych donosowych szczepionek przeciw grypie (zawierających 2 szczepy atenuowanych żywych wirusów typu A i 1 typu B) może wystąpić osłabienie immunogenności szczepionki w zakresie wirusów typu A. Z tego powodu donosowej szczepionki przeciw grypie zawierającej żywe atenuowane wirusy nie należy stosować jednocześnie z rymantadyną, przyjmowanie rymantadyny należy przerwać na 48 h przed planowanym szczepieniem i wznowić je po 14 dniach od szczepienia. Rymantadana prawdopodobnie nie wykazuje interakcji z inaktywowana szczepionką przeciw grypie.
Działanie niepożądane
Często: bezsenność, nerwowość, zawroty i bóle głowy, zmęczenie, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, suchość w jamie ustnej, osłabienie. Niezbyt często: pobudzenie, depresja, euforia, hiperkineza, zaburzenia koncentracji, ataksja, senność, szumy uszne, duszność, biegunka, niestrawność, wysypka. Rzadko: omamy, dezorientacja, zaburzenia chodu, drżenie, drgawki, zaburzenia lub utrata smaku, kołatanie serca, niewydolność serca, blok serca, częstoskurcz, nadciśnienie, zaburzenia naczyń mózgowych, skurcz oskrzeli, kaszel, omdlenia. W przypadku przedawkowania leczenie objawowe i podtrzymujące.
Ciąża i laktacja
Przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego. Nie stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.
Dawkowanie
Leczenie. *P.o.*, po posiłku. Dorośli i dzieci >14. rż. 100 mg 2 ×/d. Dzieci. 11.-14. rż. 50 mg 3 ×/d; 7.-10. rż. 50 mg 2 ×/d; u dzieci 1.-6. rż. lek można stosować tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści. Leczenie należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej, najlepiej 24-48 h od chwili pojawienia się pierwszych objawów grypy, i kontynuować do 5 dni lub przez 24-48 h po ustąpieniu objawów grypy. Profilaktyka. Dorośli. 100 mg 2 ×/d; czas podawania - indywidualnie; skuteczność i bezpieczeństwo terapii dłuższej niż 6 tyg. nie zostały ustalone. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny =<10 ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów po 65. rż. stosuje się 100 mg/d.
Uwagi
W przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony OUN (zawroty, bóle głowy) należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

