

**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ, ФАРМАЦИИ,
ФАРМАКОТЕРАПИИ И КОСМЕТОЛОГИИ**

**О.В. Крайдашенко, А.А. Свинтозельский, Главацкий А.Н.,
Воробьева О.А.**

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ И
ПОДГОТОВКИ К ГОСУДАРСТВЕННОМУ ЭКЗАМЕНУ ПО
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКУЛЬТЕТОВ**

Запорожье - 2013г.

Учебное пособие утверждено
Центральным методическим советом
Запорожского государственного
медицинского университета

Рецензенты:

Зав. кафедрой терапии, клинической
фармакологии и эндокринологии
ЗМАПО, д.мед.н., профессор Фуштей И.М.

Зав. кафедрой внутренних
болезней-3 ЗГМУ, доцент Доценко С.Я.

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.
Введение.....	9
Тема №1. Введение в клиническую фармацию.....	12
I. Основные положения клинической фармакологии.....	14
1. Фармакодинамика лекарственных средств.....	14
2. Фармакокинетика лекарственных средств.....	15
3. Факторы, оказывающие влияние на действие и применение лекарственных средств.....	19
4. Побочное действие лекарственных средств.....	23
5. Роль фармацевта (провизора, клинического провизора) в системе фармакологического надзора различных стран мира.....	27
Тема №2. Факторы, влияющие на клиническую эффективность ле- карственных средств. Возрастные аспекты клинической фармации. Клинико-фармацевтические подходы к лечению женщин во время беременности и в период лактации.....	31
I. Факторы, влияющие на клиническую эффективность лекарствен- ных средств.....	31
1. Фармацевтические факторы.....	31
2. Факторы, связанные с биологическим объектом.....	32
2.2. Генетические факторы.....	32
2.3. Пол.....	33
2.4. Менструальный период.....	33
2.5. Беременность.....	33
2.6. Период лактации.....	33
2.7. Особенности заболеваний.....	33
2.8. Хронофармакология.....	33
2.9. Пища.....	37
2.10. Алкоголь.....	38
2.11. Курение.....	39
II. Особенности фармакотерапии в педиатрии.....	39
III. Особенности фармакотерапии в гериатрии.....	42
IV. Особенности фармакокинетики ЛС при беременности.....	44
Тема №3. Клиническая фармация в пульмонологии.....	47
I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ НАРУШЕНИИ БРОНХИ- АЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ (БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ).....	47
1. М-холиноблокаторы.....	49
2. Стимуляторы адренорецепторов (адреномиметики).....	51
3. Глюкокортикоиды в лечении бронхообструктивных заболеваний.....	56
4. Ингибиторы фосфодиэстеразы.....	63

5. Другие лекарственные средства, используемые для профилактики бронхообструктивного синдрома.....	64
6. Комбинированные препараты, используемые для профилактики и купирования бронхообструктивного синдрома.....	65
7. Муколитические и отхаркивающие лекарственные средства.....	67
II. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	71
1. Пенициллины.....	75
2. Цефалоспорины.....	83
3. Макролиды и азалиды.....	94
4. Линкозамиды.....	100
5. Аминогликозиды.....	102
6. Ансамицины.....	107
7. Тетрациклины.....	108
8. Амфениколы.....	112
9. Карбапенемы.....	113
10. Монобактамы.....	115
11. Гликопептиды.....	116
12. Антибиотики разных групп.....	117
III. Сульфаниламиды.....	120
IV. Фторхинолоны.....	128
Тема №4. Клиническая фармация в кардиологии	138
I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	138
1. Диуретики.....	141
2. β -адреноблокаторы.....	147
3. Антагонисты кальция.....	154
4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.....	158
5. Блокаторы рецепторов ангиотензина II.....	165
6. Лекарственные средства, используемые при гипертонических кризах.....	166
7. Принципы комбинированного использования антигипертензивных лекарственных средств.....	167
II. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	173
1. Органические нитраты.....	174
2. β -адреноблокаторы как антиангинальные лекарственные средства.....	179
3. Антагонисты кальция как антиангинальные лекарственные средства.....	180
4. Антиангинальные лекарственные средства разных групп.....	182
5. Лекарственные средства, улучшающие метаболизм миокарда.....	184
6. Оценка эффективности антиангинальных лекарственных средств.....	185
7. Лечение стенокардии при наличии сопутствующей патологии.....	186

III. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА.....	188
1. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).....	190
2. Фибраты.....	192
3. Лекарственные средства, препятствующие всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике (секвестранты желчных кислот).....	194
4. Витамины.....	196
5. Гиполипидемические лекарственные средства других групп.....	197
IV. АНТИАГРЕГАНТЫ.....	200
1. Лекарственные средства, угнетающие ЦОГ.....	200
2. Лекарственные средства, угнетающие ФДЭ.....	202
Тема №5. Клиническая фармация в гастроэнтерологии.....	204
I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ.....	204
1. Антацидные лекарственные средства.....	204
2. Блокаторы М-холинорецепторов.....	209
3. Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов.....	211
4. Ингибиторы H ⁺ -K ⁺ -АТФ-азы (ингибиторы протонной помпы).....	214
5. Синтетические аналоги простагландинов.....	215
6. Лекарственные средства, оказывающие противомикробное действие в отношении Helicobacter pylori.....	216
7. Лекарственные средства, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки (гастропротекторы).....	217
8. Комбинированные препараты, содержащие висмута субнитрат	
9. Принципы комбинированного использования лекарственных средств для лечения гастродуоденальных язв.....	218
II. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ.....	222
1. Лекарственные средства, улучшающие желчеобразование и желчевыведение (желчегонные).....	222
2. Холелитолитические лекарственные средства.....	225
3. Гепатопротекторы.....	226
Тема №6. Фармацевтическая опека.....	230
1. Основные принципы фармацевтической опеки.....	230
2. Комплаенс как один из важных факторов, определяющих эффективность лекарственной терапии.....	232
3. Фармацевтическая опека при различных патологических состояниях.....	233
3.1. Высокая температура.....	233
3.2. Головная боль.....	236

3.3. Боль в суставах и мышцах.....	239
3.4. Боли в горле.....	243
3.5. Ринит.....	246
3.6. Конъюнктивит.....	250
3.7. Кашель.....	252
3.8. Запор.....	254
3.9. Диарея.....	259
Вопросы для подготовки к государственному экзамену по клинической фармации.....	264
Практические навыки для государственного экзамена по клинической фармации.....	269
Литература.....	296

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая промышленность предлагает в распоряжение врача все новые и новые наименования препаратов и их лекарственных форм, разобраться в которых врачу без консультации опытного провизора чрезвычайно трудно.

Возникает объективная необходимость в специалисте-провизоре нового поколения, со всесторонними научными знаниями о быстрорастущем арсенале современных лекарственных средств и одновременно в достаточном объеме владеющего основами терапии, что позволяет достичь полного взаимопонимания с врачом при решении самых разнообразных вопросов, касающихся фармакологических, фармакокинетических и других свойств лекарственных препаратов. Эту проблему решает клиническая фармация.

Клиническая фармация – интегральная, прикладная наука, объединившая фармацевтические и клинические аспекты лекарствоведения, главная задача которой состоит в создании надежных теоретических основ и методологических подходов рационального применения лекарственных препаратов.

Клиническая фармация как предмет ставит своей целью подготовку специалистов-провизоров, обладающих достаточным объемом теоретических знаний и практических навыков для проведения совместно с врачом работы по обеспечению максимально рациональной лекарственной терапии у конкретного больного, владеющих методологией выбора наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств и их комбинаций с учетом индивидуальных особенностей организма, клинической формы, тяжести заболевания и наличия сопутствующей патологии для рекомендаций врачам, владеющих методологией проведения совместно с врачом клинических испытаний лекарственных препаратов.

Какие же основные цели изучения клинической фармации. Студент должен:

1. Владеть базовыми принципами медицинской деонтологии, этическими нормами поведения провизора в клинике, взаимоотношениями провизора и врача, провизора и больного.

2. Освоить общие принципы диагностики заболеваний внутренних органов, интерпретации результатов обследования больного.

3. Осуществлять вместе с врачом выбор оптимальных направлений фармакотерапии у конкретного больного.

4. Осуществлять вместе с врачом в конкретной клинической ситуации выбор оптимальных лекарственных препаратов в каждой фармакологической группе, учитывая особенности их фармакодинамики и фармакокинетики, взаимодействия с одновременно назначенными препаратами.

5. Осуществлять выбор оптимальной лекарственной формы, дозы, путей введения лекарств и срок их назначения (учитывая время приема и состав пищи, возраст больного, принципы хронофармакологии).

6. Уметь, в случае необходимости, вместе с врачом заменить один лекарственный препарат другим.