Ceftriakson (ceftriaxone)
antibioticum

Działanie:
Cefalosporyna III generacji o wydłużonym okresie biologicznego półtrwania, podawana pozajelitowo 1 ×/d. Antybiotyk o działaniu bakteriobójczym, mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Oporny na działanie klasycznych β-laktamaz, jednak hydrolizowany przez enzymy o rozszerzonym profilu substratowym (ESβL) oraz chromosomalne cefalosporynazy (amp C) wytwarzane przez szczepy z derepresorowanym genem β-laktamazy. Spektrum przeciwbakteryjne - ziarenkowce Gram-dodatnie: *S. pneumoniae*, *Streptococcus* grupy A i B, *Staphylococcus* z wyjątkiem szczepów opornych na metycylinę (MRSA), beztlenowe ziarenkowce (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*), pałeczki i ziarenkowce Gram-ujemne: *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* - duża aktywność, zwłaszcza wobec *P. mirabilis*), *H. influenzae* (w tym szczepy β-laktamazododatnie - duża aktywność), *N. gonorrhoeae* (w tym szczepy β-laktamazododatnie), *Borrelia*, *Pasteurella*, *Brucella*. Mała aktywność: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*. Brak aktywności wobec: *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, gronkowców (MRSA), *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*. Antybiotyk stosowany pozajelitowo. t_{max} po podaniu *i.m.* wynosi 2-3 h. W 85-95% wiąże się z białkami osocza. Szybko i dobrze przenika do większości tkanek i płynów ustrojowych; stężenie terapeutyczne osiąga m.in. w nerkach, kościach, mięśniu sercowym, żółci, płynach wysiękowych i płynie mózgowo-rdzeniowym. Przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego. $t_{1/2}$ w surowicy krwi wynosi 5,8-8,7 h, u niemowląt i małych dzieci 4,5 h, a u osób po 70. rż. ok. 8,9 h, w niewydolności nerek 12-18 h, w trakcie hemodializy 16 h. 33-67% wydalane jest z moczem w stanie niezmienionym, reszta z kałem. W przypadku upośledzonej czynności nerek obserwuje się nieco zwiększone wydalanie leku z żółcią, a przy upośledzonej czynności wątroby zwiększa się wydalanie przez nerki. Tylko w razie równoczesnego zaburzenia czynności nerek i wątroby może dojść do kumulacji leku w organizmie. Hemodializa nie usuwa znamiennych ilości ceftriaksonu.
Wskazania
Zakażenia układu moczowego wywołane m.in. przez *E. coli, P. mirabilis, P. vulgaris, Morganella morganii, K. pneumoniae*; zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym wywołane przez *S. pneumoniae* (wyłączając szczepy oporne na penicylinę), *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae*; *E. coli, Enterobacter aerogenes, P. mirabilis, S. marcescens*; posocznica wywołana przez *S. pneumoniae* (wyłączając szczepy oporne na penicylinę), *E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae*; zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, szczególnie wywołane przez *H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae* (wyłączając szczepy oporne na penicylinę); zakażenia wewnątrz jamy brzusznej wywołane przez *E. coli, K. pneumoniae*, *Prevotella melaninogenica, Clostridium spp.* (z wyjątkiem szczepów *Clostridium difficile*), *Peptostreptococcus spp.*; zakażenia kości i stawów (w tym pooperacyjne) wywołane przez *S. pneumoniae* (wyłączając szczepy oporne na penicylinę), *E. coli, P. mirabilis, K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*; zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *S. pyogenes*, paciorkowce z grupy *viridans*, *E. coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca, K. pneumoniae*, *P. mirabilis, Morganella morganii, S. marcescens, Peptostreptococcus spp*.; zakażenia w obrębie miednicy mniejszej, w tym rzeżączka (*N. gonorrhoeae)*; profilaktyka zakażeń okołooperacyjnych, borelioza z Lyme w okresie wystąpienia ciężkich objawów neurologicznych, kardiologicznych lub zapalenia stawów, spowodowanych przez *Borrelia burgdorferi*. Profilaktyka w chirurgii: jednorazowe podanie antybiotyku w dawce 1 g, jednak niektóre sytuacje wymagają wydłużenia czasu podawania. Ceftriakson uważany jest za antybiotyk bezpiecznie stosowany w empirycznej terapii zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u niemowląt i dzieci. U noworodków, ze względu na duży stopień wiązania z albuminami, wypiera bilirubinę z jej połączeń z białkami i może wzmagać żółtaczkę fizjologiczną. Ze względu na jednorazowe dawkowanie w ciągu doby może być stosowany w lecznictwie otwartym do kontynuacji leczenia ciężkich postaci zakażeń. Pozwala to na skrócenie pobytu na oddziale szpitalnym.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na cefalosporyny. Nie stosować u wcześniaków. Ceftriakson należy także podawać ostrożnie w przypadku stwierdzonej nadwrażliwości na penicyliny ze względu na możliwość wystąpienia reakcji krzyżowej, w chorobach przewodu pokarmowego (zwłaszcza w zapaleniu okrężnicy), u chorych ze współistniejącą niewydolnością wątroby i/lub nerek. Należy unikać stosowania ceftriaksonu u osób z chorobami dróg żółciowych. Nie należy stosować u noworodków z hiperbilirubinemią, zwłaszcza u wcześniaków. Ceftriaksonu i preparatów *i.v.* zawierających wapń nie wolno mieszać, podawać przez to samo wkłucie, a także przez różne wkłucia (nawet po przeciwległej stronie). Preparat *i.v.* zawierający wapń można podać po upływie 48 h po ostatniej dawce ceftriaksonu.