7. Консультировать врача и больного по вопросам рационального применения лекарственных препаратов.

8. Готовить сообщения для врачей о традиционных и новых лекарствах, методах их рационального применения.

9. Информировать врачей о всех случаях нерационального применения ЛС.

10. Информировать врачей об особенностях фармакодинамики и фармакокинетики новых ЛС, который поступают в аптечную сеть, предлагать рациональную замену в случае отсутствия препаратов.

Биофармация – наука, изучающая биологическое действие лекарств в зависимости от их физико-химических свойств, лекарственной формы, технологии приготовления лекарств. В настоящее время все разнообразие дополнительных факторов, оказывающих влияние на биологическое действие лекарств, чаще всего сводят к следующим 5 группам: 1) химическая природа лекарственного вещества (соль, кислота, основание, количество гетероциклов, эфирные связи и т.д.); 2) физическое состояние лекарственного вещества (форма кристаллов, размеры частиц, наличие или отсутствие электрического заряда на поверхности частиц и т.д.); 3) вспомогательные вещества, их природа, количество; 4) вид лекарственной формы и пути ее введения; 5) фармацевтическая технология.

Следует четко указать, что биофармация ни в коей мере не подменяет фармакологию. Она как бы принимает от фармакологии лекарственный препарат с установленным спектром действия. Но биофармация призвана создавать особый продукт – лекарство, в котором одни стороны его действия биофармация может усилить, а другие – наоборот, ослабить с помощью своих специфических средств. Чтобы этот продукт был полноценным, соответствовал своему назначению, биофармация подвергает его всевозможным физическим и физико-химическим превращениям, сочетая его с различными, но строго известными добавками, превращая его в различные формы. И при этом тщательно исследуются все выгодные изменения как в лаборатории, так и в природных условиях.

Фармацевтическая опека – понятие, подразумевающее ответственность фармацевта перед конкретным пациентом за результат лечения лекарственными препаратами. Фармацевтическая опека включает в себя, в первую очередь, вовлечение фармацевта совместно с врачом в активную деятельность по обеспечению здоровья и предотвращения заболеваемости населения. На фармацевта возлагается обязанность обеспечить больного не только качественными лекарствами и изделиями медицинского назначения, но и содействовать их рациональному использованию. Для этого фармацевт должен предоставить больному полную информацию о лекарстве, его лекарственной форме и особенностях применения, влиянии на действие препарата возраста, пола, состояния внутренних органов, времени суток, оптимальном для приема данного лекарства, его сочетании с пищей и другими лекарственными препаратами, возможном неблагоприятном влиянии лекарства на функции органов и систем человека и др.

Фармацевтическая опека – неотъемлемая часть системы самолечения и необходимое условие развития рынка ОТС-препаратов (от англ. Over The Counter). ВОЗ так определяет термин “самолечение”. Это – использование лекарств потребителем для лечения нарушений и симптомов, распознанных им самим. На практике оно также включает лечение одного члена семьи или знакомого другим, особенно когда дело касается лечения детей. Проще говоря, под самолечением понимается использование лекарственных средств, которые находятся в свободной продаже и отпускаются без рецепта врача.

Таким образом, клиническая фармация – завершающее звено в цепи изучения медико-биологических дисциплин на фармацевтическом факультете. Как интегративный предмет клиническая фармация объединяет в себе ряд логично связанных, гармонично дополняющих друг друга дисциплин: основы медицинских знаний, фармакологию, клиническую фармакологию, клиническую биохимию, лабораторную и функциональную диагностику, фармакогенетику, клиническую биофармацию.

Введение клинической фармации в систему высшего фармацевтического образования связано с настоящей потребностью времени и является отражением мировой тенденции модернизации подготовки специалистов для фармации. Без знания клинической фармации профессиональная деятельность современного провизора невозможна.

ТЕМА №1.
ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАЦИЮ
(КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАКОЛОГИЮ).

По определению ВОЗ (1971) клиническая фармакология — это наука, изучающая действие ЛС на организм здорового и больного человека. Ведущие российские ученые дают следующее определение: *"Клиническая фармакология — наука, изучающая особенности эффективности и безопасности лекарственных средств при физиологических и патологических состояниях у больных с различными заболеваниями и позволяющая оптимизировать фармакотерапию"*.

Академик АМН СССР Б.Е. Вотчал, который много сделал для становления клинической фармакологии как науки, определил ее сущность как фармакологическое мышление у постели больного. Действительно, знание врачом и провизором механизмов действия, главного и побочных эффектов ЛС, совместимости различных ЛС, динамики концентрации ЛС в организме человека позволит ему с успехом проводить фармакотерапию.

Таким образом, клиническую фармакологию можно рассматривать как составную часть фармакотерапии. Фармакотерапия, как и клиническая фармакология, базируется на данных экспериментальной фармакологии, обогащая и развивая их. Поэтому для правильного медикаментозного лечения больного необходимо знание не только общих клинических аспектов того или иного заболевания, но и действия ЛС на организм человека, преобразования ЛС в организме, взаимодействия различных ЛС. Только в этом случае назначение ЛС будет действительно направлено на устранение или уменьшение проявлений болезни, улучшение качества жизни больного, а не во вред ему.

Основная задача клинической фармакологии — клинические испытания новых фармакологических средств (биологически активных соединений с установленной фармакологической активностью — потенциальных ЛС), которые успешно прошли доклинические исследования. В ходе доклинических испытаний проводят фармакологические (устанавливают специфическую активность и побочные реакции) и токсикологические (оценивают острую и хроническую токсичность, а также специфическую токсичность — онкогенность, мутагенность, эмбриотоксичность и др.) исследования. На доклиническом этапе изучают фармакокинетику исследуемого препарата в тканях всех видов животных, на которых проводились эксперименты.

На клиническом этапе испытаний оцениваются терапевтическая, или профилактическая эффективность, а также переносимость потенциального ЛС; изучается фармакокинетика, устанавливаются рациональные дозы и схемы применения. Клинические испытания проводятся в три взаимосвязанных между собой этапа (фазы).

Основная цель I этапа — оценка переносимости (безопасности) исследуемого препарата, а также определение его фармакодинамики и фармакокинетики. Исследования на этом этапе проводятся в течение 6-12 мес. на 80-100 здоровых добровольцах. В отдельных случаях (исследование онкопрепаратов,

ЛС для лечения СПИДа и т.п.) на I этапе исследования принимают участие больные (по профилю ЛС), что связано с высокой потенциальной токсичностью этих групп препаратов. В ходе I этапа около 30 % потенциальных ЛС не выдерживают испытаний. Это связано с плохой их переносимостью или плохой абсорбцией.

На II этапе клинических испытаний принимают участие 200-600 больных с заболеванием или синдромом, для которого разрабатывается данное ЛС. Главная цель II этапа — подтвердить клиническую эффективность ЛС при испытании на определенной группе пациентов, а также определить терапевтический уровень дозирования ЛС.

Необходимое условие проведения II этапа — наличие контрольной группы (с использованием препарата сравнения или определенной схемы лечения), которая не должна отличаться по составу и численности от опытной (основной) группы. При этом применяется рандомизация, т.е. формирование групп способом случайного распределения (путем использования таблиц случайных чисел).

Цель III этапа — получение дополнительных сведений об эффективности и побочных реакциях исследуемого ЛС. На III этапе испытываемое средство назначают больным с сопутствующими заболеваниями. При этом помимо исследуемых ЛС пациенты получают препараты разных фармакологических групп. Таким образом оцениваются возможные проявления взаимодействия с этими препаратами; уточняются особенности действия, выявляются побочные реакции; оценивается действие исследуемого вещества на другие органы и системы. В ходе этого этапа сравнивают эффективность и переносимость нового ЛС и плацебо. В III фазе клинических испытаний могут принимать участие свыше 10000 пациентов (мегаиспытания).

На IV этапе уже после получения разрешения на клиническое применение ЛС проводится оценка его действия в различных клинических ситуациях (постмаркетинговые исследования).

В Украине разрешение на медицинское применение ЛС выдает Государственный фармакологический центр Министерства охраны здоровья Украины.

ЛС представлены двумя группами:

* **фармакотерапевтическая** — препараты используемые для коррекции нарушенной в результате болезни функции (функций) органов и систем;

* **химиотерапевтическая** — препараты для воздействия на атипичные (опухолевые) клетки, патогенные микроорганизмы и гельминты.

Клиническая фармакология вооружает врача и провизора знаниями, позволяющими обеспечить эффективное и безопасное лечение конкретного пациента.

Правильная оценка состояния больного, взвешенное сопоставление пользы и риска при медикаментозном лечении должны принести удовлетворение и больному, и врачу, и провизору.

І. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

1. Фармакодинамика лекарственных средств

Фармакодинамика ЛС — это раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов ЛС у человека.

Фармакологический эффект — это изменение функции (-й) на всех уровнях (от субклеточного до организменного) под воздействием лекарственных средств.

В организме молекулы ЛС взаимодействуют с функционально значимыми молекулами (первичная фармакологическая реакция), что приводит к развитию фармакологического эффекта. Функционально значимые молекулы (молекулярный субстрат или молекулярные мишени действия ЛС) — это белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды и др., которые входят в состав рецепторов, ферментов, ионных каналов, сократительных белков и т.п. Рецепторы могут входить в состав цитоплазматической мембраны либо представляют собой растворимые внутриклеточные рецепторы (в частности, для тиреоидных и стероидных гормонов). Около 80 % рецепторов относят к рецепторам первого типа. Это опиоидные, α - и β -адрено-, М-холинорецепторы и др., сопряженные с G-белками. Медиаторы (лиганды, биорегуляторы) взаимодействуют с этими рецепторами, что приводит к активации G-белков. Затем происходит стимуляция или инактивация различных эффекторных систем (аденилатциклазной, гуанилатциклазной, инозитолфосфатной, ионных каналов). Рецепторами второго типа являются тирозиновые протеинкиназы (например, рецепторы инсулина). Результатом связывания внеклеточного домена этих рецепторов с лигандами является активация внутриклеточного домена. Это приводит к фосфорилированию аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках. Катионные и анионные каналы (Н-холино-, глициновые и другие рецепторы) — это рецепторы третьего типа. При связывании лигандов с мембранными белками происходит изменение проницаемости мембраны для различных ионов. Вследствие этого изменяется мембранный потенциал или внутриклеточная концентрация различных ионов. Растворимые внутриклеточные рецепторы представляют собой четвертый тип рецепторов.

При взаимодействии (химическом или физико-химическом) молекул ЛС с функционально значимыми молекулами организма происходит изменение конформации определенных участков молекулы рецептора. При этом повышается, понижается или полностью подавляется функция клеток, органов и систем. Врачу важно знать не только уровень изменения этой функции, но и в каком направлении изменяется функция клеток, органов и систем:

- * повышается сниженная функция до нормы (тонизирующее действие);
- * повышается функция сверх нормы (возбуждающее действие);
- * понижается избыточная функция до нормы (седативное действие);
- * понижается функция ниже нормы (угнетающее действие);
- * полностью подавляется функция (парализующее действие).

Некоторые ЛС повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например, физостигмин или неостигмин снижает активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и проявляет эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической нервной системы. Фенобарбитал, повышая активность глюкуронилтрансферазы печени, снижает уровень билирубина в крови.

Деятельность клеток нервной и мышечной систем зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые ЛС изменяют транспорт ионов. Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза.

ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Например, этилендиаминтетрауксусная кислота прочно связывает ионы свинца.

2. Фармакокинетика лекарственных средств

Фармакокинетика — это раздел клинической фармакологии, изучающий пути введения, биотрансформацию, связи с белками крови, распределение и выведение ЛС.

При фармакокинетическом изучении ЛС измеряют его концентрацию в биологических средах (кровь, моча, слезь и т.д.) в определенные моменты времени. Частота и продолжительность забора биологических проб зависит от продолжительности пребывания лекарственного вещества или его метаболитов в организме. Концентрацию препаратов определяют с помощью жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунного анализа или ферментно-химического анализа, полярографии, спектрофотометрии и т.д. На основании полученных данных строится график (рис. 1.1). Кривая концентрация—время характеризует процессы, происходящие с исследуемым препаратом.

Изменения, которым подвергаются ЛС в организме и их экскреция, определяют их судьбу.

Изменение лекарственного вещества в живом организме называется **биотрансформацией**.

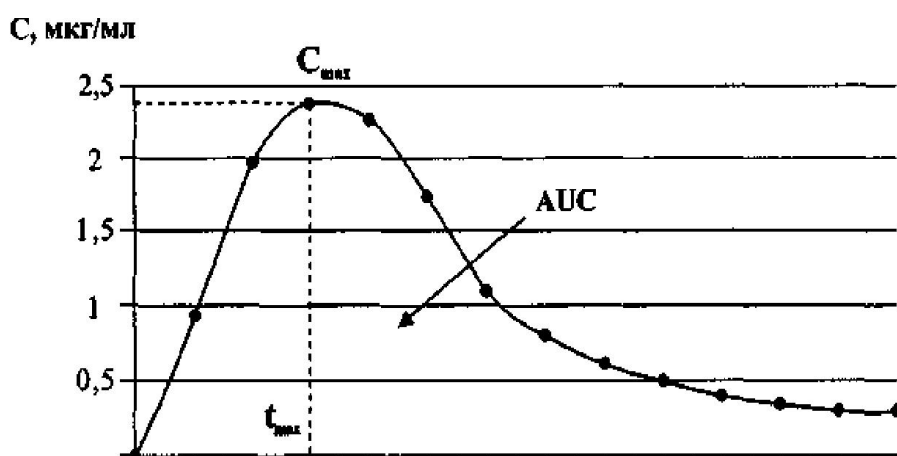


Рис. 1.1. Основные параметры фармакокинетики: C_{max} — максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови; t_{max} — время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества; AUC — площадь под фармакокинетической кривой

(изменение концентрации активного вещества в плазме или сыворотке крови во времени)

После всасывания препараты могут метаболизироваться под влиянием ферментов, изменяться спонтанно, превращаясь в другие вещества без воздействия ферментов, либо могут экскретироваться в неизменном виде. В процессе метаболизма ЛС, как правило, из веществ с низкой полярностью и растворимых в жирах превращаются в вещества более полярные и водорастворимые, в результате чего облегчается их экскреция почками. Если лекарственное вещество полярно и хорошо растворимо в воде, оно экскретируется, не подвергаясь метаболизму. Многие ЛС, не метаболизирующиеся в организме, представляют собой вещества высокополярные (например, метотрексат). Однако большинство лекарственных веществ метаболизируются под воздействием ферментов, в результате чего они активируются, инактивируются или модифицируются. При этом в организме происходят окисление, восстановление, гидролиз и синтез (конъюгация, или реакция переноса). В процессе окисления, восстановления и гидролиза молекула приобретает полярные группы: гидроксильные, аминные, сульфгидрильные и карбоксильные. В результате лекарственное вещество становится водорастворимым и фармакологически менее или более активным.

Метаболизм ЛС может происходить во многих тканях, но наиболее активной в расчете на единицу массы тела является ткань печени. Ферменты, метаболизирующие ЛС, локализованы в микросомах печеночных клеток. Цитохромы P₄₄₆₋₄₅₅ (в большинстве случаев по первому обнаруженному ферменту этой системы указывают только цитохром P₄₅₀) являются первичными компонентами окислительной ферментной системы. Некоторые ЛС при их повторном введении могут стимулировать микросомальные ферменты печени (например, барбитураты, кофеин, этанол). Это явление называется индукцией ферментов. К ЛС, которые подавляют и даже разрушают цитохром P₄₅₀, относятся ксикаин, совкаин, бенкаин, индерал, вискен.

Все фармакокинетические процессы оказывают влияние на концентрацию ЛС в организме и, в конечном итоге, на величину эффекта ЛС. Концентрацию ЛС в крови, вызывающую эффект, равный 50 % максимального (EC₅₀), определяют как минимальную терапевтическую концентрацию ЛС.

Интервал между минимальной терапевтической концентрацией ЛС и концентрацией, вызывающей появление первых признаков токсического действия, называется терапевтическим диапазоном (терапевтическим окном, коридором безопасности).

Отношение же концентрации верхней границы терапевтического диапазона к концентрации нижней границы определяют как терапевтическую широту ЛС. Среднее значение терапевтической широты представляет собой среднюю терапевтическую концентрацию.

Всасывание (абсорбция) ЛС — это поступление его с места введения в системный кровоток.

Пути введения ЛС следующие:

* *энтеральные* (через ЖКТ) — оральный, ректальный, сублингвальный;

* *парентеральные* (минуя ЖКТ) — внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, подкожный, трансдермальный, ингаляционный и др.

Энтеральный путь введения используется наиболее часто. Его достоинства — безопасность, удобство использования, экономическая выгода и отсутствие осложнений, типичных для парентерально применяемых препаратов.