Interakcje
Z antybiotykami aminoglikozydowymi, piperacyliną, karbenicyliną i mezlocyliną ceftriakson działa synergistycznie. W ciężkich zakażeniach wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne zwykle stosowany w skojarzeniu z aminoglikozydami, w zakażeniach z udziałem beztlenowców - w skojarzeniu z metronidazolem. Zmniejsza działanie diazepamu. Nie obserwowano reakcji disulfiramowej po spożyciu alkoholu przez osoby leczone ceftriaksonem. Wykazuje niezgodności fizyczne z solami wapnia, preparatami krwiopochodnymi, aminokwasami i antybiotykami aminoglikozydowymi. Nie należy podawać roztworu ceftriaksonu równocześnie z preparatami *i.v.* zawierającymi jony wapnia (np. żywienie pozajelitowe). Należy zachować odstęp 48 h pomiędzy podaniem ceftriaksonu i preparatów zawierających wapń i odwrotnie. Nie ma danych dotyczących równoczesnego stosowania ceftriaksonu i doustnych preparatów zawierających wapń. Nie należy mieszać roztworów ceftriaksonu i aminoglikozydów w jednej strzykawce lub pojemniku do wlewów z uwagi na możliwość ich wzajemnej inaktywacji. W przypadku konieczności równoczesnego zastosowania tych leków należy je wstrzykiwać w różne miejsca ciała. Ceftriakson nie wzmaga nefrotoksycznego działania antybiotyków aminoglikozydowych, a także nie obserwuje się upośledzenia czynności nerek podczas jednoczesnego podawania ceftriaksonu z silnie działającymi lekami moczopędnymi, np. furosemidem. Podczas stosowania ceftriaksonu można otrzymać fałszywie dodatnie wyniki w testach redukcyjnych na obecność glukozy w moczu. W badaniach serologicznych wystąpić może fałszywie dodatni odczyn Coombsa.
Działanie niepożądane
Ból, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żyły po podaniu *i.v.*, odczyny alergiczne: osutka, świąd, podwyższona temperatura ciała lub dreszcze; zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia smaku, rzadko rzekomobłoniaste zapalenie jelit; odwracalna „rzekoma kamica" dróg żółciowych, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy; przejściowe zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, sporadycznie - krwinkomocz, białkomocz, cukromocz oraz pojawienie się wałeczków nerkowych w moczu; zmiany w morfologii krwi, w tym eozynofilia, leukopenia, rzadko - niedokrwistość hemolityczna, neutropenia, limfopenia, małopłytkowość, wydłużenie czasu protrombinowego; bóle i zawroty głowy; drożdżyca pochwy; skurcz oskrzeli; dodatni odczyn Coombsa. Donoszono o śmiertelnych powikłaniach wśród wcześniaków wywołanych przez wytrącone w płucach lub nerkach związki ceftriaksonu z wapniem. Przedawkowanie może prowadzić do zaburzeń czynności nerek i zaburzeń neurologicznych. Leczenie objawowe polega na wyrównaniu zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, gdyż nie jest możliwe usunięcie znaczących ilości ceftriaksonu za pomocą hemodializy.
Ciąża i laktacja
Kategoria B. Cefalosporyny przenikają w nieznacznych ilościach do pokarmu kobiecego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Dorośli, dzieci po 12. rż. oraz chorzy w podeszłym wieku: *i.v.* lub *i.m.* 1-2 g 1 ×/d lub w 2 daw. podz. Całkowita dawka dobowa - 4 g. W leczeniu rzeżączki zaleca się podanie *i.m.* jednorazowej dawki 250 mg. Profilaktyka zakażeń okołooperacyjnych: 1 g *i.v.* jednorazowo 30-120 min przed zabiegiem chirurgicznym. Dzieci do 12. rż.: 50-75 mg/kg mc./d *i.v.* lub *i.m.* w 2 daw. podz. (dzieciom do 2. mż. lek podawać tylko *i.v.*). Całkowita dawka dobowa - 2 g. W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci: 100 mg/kg mc. 1 ×/d lub w 2 daw. podz. (nie przekraczać maks. dopuszczalnej dawki - 4 g/d). Dzieciom do 2,5. rż. nie podawać roztworu ceftriaksonu z lidokainą. W ciężkiej niewydolności nerek, jeśli klirens kreatyniny wynosi mniej niż 10 ml/min, dawkę należy ograniczyć do 1 g/d.
Uwagi
Podawanie 1 ×/d umożliwia stosowanie preparatu ceftriaksonu w lecznictwie otwartym, w kontynuacji szpitalnego leczenia poważnych zakażeń. Odwracalna „rzekoma kamica" dróg żółciowych powodowana przez złogi soli wapniowej ceftriaksonu nie wymaga interwencji chirurgicznej, gdyż objawy ustępują w ciągu 15 dni po leczeniu. Lek nie wpływa na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi, obsługiwania maszyn będących w ruchu lub wykonywania innych czynności wymagających wzmożonej uwagi lub dobrej sprawności ruchowej. Zmniejszenie dawkowania antybiotyku u chorych z niewydolnością nerek lub wątroby nie jest konieczne pod warunkiem, że dawka dobowa nie przekracza 2 g. Monitorowanie stężenia leku jest konieczne u osób poddawanych dializie. Ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń hematologicznych podczas długotrwałego leczenia ceftriaksonem, u osób otrzymujących ten antybiotyk dłużej niż 10 dni należy kontrolować obraz krwi. U chorych z niedoborem wit. K należy kontrolować czas protrombinowy i ewentualnie wprowadzić suplementację wit. K.