При энтеральных способах введения ЛС всасываются относительно медленно. На абсорбцию в ЖКТ оказывают влияние:

* физико-химические свойства ЛС и лекарственной формы (водо- и жирорастворимость, константа диссоциации, молекулярная масса);

* состояние функций ЖКТ (рН, ферменты, состав желудочного и кишечного соков, скорость опорожнения желудка, патологические процессы в ЖКТ, возраст пациента, скорость мезентериального кровотока, прием пищи и др.);

* фармакокинетические факторы (взаимодействие с другими ЛС, метаболизм в стенке кишечника и под действием микрофлоры и др.).

Всасывание ЛС при энтеральных способах введения в отличие от парентеральных весьма вариабельно и непостоянно. Это иногда приводит к затруднениям в выборе режима дозирования. Не только патологические процессы в ЖКТ, но и болевой синдром, снижение системного АД, кровотечение способствуют снижению абсорбции ЛС из ЖКТ.

При сублингвальном применении ЛС должно полностью раствориться в полости рта. Активное вещество поступает непосредственно в системный кровоток, минуя систему воротной вены (т.е. не разрушается в печени). Достоинства этого метода введения — быстрое начало действия, быстрое прекращение действия при извлечении препарата из полости рта, предотвращение разрушения части препарата ферментами ЖКТ.

Достоинствами парентерального метода являются возможность введения ЛС больным, находящимся без сознания, неконтактным больным, при рвоте, диарее, а также больным, у которых нарушен акт глотания; ЛС не подвергаются воздействию ферментов ЖКТ.

При внутривенном и внутриартериальном способах введения ЛС поступает в системный кровоток сразу; в остальных случаях этому предшествует фаза всасывания. Всасывание может осуществляться посредством пассивной диффузии, фильтрации, активного транспорта, облегченного транспорта, пиноцитоза. Чаще имеет место сочетание большей части этих механизмов, однако может преобладать один из них, что зависит от способа введения и физико-химических свойств ЛС (не растворимые в средах организма ЛС не всасываются).

При внутривенном способе введения ЛС вся доза попадает в системный кровоток, что может обеспечить более быстрое и полное поступление его в места первичного действия, т.е. биофазу; действие ЛС развивается быстро, обычно через 2-3 мин.

При подкожном и внутримышечном введении ЛС из межклеточного пространства путем диффузии и фильтрации в капилляры поступает в общий кровоток; действие ЛС развивается через 10-15 мин.

Введение ЛС методом внутриаартериальных инъекций применяется для диагностических целей (проведение ангиографии) или при введении цитостатиков для перфузии новообразования.

Инtrateкальное введение — это введение ЛС в субарахноидальное пространство.

При этом вещества воздействуют непосредственно на ЦНС. Этот путь используется для проведения спинальной анестезии или в случае необходимости создания высоких концентраций препаратов в субарахноидальном пространстве (например, антибиотиков, глюкокортикоидов).

При попадании в системный кровоток (или лимфатические протоки) ЛС в большей или меньшей степени связывается с белками, что оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику, так как связанное с белком ЛС не взаимодействует с рецепторами, ферментами, не проникает через мембраны. По мере насыщения способность белков связывать ЛС уменьшается. Уменьшение количества связывающих белков плазмы крови на 10-15 % отмечается при старении организма. Изменение уровня связывания ЛС с белком наблюдается при их конкуренции за связь с белком, когда более активные вещества вытесняют вещества, имеющие меньшее сродство к этим белкам. Терапевтический эффект зависит от концентрации свободной фракции; при заболеваниях печени и почек концентрация несвязанной формы вещества может увеличиваться. В этом случае иногда приходится уменьшать дозу препарата или кратность его введения.

Распределение лекарственных средств — это процесс его поступления из системного кровотока в межклеточную жидкость и внутрь клетки.

Вещества с высокой молекулярной массой (например, поливинилпирролидон) не способны проходить через поры капилляров. На распределение ЛС оказывает влияние состояние гемодинамики, так как ее нарушение, например, при сердечной недостаточности, уменьшает перфузию органов. Уменьшение, в частности, почечного кровотока ведет к нарушению гломерулярной фильтрации и соответственно к снижению почечного клиренса. В результате концентрация ЛС, особенно после внутривенного введения, возрастает.

Выведение ЛС (или его метаболитов) из организма осуществляется почками (чаще), легкими, через ЖКТ с фекалиями, а также потовыми, слюнными, слезными и молочными железами. О выведении ЛС из организма судят по периоду полувыведения ($T_{1/2}$). Период полувыведения — это период в течение которого концентрация ЛС в плазме крови уменьшается на 50 %.

Совокупность процессов биотрансформации и выведения лекарственных средств называется **элиминацией**.

Элиминация ЛС может осуществляться в процессе всасывания в систему кровотока. Это наблюдается при оральном, внутримышечном, подкожном и других путях введения. В таком случае говорят о пресистемной элиминации.

Выраженность действия ЛС в большей степени коррелирует с их концентрацией в крови и тканях. На содержание препарата в крови оказывают влияние многие факторы (биодоступность, состояние печени и почек и т.п.), поэтому у больных, получающих ЛС в одной и той же дозе, его концентрация в крови

может оказаться различной. Особенно трудно предсказать возможную концентрацию ЛС в крови в таких случаях, как:

- * лихорадка;
- * наличие сопутствующей патологии;
- * использование препаратов в необычных дозах;
- * нарушение всасывания и низкая биодоступность;
- * применение препаратов, взаимодействующих между собой;
- * генетически обусловленные особенности метаболизма препаратов.

В подобных ситуациях концентрация препарата может оказаться слишком низкой или слишком высокой. В первом случае снижается эффективность лечения, во втором — повышается риск побочных реакций. При применении некоторых ЛС возникает необходимость в их терапевтическом мониторинге, т.е. регулярном определении концентрации в крови. При отборе ЛС для терапевтического мониторинга учитывают следующие факторы: небольшую широту терапевтического действия препарата, нелинейную фармакокинетику, большой объем распределения, необходимость длительной терапии, применение ЛС при угрожающих жизни состояниях.

Содержание ЛС определяют с помощью иммуноферментных, иммунофлуоресцентных, спектрометрических методов, позволяющих за несколько минут получить необходимую информацию.

3. Факторы, оказывающие влияние на действие и применение лекарственных средств

Известно большое количество факторов, изменяющих фармакодинамику, а также фармакокинетику ЛС. Из множества этих факторов следует отметить дозу ЛС, пути его введения в организм, кратность применения, массу тела, пол, возраст, индивидуальные особенности (чувствительность и др.), характер питания и др.

Как правило, чем выше доза ЛС (соответственно концентрация), тем выше фармакологический эффект. Однако при увеличении дозы фармакологический эффект может изменяться не только количественно, но и качественно. Например, при введении этилового спирта малые дозы вызывают возбуждение, а большие — состояние наркоза и даже смерть. Выделяют терапевтические, токсические и летальные дозы. Для врача имеют значение разовые (количество вещества, предназначенного на один прием), суточные и курсовые дозы. Существует понятие максимальной терапевтической дозы, превышение которой опасно для больного.

Безопасность ЛС характеризуется отношением средней летальной дозы к средней терапевтической (LD_{50}/ED_{50}) — терапевтическим индексом. Чем выше значение этого индекса, тем безопаснее ЛС.

При многократном применении ЛС его действие может изменяться в результате:

- * кумуляции (материальной либо функциональной);
- * сенсibilизации (повышение чувствительности к повторному введению);

* привыкания (толерантности) — уменьшения эффекта при повторном введении);

* пристрастия (лекарственной зависимости — психической и/или физической).

В случае длительного применения ЛС, медленно экскретирующихся, происходит повышение их концентрации в организме. Чтобы избежать кумуляции, следует знать время элиминации лекарственных веществ, прекратить применение препарата при появлении первых симптомов побочного действия.

Для того, чтобы получить эффект при развитии толерантности к ЛС, требуется постоянно увеличивать дозу препарата. Толерантность к ЛС бывает двух типов:

* истинная (врожденная или приобретенная);

* относительная (псевдотолерантность).

Истинная врожденная толерантность наблюдается у некоторых рас. Инсталляция раствора эфедрина в конъюнктивальный мешок вызывает быстрое расширение зрачка у коренных жителей Кавказа, а у лиц негроидной расы расширение зрачка вообще может не наступить.

Истинная приобретенная толерантность возникает при повторном (многokратном) введении препарата. Толерантность развивается к различным препаратам, в том числе к барбитуратам, опиатам, нитратам, ксантинам и др. Иногда в клинике толерантность может быть желательной. Так, у больных эпилепсией при лечении барбитуратами развивается толерантность к снотворному действию, а противоэпилептический эффект не изменяется. Однако в целом толерантность нежелательна.

Относительная толерантность проявляется только при введении препаратов внутрь. В средние века, опасаясь отравления, часто принимали внутрь небольшие дозы ядов. Это приводило к развитию устойчивости к ядам, поступающим лишь этим путем, но не защищало от действия яда, если он поступал в организм иным путем. Такой вид толерантности, вероятно, обусловлен иммунологическими процессами в ЖКТ, предупреждающими всасывание препаратов.

Повторное применение некоторых препаратов может приводить к развитию привыкания и лекарственной зависимости. Если прекратить прием вещества, к которому развилось привыкание, у человека появляется синдром отмены (абстиненции), характеризуемый нарушениями психики. ВОЗ определяет лекарственную зависимость как *"состояние психики и иногда и физическое состояние человека, являющееся следствием взаимодействия живого организма с лекарственным средством и характеризуемое определенными поведенческими и другими реакциями, в число которых входит потребность принимать препарат в течение длительного времени или эпизодически, чтобы получить эффект в отношении психики, а иногда, чтобы избежать дискомфорта при отсутствии препарата в организме"*.

Состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и такое состояние психики, которое требует периодического или длительного применения препарата, называется **психической зависимостью**. При

физической зависимости организм достигает такого адаптивного состояния, которое проявляется тяжелыми физическими нарушениями в случае отмены препарата. Тяжелую физическую и психическую зависимость вызывают опиаты и морфиноподобные препараты, алкоголь, барбитураты и др. Препараты, вызывающие выраженную психическую, но незначительную физическую зависимость, — это антагонисты опиатов, фенаминоподобные средства (фенамин, метфенамин). К препаратам, вызывающим только психическую зависимость относятся кокаин, ЛСД, никотин, кофеин.

Факторы, изменяющие эффекты лекарственных веществ, — это возраст, масса тела, пол пациента, генетические факторы, время приема, взаимодействие с пищей и др.

Возраст — один из основных факторов, учитываемый при дозировании ЛС. Дозы, приведенные в Фармакопее, рассчитаны для лиц 20-60 лет; соответственно больным, моложе 20 и старше 60 лет назначают часть указанных доз. Такой подход к дозированию ЛС объясняется тем, что масса тела у детей ниже, чем у взрослых, следовательно, объем распределения ЛС меньше. У пожилых людей ткани организма хуже удерживают воду, что также способствует уменьшению объема распределения. У молодых и пожилых ниже активность ферментов, принимающих участие в биотрансформации ЛС, что приводит к увеличению периода полужизни препарата. Функции почек новорожденных еще несовершенны, а у пожилых снижены из-за уменьшения количества функционирующих нефронов, что замедляет процесс выведения ЛС.

Масса тела. Средняя доза обычно выражается в миллиграммах на килограмм массы тела либо в общей суточной дозе для взрослого с массой тела 60-90 кг (в среднем 70 кг). Однако такое дозирование может быть неадекватным для больных с ожирением, а также для больных с отеками, обезвоженных или истощенных.

Пол. Средства, угнетающие ЦНС, такие как морфин и барбитураты, могут иногда вызывать состояние возбуждения у женщин. С особым вниманием следует назначать ЛС во время беременности, лактации. Реакция грудного молока более кислая, чем плазмы крови, поэтому ЛС со свойствами слабых оснований, которые становятся более ионизированными при уменьшении рН, могут появляться в молоке в концентрациях, равных их концентрации в плазме крови, или более высоких.

В менструальный период следует избегать применения ЛС, усиливающих кровенаполнение органов малого таза, антиагрегантов, антикоагулянтов.

Характерологические особенности личности (эмоциональный фактор) также могут влиять на эффекты ЛС.

Действие ЛС может изменяться под влиянием таких физиологических факторов, как кислотно-основное состояние, температура тела, водный и электролитный баланс.

Комбинированное (совместное) использование ЛС может приводить к изменению эффектов препаратов. Обычно выделяют два варианта взаимного влияния ЛС: синергизм и антагонизм.

Синергизм проявляется в тех случаях, когда ЛС содействуют друг другу, т.е. способствуют усилению эффекта. В основе синергизма может лежать влияние одного вещества на фармакокинетику другого: ускорение или замедление всасывания, вытеснение из связи с белком, ингибция ферментов, принимающих участие в биотрансформации ЛС, замедление выведения. Синергизм также может быть обусловлен фармакодинамическим взаимодействием ЛС. В этом случае ЛС, оказывающие однонаправленное действие, связываются с различными молекулярными субстратами, например при совместном применении α - и β -адреноблокаторов в качестве антигипертензивных ЛС. В этом случае говорят о потенцированном синергизме. Потенцирование — наиболее частая причина использования комбинации ЛС.

Антагонизм — полное устранение или частичное уменьшение эффекта одного ЛС другим. Выделяют физический, химический и функциональный антагонизм. Абсорбция токсинов активированным углем — пример физического антагонизма. Образование неактивного соединения в результате химического взаимодействия ЛС — химический антагонизм.

Функциональный антагонизм реализуется через функциональные системы организма, между собой ЛС не взаимодействуют, а их противодействие реализуется посредством биосубстрата. Функциональный антагонизм используется в практике с целью устранения побочных эффектов ЛС, а также при их передозировке.

При назначении ЛС (и их комбинаций) необходимо учитывать такие факторы, как беременность и кормление грудью. Проникая через плацентарный барьер, ЛС может оказывать действие на плод и вызывать пороки развития, смерть плода, выкидыш, угнетение функций различных его органов и систем. При кормлении грудью ЛС, применяемое матерью, может выделяться с молоком, которое получает новорожденный. Это может стать причиной различных психосоматических изменений у ребенка. Некоторые ЛС могут уменьшать или полностью прекращать лактацию. Как правило, данных о действии препаратов на плод и новорожденного недостаточно, что связано с трудностями этих исследований.

При необходимости назначения медикаментозного лечения матери необходимо соизмерять пользу и вред — потенциальная польза должна превосходить потенциальный вред. Помня о том, что ни одно ЛС не может считаться на 100 % безопасным для плода, по возможности используют препараты, оказывающие наименьшее влияние на плод (или новорожденного). Препараты с выраженным тератогенным или эмбриотоксическим действием не должны назначаться женщинам детородного возраста без строгих показаний и надежной контрацепции.

Важно учитывать, что при беременности фармакокинетика ЛС может изменяться. Это обуславливает соответствующую коррекцию разовой дозы, кратность назначения и, возможно, путь введения лекарства.

Применение ЛС в период беременности может ограничивать наличие у них нежелательных свойств, таких как:

* *тератогенное действие* — способность ЛС вызывать структурные (уродство) и функциональные дефекты развития плода в период эмбриогенеза (примером может служить "талидомидовая трагедия", при которой отмечалось рождение детей с фоконелией ("тюленьи" конечности) у матерей, принимавших седативный препарат талидомид). Тератогенные аномалии по наследству не передаются;

* *мутагенное действие* — способность ЛС вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата, которое проявляется в изменении генотипа потомства, т.е. передается по наследству. Мутагенное действие чаще возникает в результате применения ЛС родителями в период гонадо- и/или эмбриогенеза;

* *эмбриотоксическое и фетотоксическое действие* ЛС не связано с нарушением органогенеза, а расценивается как токсическое действие ЛС. Если такое токсическое действие проявляется в первые 12 недель беременности, говорят об эмбриотоксическом (embryon — зародыш), а в более поздние сроки — о фетотоксическом (fetus — плод) действии.

Эффективность и переносимость одних и тех же ЛС у разных людей может быть неодинакова, что зачастую обусловлено генетическими факторами, определяющими процессы метаболизма ЛС, рецепции, иммунного ответа.

Изучение генетических основ чувствительности организма человека к лекарственным средствам — суть предмета фармакогенетики. Термин "фармакогенетика" был предложен в 1959 году Фогелем.

Клиническая фармакогенетика разрабатывает методы диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма на действие ЛС. Наследственные факторы, определяющие необычный ответ на ЛС, чаще всего являются биохимическими. Так, наличие у некоторых людей атипичной псевдохолинэстеразы способствует развитию длительного паралича дыхательной мускулатуры после введения миорелаксанта дитилина. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к массивному распаду эритроцитов (гемолитический криз) при назначении противомаларийного препарата примахина. Подобные гемолитические кризы могут также возникать при употреблении отдельных продуктов (конские бобы, крыжовник, красная смородина) у представителей некоторых национальностей (азербайджанцы, греки, афроамериканцы, болгары, арабы, евреи и др.). Такое заболевание получило название "фавизм". Недостаточность ацетилтрансферазы определяет снижение метаболизма противотуберкулезного препарата гидразид изоникотиновой кислоты, что обуславливает его плохую переносимость.

4. Побочное действие лекарственных средств

Согласно определению ВОЗ нежелательной считается любая реакция на лекарственное средство, вредная для организма, которая возникает при его использовании в дозах, рекомендуемых для лечения, диагностики или профилактики заболевания.