Nadtlenek wodoru (hydrogen peroxide)
antisepticum

Działanie:
Nadtlenek wodoru jest związkiem nietrwałym, pod wpływem katalaz zawartych w tkankach rozkłada się z uwolnieniem tlenu atomowego. Reakcja ta następuje szybko w obecności wydzielin i tkanek martwiczych. Wydzielający się tlen działa bakteriobójczo, wybielająco, oczyszcza mechanicznie zaschłe zropiałe rany, rozmiękcza strupy. 3% roztw. pobudzają ziarninowanie, natomiast roztw. 30% działają przyżegająco.
Wskazania
Przemywanie, oczyszczanie, rozmiękczanie ran. W stomatologii: stosowany do płukania jamy ustnej w chorobach przyzębia, do dezynfekcji kanałów zębowych, do hamowania drobnych krwawień miąższowych oraz do przyżegania ziarniny i rozrostów dziąsła. W celach diagnostycznych do ustalenia obszaru o największym odczynie zapalnym w rozległych stanach zapalnych jamy ustnej.
Przeciwwskazania
W ostrych wrzodziejących zapaleniach dziąseł może spowodować uszkodzenie tkanek.
Działanie niepożądane
Po wniknięciu do naczyń krwionośnych może spowodować methemoglobinemię, zatory gazowe. Po wprowadzeniu do jam ciała, gdy nie mają drożności, może spowodować miejscową rozedmę. Przy przepłukiwaniu kieszonek dziąsłowych może spowodować rozedmę poddziąsłową. Częste stosowanie roztworów nadtlenku wodoru do płukania jamy ustnej wywołuje podrażnienie błony śluzowej i przerost brodawek nitkowatych języka.
Dawkowanie
Do stosowania zewnętrznego. Odkażanie ran: 3% roztw. wodne, żel. Płukanie jamy ustnej lub błon śluzowych: 0,2% roztw. (1 łyżka stołowa roztw. 3% na szklankę wody).