Синонимами побочного действия (ПД) являются лекарственно-ассоциированные, лекарственно-обусловленные, или ятрогенные, заболевания.

ЛС используют для изменения функций клеток, органов и систем организма, т.е. для достижения фармакологического эффекта.

Фармакологический эффект ЛС, желательный с терапевтической точки зрения (в данной клинической ситуации), называют главным (терапевтическим) эффектом (действием).

Фармакотерапия всегда сопряжена с опасностью развития побочной реакции/побочного действия (ПР/ПД). Побочное действие (побочный эффект) обусловлено фармакологическими свойствами ЛС (например, атония кишечника при назначении атропина сульфата), но нежелательно с терапевтической точки зрения (т.е. в данной клинической ситуации) и наблюдается при применении ЛС в дозах, рекомендованных для медицинского применения. Побочная реакция (ПР) не зависит от фармакологических свойств ЛС (аллергические проявления и т.п.), т.е. она наблюдается в тех случаях, когда не может быть исключена причинно-следственная связь между этой реакцией и применением ЛС. ПР/ПД могут усугублять течение заболевания, приводить к увеличению сроков пребывания в стационаре, а в отдельных случаях способствовать летальному исходу.

Многие лекарственные средства, оказывая полезное терапевтическое действие, могут вызывать нежелательные реакции, в некоторых случаях приводящие к тяжелым осложнениям и даже летальному исходу. Еще Гиппократ и Гален призывали к осторожности при использовании лекарственных препаратов.

Побочные реакции возникают при приеме любых лекарственных препаратов. Их частота при амбулаторном лечении достигает 10-20 %; 0,5-5 % больных нуждаются в госпитализации для лечения осложнений, вызванных ЛС.

Существуют много классификаций побочных реакций, возникающих в результате применения ЛС и осложнений фармакотерапии. Однако ни одна из них не является совершенной.

В представленной ниже классификации выделяют 4 типа побочных эффектов.

Тип А — частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС, которые могут наблюдаться у любого индивидуума (токсичность, связанная с передозировкой; токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями; второстепенные побочные эффекты, например, седативный эффект антигистаминных ЛС; вторичные побочные эффекты, например, дисбактериоз при использовании антибиотиков).

Тип В — нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей (лекарственная непереносимость, идиосинкразия, гиперчувствительность, псевдоаллергические реакции).

Тип С — реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость).

Тип D — канцерогенные, мутагенные и тератогенные эффекты ЛС.

В основу следующей классификации положен патогенетический принцип.

1). Побочные эффекты, связанные с фармакологическими свойствами лекарственных средств. Данный вид побочных реакций встречается наиболее часто, они возникают при применении препарата в терапевтической дозе. Напри-

мер, трициклические антидепрессанты не только влияют на ЦНС, но и вызывают сухость во рту и двоение в глазах; изопреналин при применении в качестве бронхолитика вызывает развитие аритмий. При увеличении дозы лекарственных средств риск появления побочных реакций повышается.

2). Токсические осложнения, обусловленные абсолютной или относительной передозировкой лекарственных веществ. Многие препараты в больших дозах вызывают токсические реакции. Так, парентеральное введение больших доз пенициллина (более 200 млн ЕД в сутки), особенно у больных с почечной недостаточностью, может вызвать летаргию, спутанность сознания, эпилептиформные приступы. Это может быть связано с гипонатриемией или с введением большого количества калия, содержащегося в препарате. Передозировка сердечными гликозидами приводит к нарушению ритма сердца (развитие брадикардии, нарушения со стороны ЦНС, ЖКТ и др.).

3). Вторичные эффекты, обусловленные нарушением иммунологических свойств организма (ослабление иммунных реакций, дисбактериоз, кандидамикоз). В результате применения антибиотиков или других противомикробных средств изменяется нормальная бактериальная флора организма, которая приводит к суперинфекции, дисбактериозу и/или кандидамикозу.

4). Аллергические (иммунологические) реакции замедленного и немедленного типов. Данный вид ПД относят к побочным реакциям, не связанным с дозой лекарственных веществ. В их основе лежат индивидуальные особенности организма — аллергия или генетически обусловленные нарушения в ферментных системах организма. Особенностью реакций этого вида является то, что их трудно предвидеть. Анафилактические реакции — реакции гиперчувствительности немедленного типа, связанные с продукцией IgE-антител. Цитотоксические и цитолитические реакции связаны с образованием IgG и IgM-антител и реакцией комплемента. Они могут вызываться сульфаниламидами, барбитуратами, производными пипразолона и др. и проявляться гемолитической анемией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией, развитием нефрита, артрита, лимфаденопатии.

5). Идиосинкразия — реакция, связанная с различными дефектами ферментов. Идиосинкразия — генетически обусловленная патологическая реакция на определенный лекарственный препарат. Эта реакция характеризуется резко повышенной чувствительностью больного к соответствующему препарату с необычайно сильным и/или продолжительным эффектом. В основе идиосинкразии лежат реакции, обусловленные наследственными дефектами ферментных систем.

6). Синдром отмены, наблюдающийся после прекращения длительного лечения некоторыми лекарственными препаратами. Синдром отмены возникает при быстрой отмене препарата после длительного назначения (например, при применении глюкокортикоидов, β -адреноблокаторов, клофелина, H_2 -гистаминоблокаторов и др.).

Возможны самые разнообразные клинические проявления побочного действия ЛС. Чаще всего встречаются зуд, лихорадка, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, нейropsychические расстройства (глюкокортикоиды вы-

зывают эйфорию, психозы, амфетамины — дезориентацию, спутанность сознания). Нередко возникают кожные сыпи.

ЛС могут повреждать печень путем непосредственного воздействия самого препарата или чаще его метаболитов (например, четыреххлористый углерод и изониазид) и посредством иммунологических реакций.

Некоторые ЛС могут вызывать альбуминурию, гематурию и даже канальцевый некроз (НПВП в сочетании с фуросемидом).

Под воздействием ЛС могут более тяжело протекать некоторые заболевания, выявляться латентно текущие патологические процессы.

Иногда ЛС могут вызывать патологические синдромы. Так, резерпин и аминазин могут вызвать паркинсонизм, а глюкокортикоиды — артериальную гипертензию, стероидный диабет.

Зависимость патологических изменений от приема лекарственного препарата может быть установлена, если препарат был назначен незадолго до их появления. Связь становится очевидной, если отмена препарата сопровождается исчезновением побочных реакций, а повторное его назначение приводит к их рецидиву.

В ряде случаев установить лекарственную этиологию патологического процесса нелегко, например, при лекарственном гепатите и нефрите. После отмены препарата симптомы этих заболеваний еще долго сохраняются.

В 1976 году Vere описал склонность ПР на ЛС маскировать первоначальные заболевания и обосновал 5 причин, нераспознавания ПР.

- ПР могут быть настолько необычными и неожиданными, что трудно заподозрить их связь с безвредными ЛС, которые принимают больные.
- Вызываемые ЛС расстройства часто могут имитировать естественные заболевания.
- ПР появляются с длительной отсрочкой.
- Лекарство может вызывать рецидив заболевания или расстройства у чувствительных лиц.
- Клиническая картина заболевания может быть настолько сложной, что вызываемые ЛС реакции проходят незамеченными.

В последние годы были уточнены основные факторы и причины возникновения ПР/ПД ЛС (Д.Р. Лоуренс, Н.П. Беннит, М. Дюкс, 1995).

Факторы, не связанные с действием ЛС:

* особенности организма больного (возраст, пол, генетические особенности, склонность к аллергическим реакциям, специфика течения заболевания, вредные привычки);

* внешние относительно больного факторы (врач, который проводит фармакотерапию, экология, условия труда и др.).

Факторы, связанные с ПД препаратов:

* особенности клинико-фармакологической характеристики ЛС;

* адекватность выбора препарата;

* метод применения препарата;

* взаимодействие ЛС при полипрагмазии.

В настоящее время определены основные пути (рис. 1.2) развития неблагоприятных реакций со стороны ЛС (В.В. Чельцов, 1998; А.П. Викторов и соавт., 2001).