Natrium bicarbonicum
Działanie:
Lek alkalizujący
Wskazania / Dawkowanie
Kwasica metaboliczna w przebiegu ciężkich chorób nerek, zastoinowej niewydolności serca, we wstrząsie i odwodnieniu, w chorobie alkoholowej, w czasie stosowania inhibitorów dehydratazy węglanowej oraz chlorku amonu. Kwasica mleczanowa. Stany wymagające szybkiej alkalizacji moczu, np. zatrucie salicylanami, barbituranami, nerczyca sulfonamidowa. Podawać we wstrzyknięciu *i.v.* nierozcieńczony (ze wskazań życiowych), *s.c.* po rozcieńczeniu i doprowadzeniu do izotoniczności lub *i.v.* we wlewie kroplowym w postaci rozcieńczonej 5% roztw. glukozy (1:1) z szybkością 60 kropli/min. Dawkowanie zależy od stanu równowagi kwasowo-zasadowej i masy ciała chorego. Można je określić według wzoru: $NaHCO_3$ (mmol) = niedobór zasad (mmol) × masa ciała × 0,3. 1 ml roztworu zawiera 1 mEq wodorowęglanu sodu. Niemowlęta i dzieci do 2. rż. *I.v.* we wlewie kroplowym do 8 mEq/kg mc./d. Dawka początkowa 1 mEq/kg mc. Ze względu na ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego roztwór podawać w postaci rozcieńczonej. W razie potrzeby szybkiego podania *i.v.* należy początkowo zastosować 33-50% wyliczonej dawki leku. W lżejszych postaciach kwasicy metabolicznej u dorosłych i młodzieży 2-5 mEq/kg mc. co 4-8 h we wlewie *i.v.* Dawka podtrzymująca zależy od stanu równowagi kwasowo-zasadowej. W zatrzymaniu krążenia dawka początkowa nie powinna być większa niż 1 mEq/kg mc., w razie braku efektu leczniczego po 10 min można podać do 0,5 mEq/kg mc.
Przeciwwskazania
Alkaloza metaboliczna, alkaloza oddechowa, hipowentylacja, hipernatremia i stany, w których dostarczanie sodu jest przeciwwskazane (np. zastoinowa niewydolność serca, obrzęki, nadciśnienie, rzucawka, niewydolność nerek), hipokalcemia, nadmierna utrata chlorków spowodowana m.in. wymiotami, ryzyko rozwoju alkalozy indukowanej lekami moczopędnymi, nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.

Parafina ciekła (paraffin, liquid)
laxans

Działanie:
Lek przeczyszczający. Nie wchłania się z przewodu pokarmowego; po przedostaniu się do jelita grubego hamuje zwrotne wchłanianie wody z jelita, powleka błonę śluzową jelit i rozmiękcza masy kałowe, ułatwiając w konsekwencji wypróżnienie. Działanie przeczyszczające występuje kilkanaście godzin po podaniu. Stosowana zewnętrznie na skórę tworzy powłokę na warstwie rogowej naskórka, ograniczając parowanie wody z powierzchni skóry i zapewniając jej w ten sposób właściwą wilgotność i natłuszczenie.

Wskazania
Zaparcia. W dermatologii zewnętrznie w celu nawilżenia skóry, wspomagająco w leczeniu kortykosteroidami alergicznych i zapalnych chorób skóry..
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. *P.o.* Ból brzucha o nieustalonej przyczynie.
Interakcje
P.o. Może upośledzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz podawanych doustnie leków.
Działanie niepożądane
P.o. Wyciek parafiny z odbytu.
Dawkowanie
P.o. 15-45 g na noc lub przed śniadaniem. Zewnętrznie zgodnie z zaleceniami producenta; p. też opisy preparatów.

Antytoksyna jadu żmij (viper antitoxin)
serum

Działanie:
Surowica końska zawierająca przeciwciała neutralizujące jad żmii zygzakowatej *Vipera berus berus*. Konserwowana fenolem. Po podaniu *i.m.* $t_{1/2}$ wynosi 2-3 dni, a całkowita eliminacja następuje w ciągu 8-12 dni.
Wskazania
Stosowana u osób pokąsanych przez żmije.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu (m.in. białko końskie). Nie należy wykonywać próby uczuleniowej ani wstrzykiwać leku bez gotowego do użycia zestawu przeciwwstrząsowego. Antytoksyny otrzymanej z surowicy koni nie należy podawać osobom, u których stwierdzono uczulenie na białko końskie, alergikom ani osobom, które otrzymały uprzednio antytoksynę końską. Jednakże w sytuacji ciężkiego zatrucia i konieczności podania antytoksyny można ją podać metodą odczulającą lub pod osłoną środków przeciwwstrząsowych.
Działanie niepożądane
Brak wystarczających danych. Niezbyt często może wystąpić wstrząs anafilaktyczny i/lub choroba posurowicza, niekiedy z uszkodzeniem nerek. Bardzo rzadko zapalenia nerwów splotu barkowego, nerwów czaszkowych i obwodowych lub zespół Guillaina i Barrégo, ustępujące po usunięciu antygenu z organizmu.
Ciąża i laktacja
Ze względu na brak wystarczających danych należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leku u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
I.m. Dorośli i dzieci 500 j.a. jak najszybciej po ukąszeniu. Jeśli po 1-2 h od podania nie zaobserwuje się ustępowania objawów klinicznych zatrucia jadem, dawkę można powtórzyć. Przed podaniem należy przeprowadzić wywiad dotyczący wcześniejszego otrzymywania antytoksyny końskiej przez pacjenta i występowania u niego stanów alergicznych oraz wykonać śródskórną próbę uczuleniową. Lek można podać również metodą odczulającą. W przypadku konieczności szybkiego zastosowania antytoksyny przy braku czasu na wykonanie próby uczuleniowej zaleca się podanie pod osłoną leków przeciwwstrząsowych. Śródskórna próba uczuleniowa: wstrzyknąć *s.c.* 0,1 ml antytoksyny rozcieńczonej 1:10 0,9% roztw. NaCl, wystąpienie w ciągu 10-20 min zaczerwienienia i bąbla w miejscu wstrzyknięcia oznacza uczulenie na białko końskie; w przypadku braku odczynu można podać całą dawkę *i.m.* W przypadku dodatniego wyniku próby uczuleniowej oraz wskazań do podania antytoksyny zalecane jest podanie metodą odczulającą: wstrzykiwać *s.c.* 0,1-0,5 ml antytoksyny rozcieńczonej 1:10 0,9% roztw. NaCl co 30-60 min, następnie również *s.c.* 0,2 i 0,5 ml nierozcieńczonej antytoksyny, a potem pozostałą część dawki podać *i.m.* Ze względu na długotrwałość metody odczulającej niekiedy, zwłaszcza w przypadkach ciężkiej intoksykacji, alternatywną metodą postępowania jest podanie antytoksyny pod osłoną leków przeciwwstrząsowych (m.in. epinefryna, leki przeciwhistaminowe).

Antytoksyna botulinowa (botuline antitoxin)
immunoglobulinum

Działanie:
Antytoksyna jest skoncentrowanym preparatem pozbawionym balastowych frakcji białkowych. Antytoksynę wieloważną A, B, E otrzymuje się z surowicy koni uodpornionych antygenami botulinowymi A, B, E. Preparat zawiera dodatek fenolu do 0,25% w celu konserwacji. Jedno opakowanie surowicy wieloważnej zawiera 5000 j.a. antytoksyn botulinowych A i B oraz 1000 j.a. antytoksyny botulinowej E.
Wskazania
Zapobiegawczo i leczniczo w przypadkach zatrucia jadem kiełbasianym. W ogniskach epidemicznych podaje się antytoksynę zapobiegawczo osobom, które spożyły zakażony pokarm, ale nie wykazują objawów chorobowych. Leczniczo stosuje się natychmiast po rozpoznaniu choroby.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. W przypadku ciężkiego zatrucia i konieczności zastosowania antytoksyny botulinowej można ją podać metodą odczulającą lub pod osłoną środków przeciwwstrząsowych.
Działanie niepożądane
Wstrząs anafilaktyczny, choroba posurowicza, osutka, bóle i obrzęki stawów, powiększenie węzłów chłonnych.
Ciąża i laktacja
Ze względu na brak wystarczających danych należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leku u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Zapobiegawczo 10-20 ml *i.m.*, leczniczo 50-100 ml. *i.v.* lub *i.m.*
Uwagi
Podając surowicę, trzeba mieć dostęp do zestawu przeciwwstrząsowego i zachować środki ostrożności zalecane przy wstrzykiwaniu białka obcogatunkowego. Przed podaniem surowicy należy wykonać próbę uczuleniową.