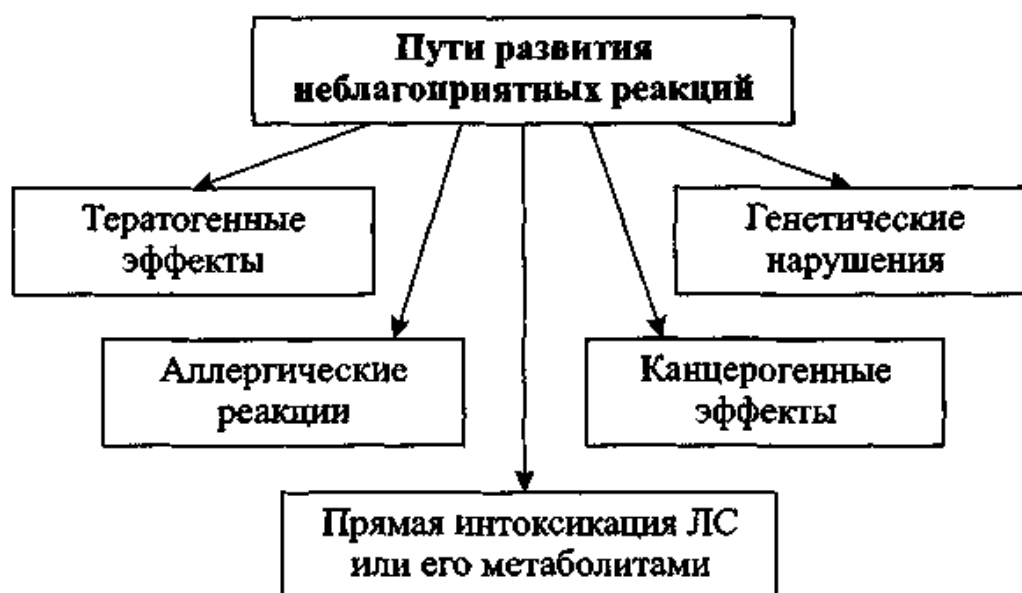


Рис. 1.2. Основные пути развития в организме неблагоприятных реакций на ЛС

В 80-е гг. благодаря усилиям ВОЗ сформирован комплексный взгляд на проблему безопасности препаратов, принятый национальными службами здравоохранения.

5. Роль фармацевта (провизора, клинического провизора) в системе фармакологического надзора различных стран мира

Фармацевты играют важную роль в системе безопасности лекарств, поскольку базовое образование фармацевта основано исключительно на изучении ЛС. В системе фармакологического надзора требуется клиническое суждение о ПД препарата и понимание фармакологических эффектов препарата, чтобы сделать заключение о соотношении эффективность/безопасность.

В настоящее время роль фармацевта в сообщении о ПД препаратов учитывается не везде. В Скандинавских странах, например, фармацевты не уполномочены сообщать о ПД, а в Великобритании им только недавно разрешили делать это независимо от врача. Так, в Нидерландах 40 % сообщений о ПД представляются фармацевтами и, кроме того, довольно существенен их вклад в развитие системы фармакологического надзора.

Роль фармацевта в разных странах различна, но общая задача — это всеобъемлющие знания о лекарствах, которые и определяют сущность профессиональной деятельности провизора. Приготовление ЛС теперь составляет лишь незначительную часть деятельности фармацевта. В последнее время все чаще аспекты безопасности ЛС и основы их клинического применения становятся

обязательными в подготовке провизора общего профиля и клинического провизора. Однако фармацевты используют модель фармацевтической опеки не всегда в полной степени, и суждения об их вкладах в этом отношении не всегда благоприятны.

В современных условиях профессиональная деятельность фармацевта позволяет ему выступать в нескольких ролях.

1. Отпуск ЛС. Эта традиционная роль фармацевта составляет основу его деятельности. Большинство практикующих врачей или юристов рассматривают именно эту функцию как единственную роль, отводящуюся фармацевту. Фармацевт отпускает лекарство согласно предписанию врача и, если требуется, предоставляет информацию о препарате пациенту, хотя эта часть его обязанностей зачастую не учитывается.

2. Фармацевт — консультант врача при выборе и назначении препарата. Эту функцию фармацевт, работающий в стационаре, выполняет в большинстве стран мира. Фармацевт признан экспертом по лекарствам и выполняет консультативную роль в фармакотерапии. Он может помогать в разработке схем фармакотерапии и помогать в лечении индивидуальных пациентов. В США фармацевт, работающий в стационаре выполняет роль координатора в случае выявления ПД и сообщения о нем в органы фармакологического надзора. В законодательстве Нидерландов рассматривается проект о предоставлении фармацевту статуса консультанта фармацевтических компаний.

3. Фармацевт — "заместитель врача". Во многих странах мира существует проблема недостаточного обеспечения врачами, и фармацевты могут быть единственными представителями медицинского персонала. Не только большие затраты, связанные с подготовкой высококвалифицированных врачей являются причиной нехватки врачей, но и большие расстояния, которые нужно преодолеть для получения консультации врача играют существенную роль. Предполагается, что пациенты будут консультироваться в ближайшей аптеке и приобретать препараты по совету фармацевта, без предварительной консультации с врачом.

Существует относительно немного информации о вкладе фармацевтов в сообщения о ПД ЛС. В международном обзоре Griffin обращает внимание, что в 1986 году во многих странах принимали сообщения фармацевтов об ПД ЛС как стандартную практику. В 1989 году Fincham указывал, что "... исключение фармацевтов из этой работы просто не имеет смысла". Roberts в 1994 году отмечал: "... надеемся, что фармацевты в других странах будут допущены к участию в сообщениях о ПД ЛС, процедуре, которая приводит только к улучшению безопасности".

Фармацевты в полном объеме отчетов о ПД, представленных в Нидерландах, играют значительную роль, особенно в сравнении с другими странами мира. Голландские фармацевты хорошо ознакомлены с непосредственной системой сообщений, и они представляют около 40 % отчетов в Фармакологический надзор Нидерландов. Таким образом, участие фармацевтов в этом процессе улучшит качество фармакотерапии в целом, так как выявление ПД и сооб-

щение о них не только повышают число и качество отчетов, но и поощряют врачей к более активной деятельности в профилактике ПД.

Клинические провизоры играют значительную роль в сообщениях о ПД ЛС. Именно при их участии могут быть замечены наиболее серьезные ПД. Это подтверждено соответствующей статистикой: ПД ЛС при госпитализации в США составили 6,7 %, во Франции — 3,2 %, а в Швеции в 1999 г. отмечено самое большое число — 12 %. Очевидно, имеются предпосылки для профилактики и регистрации ПД ЛС в условиях стационара. К этому процессу лучше всего подключить клинического провизора, особенно, если он непосредственно включен в контроль за пациентом.

В США фармацевты вносят наибольший вклад в сообщения о ПД. Здесь большинство отчетов, которые получает FDA, представлены клиническими провизорами.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Для предупреждения химического взаимодействия лекарственных препаратов необходимо учитывать:

- а) фармакокинетическое взаимодействие;
- б) фармакодинамическое взаимодействие;
- в) фармацевтическое взаимодействие;
- г) способ введения ЛС;
- д) концентрацию препаратов в сыворотке крови.

2. Для определения биоэквивалентности двух препаратов нифедипина (коринфар и фенигидин) следует:

- а) построить кривые "концентрация—время" для обоих препаратов и сравнить их AUC;
- б) определить степень связывания с белком обоих препаратов и сравнить их по этому показателю;
- в) определить значения общего клиренса;
- г) определить период полувыведения для обоих препаратов и сравнить их;
- д) определить объем распределения обоих препаратов и сравнить их.

3. Индукторами цитохрома P450 называют вещества, которые:

- а) не влияют на активность ферментов;
- б) усиливают активность ферментов;
- в) замедляют метаболизм ЛС;
- г) усиливают печеночный кровоток;
- д) стимулируют свободнорадикальное окисление.

4. Для каждого из указанных понятий выберите правильное утверждение, для чего совместите буквы и цифры:

- а) терапевтический диапазон ЛС;
- б) терапевтическая широта;
- в) средняя терапевтическая концентрация;

г) отношение верхней границы терапевтического диапазона к его нижнему уровню;

д) интервал концентраций ЛС в крови от минимальной терапевтической до вызывающей первые признаки побочных действий;

е) средние значения терапевтического диапазона.

5. Выбор режима дозирования зависит от:

а) периода полувыведения;

б) объема распределения;

в) биодоступности;

г) общего клиренса;

д) площади под кривой АUC

6. Для профилактики ПД ЛС в большей степени необходимо учитывать:

а) аллергологический анамнез;

б) комплаентность больного;

в) семейный анамнез;

г) наследственную предрасположенность;

д) все перечисленное выше.

7. В результате фармакодинамического взаимодействия может наблюдаться:

а) усиление фармакологических эффектов;

б) ослабление фармакологических эффектов;

в) развитие ПД ЛС;

г) профилактика ПД ЛС;

д) все перечисленное выше.

Тема №2.

Факторы, влияющие на клиническую эффективность лекарственных средств. Хронофармакология. Возрастные аспекты клинической фармации. Клинико-фармацевтические подходы к лечению женщин во время беременности и в период лактации.