Szczepionka przeciw tężcowi (tetanus toxoid)
vaccinum

Działanie:
Jedyną formą szczepionki przeciw tężcowi jest toksoid (anatoksyna). Toksoid tężcowy otrzymywany jest z toksyny tężcowej izolowanej z hodowli *Clostridium tetani* pozbawionej zjadliwości pod wpływem działania formaldehydu oraz inaktywacji cieplnej, oczyszczony z substancji balastowych. Adsorbowany na wodorotlenku glinu, co wzmaga właściwości immunogenne.
Wskazania
Do czynnej profilaktyki przeciw tężcowi dorosłych i dzieci nieuodpornionych. Dzieciom podaje się szczepionkę, jeżeli są przeciwwskazania do szczepień szczepionkami skojarzonymi. Dorośli. Szczepienie podstawowe u osób nieszczepionych. Osobom, które nie otrzymały wszystkich dawek szczepienia podstawowego, jako dawkę przypominającą. Osobom zranionym, nieszczepionym, niekompletnie szczepionym lub z niepewną historią szczepień wykonać pełny cykl szczepienia podstawowego, przy dużym ryzyku wystąpienia tężca dodatkowo podać antytoksynę. W przypadku lekkiego zranienia, gdy od zakończenia szczepienia podstawowego minęło więcej niż 10 lat, podać 1 dawkę szczepionki tężcowo-błoniczej adsorbowanej (Td) lub szczepionki tężcowej adsorbowanej (T), przy dużym ryzyku wystąpienia tężca dodatkowo podać antytoksynę. U osób zranionych, z pełnym cyklem szczepień podstawowych lub przypominających, gdy od ostatniej dawki minęło 5-10 lat, niezależnie od ryzyka wystąpienia tężca należy podać 1 dawkę szczepionki tężcowo-błoniczej adsorbowanej (Td) lub szczepionki tężcowej adsorbowanej (T). Jeśli ostatnia dawka szczepionki przeciw tężcowi została podana w ciągu ostatnich 5 lat, nie ma konieczności stosowania szczepionki.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, choroby przebiegające z gorączką, leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami, choroby przewlekłe w fazie zaostrzenia.
Interakcje
Leki immunosupresyjne i chloramfenikol zmniejszają odpowiedź immunologiczną; szczepienie należy przeprowadzić 2-4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia.
Działanie niepożądane
Miejscowe: odczyn poszczepienny w postaci obrzęku i zaczerwienienia. Ból głowy, złe samopoczucie, podwyższenie temperatury ciała.
Ciąża i laktacja
Nie ma przeciwwskazań do szczepienia przeciwko tężcowi kobiet ciężarnych w ostatnich dwóch miesiącach ciąży.

Dawkowanie
Głęboko *s.c.* Dzieci zgodnie z „Programem szczepień ochronnych”. Szczepienie podstawowe: 2 dawki w odstępie 4-6 tyg., trzecia dawka po 6-12 mies. od drugiego szczepienia. Szczepienie przypominające: 1 dawka co 10 lat. Patrz też: opisy preparatów. W przypadku zranienia osoby z udokumentowanym szczepieniem w okresie 5-10 lat albo >10 lat, ale z małym ryzykiem wystąpienia tężca podaje się jedną dawkę. Gdy ostatnią dawkę podano w okresie >10 lat, a ryzyko wystąpienia tężca jest duże stosuje się uodpornienie czynno-bierne: podaje się jedną dawkę szczepionki, a po 20 min - w drugie ramię - *i.m*. 250 j.m. immunoglobuliny przeciwtężcowej ludzkiej. U zranionych osób nieszczepionych lub z niekompletną albo niepewną historią szczepień podaje się pełny schemat szczepienia podstawowego (w schemacie 0-1-6); dodatkowo, w przypadku dużego ryzyka wystąpienia tężca, należy podać immunoglobulinę przeciwtężcową. Patrz też: "Program szczepień ochronnych" i opisy preparatów.

Immunoglobulina przeciwtężcowa (ludzka) (tetanus immunoglobulin (human))
immunoglobulinum

Działanie:
Jest to płynny koncentrat immunoglobuliny przygotowany z osocza ludzkiego, pobranego od dawców uodpornionych przeciw tężcowi o dużym mianie swoistych przeciwciał. Do jego produkcji używa się wyłącznie osocza, w którym nie stwierdzono antygenu HBs, przeciwciał przeciwko HIV-1, HIV-2 i HCV. Preparaty nie zawierają środków konserwujących.
Wskazania
W profilaktyce przeciwtężcowej stosuje się preparaty *i.m.* (odporność utrzymuje się 3-4 tyg.): do biernego uodpornienia przeciw tężcowi we wszystkich urazach, gdy istnieje ryzyko zakażenia tężcem osoby nieuodpornionej lub nieposiadającej dokumentacji szczepień lub gdy uodporniony pacjent utracił dużą ilość krwi, był we wstrząsie, był w tym okresie napromieniany, przyjmował leki immunosupresyjne. Leczniczo stosuje się preparaty *i.v.* w celu zapobieżenia wystąpieniu toksemii spowodowanej zakażeniem pałeczką tężca w przypadku wystąpienia objawów choroby.
Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub immunoglobuliny ludzkie.
Interakcje
Uodpornianie szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane wirusy należy przeprowadzać co najmniej 3 mies. po stosowaniu immunoglobulin (w przypadku wirusa odry po 5 mies.).
Działanie niepożądane
Bardzo rzadko: nadwrażliwość, wstrząs anafilaktyczny, bóle i zawroty głowy, omdlenia, częstoskurcz, niedociśnienie, bladość, nudności, wymioty, rumień, nadmierne pocenie się, świąd, swędzenie, wysypka, ból stawów, gorączka, złe samopoczucie, dreszcze, zmęczenie, wysoka gorączka, reakcje w miejscu podania (rumień, stwardnienie, uczucie ocieplenia, świąd, wysypka, opuchlizna, ból). U chorych z a- lub hipogammaglobulinemią obserwuje się odczyny rzekomoanafilaktyczne. Takie odczyny występują również u chorych, którzy mają przeciwciała przeciw gammaglobulinie A (IgA).
Ciąża i laktacja
Kategoria C. Ze względu na brak badań nie zaleca się stosowania w ciąży i okresie karmienia piersią.
Dawkowanie
Zapobiegawczo: *i.m.* 250 j.m. immunoglobuliny przeciwtężcowej. Jeżeli rana jest zakażona, a właściwe jej oczyszczenie i opracowanie nie jest możliwe w ciągu 24 h lub rana jest głęboka, zanieczyszczona, z uszkodzeniem tkanki i ograniczeniem dostępu tlenu, a także przy zranieniach m.in. przez ciała obce (ugryzienia, użądlenia, ukąszenia, ukłucia, rany postrzałowe), ilość preparatu można podwoić Bierne uodpornienie powinno być uzupełnione czynnym, jeśli nie ma przeciwwskazań do szczepień, w przeciwnym razie po 3-4 tyg. należy podać drugą dawkę immunoglobulin. Leczniczo *i.v.* 3-6 tys. j.m. w skojarzeniu z odpowiednim postępowaniem uzupełniającym.