I. Факторы, влияющие на клиническую эффективность лекарственных средств.

В предыдущей теме мы с вами обсуждали сложную систему взаимоотношений в двухкомпонентной системе лекарство↔организм человека. В этой системе, с одной стороны, лекарство оказывает влияние на организм, что составляет предмет раздела фармакологии – *фармакодинамика*, так и организм воздействует на лекарственное средство. Последний процесс изучает другая отрасль – *фармакокинетика*. Кроме того, на это взаимодействие или на конечный результат его оказывают влияние множество *факторов*. Среди которых ведущими являются – возраст человека, пол, индивидуальная чувствительность, состояние организма в целом и его органов и систем, наличие той или иной патологии и др. Все эти факторы лежат в основе *терапевтической неэквивалентности действия лекарств на организм*.

В настоящее время этому вопросу в практической и экспериментальной медицине не отводится очень большое внимание. В то же время исследование по *изучению причин терапевтической неэквивалентности лекарств* имеет огромное значение для разработки рациональных схем терапии заболеваний. Конечная цель этих исследований – *повышение терапевтической эффективности лекарств и снижение до возможного минимума вероятности развития их побочного действия*, другими словами повышение безопасности лекарственной терапии.

1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В настоящее время все разнообразие фармацевтических факторов, оказывающих влияние на биологическое действие лекарств, чаще всего сводят к следующим *5 группам*:

1. *Химическая природа* лекарственного вещества (соль, кислота, основание, количество гетероциклов, эфирные связи, комплексное соединение).
2. *Физическое состояние* лекарственного вещества (форма кристаллов, размеры частиц, наличие или отсутствие электрического заряда на поверхности частиц).
3. *Вспомогательные вещества*, их природа, количество.
4. *Вид лекарственной формы* (жидкие, мягкие, твердые, газообразные) и пути ее введения (через рот, инъекционный, ингаляционный, сублингвальный, ректальный).
5. *Фармацевтическая технология*.

Биоусвояемость (биодоступность) – характеристика лекарственной формы, указывающая на *скорость и величину поступления примененной дозы в системное кровообращение*. Зависит не только от физико-химических свойств лекарственной формы и самого препарата, но и в значительной мере от физиологических факторов.

Химическая эквивалентность – соответствие препарата по химическим и физическим свойствам государственному стандарту.

Биологическая эквивалентность означает, что достигаются схожие концентрации лекарства в крови и тканях.

Терапевтическая эквивалентность означает, что достигается одинаковый терапевтический результат в клинических исследованиях.

Исследование биодоступности необходимо для осуществления рациональной фармакотерапии, обеспечения доброкачественности, эффективности и безопасности лекарств, для предсказания терапевтической эффективности лекарств.

2. ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С БИОЛОГИЧЕСКИМ ОБЪЕКТОМ

2.1. ВОЗРАСТ (См. в следующем разделе).

2.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Наследственные дефекты ферментных систем, выявляемые при применении лекарственных средств

а) Атипичная псевдохолинэстераза.

Этот фермент разрушает эфиры холина и ароматических и алифатических кислот. Он, в частности, *метаболизирует деполаризующие миорелаксанты* (дитилин, листепон). У большинства людей этот препарат приводит к *остановке дыхания* на 2-3 минуты. У людей с атипичной псевдохолинэстеразой апноэ продолжается до 2-3 часов.

б) Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Это самый распространенный генетический дефект. Им страдает не менее 200 млн человек. Этот фермент обеспечивает функционирование *тиоловых ферментов*, играющих важную роль в *поддержании нормальной проницаемости мембран эритроцитов*, а также *защитающих от окислительного воздействия различных веществ*, в т.ч. лекарственных. Прием лекарственных средств при недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы *ведет к массивному гемолизу* вследствие *снижения содержания восстановленного глутатиона*.

Такой дефект впервые был обнаружен у американских негров, впервые применявших *примахин*. Наследственная недостаточность обнаружена у жителей Средиземноморья и Ближнего Востока. Среди популяции СССР – азербайджанцы. Она способна вызывать *гемолитические кризы* с развитием *коллпса, анемии* (2 млн), *желтухи*. Свойством вызывать такие состояния у людей с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы *обладают – нитрофураны*,

сульфаниламиды, противомаларийные препараты, фенацетин, аскорбат, аспирин.

в) Недостаточность ацетилтрансферазы.

Впервые установлена при применении *изониазида* и *тубазида*, которая проявляется *головной болью, тошнотой, рвотой, тахикардией, полиневропатиями и т.д.*

Метаболизм тубазида осуществляется N-ацетилтрансферазой, которая осуществляет ацетилирование этих препаратов. На этой основе людей делят на быстрых и медленных ацетиляторов. Так, *быстрыми ацетиляторами* являются люди, живущие в Западной Европе, Индии (50%), Японии (90-95%), *медленные* – в США (45%).

Полиморфизм реакций ацетилирования у людей установлены и в отношении *сульфаниламидов, апрессина, новокаинамида.*

г) Акаталазия.

Каталаза обеспечивает разложение перекисей, образующихся в процессе обмена веществ и метаболизма лекарственных средств ($H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$).

Акаталазия установлена у швейцарцев и японцев, *характеризуется развитием гангренозных изменений слизистых, выпадением зубов, атрофией десен.* Проявляется при применении *антигипертензивного препарата* *дебризохина* в виде гипотонических кризов и вегетососудистых расстройств.

Атипичные реакции при наследственных заболеваниях, связанных с нарушением обмена.

а) Врожденная метгемоглобинемия.

Метгемоглобин, содержащий Fe^{+++} , обладает прочной связью с O_2 и не пригоден для его транспорта. В норме метгемоглобин в эритроцитах 0,5-3%. *Он восстанавливается метгемоглобинредуктазой.* При дефиците этого фермента развивается *метгемоглобинемия.* Препараты, способствующие метгемоглобинообразованию – *нитроглицерин, сульфаниламиды, антипирин, ПАСК, левомецетин* – вызывают анемию с развитием цианоза.

б) Негемолитические желтухи.

Недостаточность уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы, фермента, обеспечивающего обезвреживание билирубина и многих лекарственных средств. Лекарственные средства *новобиоцин, стрептомицин, левомецетин, прогестерон угнетают уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазу.* При этой патологии противопоказаны *кортизон, хлормицетин.*

2.3. ПОЛ.

В эксперименте на животных было показано, что к ряду веществ (*никотин, стрихнин*) мужские особи менее чувствительны, чем женские. Средства, угнетающие ЦНС, такие как *морфин и барбитураты*, могут иногда вызывать состояние возбуждения у женщин. Особое внимание следует обращать при использовании лекарственных средств во время менструации, беременности и лактации.

2.4. МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ПЕРИОД.

В период менструации следует *избегать* применения лекарственных средств, усиливающих кровенаполнение органов малого таза, таких как *сильнодействующие слабительные*, а также препаратов, *стимулирующих миометрий*, например алоэ.

2.5. БЕРЕМЕННОСТЬ.

При беременности *противопоказаны* лекарственные средства, *стимулирующие миометрий*, такие, как *сильные слабительные, противомаларийные и алкалоиды спорыньи*. Кроме того, многие препараты, проникающие через плацентарный барьер, могут влиять и на развитие плода. Женщины при беременности могут быть *более чувствительными к лекарствам (дитилину, производным салициловой кислоты)*.

2.6. ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ.

Введение лекарств в организм новорожденного с молоком матери может вызвать *медикаментозную интоксикацию* или неспецифические реакции, связанные со способностью ряда препаратов *стимулировать активность микросомальных ферментов в печени* новорожденных, вызывать явления *сенситизации, изменения микрофлоры* в кишечнике ребенка (*сульфаниламиды, антибиотики*). **Опасны** для детей при грудном кормлении **следующие препараты**: антикоагулянты (неодикумарин, фенилин), сердечные гликозиды (дигоксин), антибактериальные (левомецетин, тетрациклин, канамицин, бисептол), анаприлин и др.

2.7. ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

У больных циррозом печени барбитураты и аминазин могут вызывать необычно длительный эффект. **При нарушении функции** почек экскретируемые ими *стрептомицин и канамицин* могут оказывать токсическое действие. *При микседеме морфин* действует более длительно, так как скорость окисления его снижается.

Жаропонижающие средства снижают температуру тела только при лихорадке. Действие *сердечных гликозидов* на кровообращение проявляется только на фоне сердечной недостаточности. Гипотензивное действие *ганглиоблокаторов* тем больше, чем выше тонус симпатической иннервации. При гипертиреозе повышается чувствительность миокарда к *адреналину*.

Теплорегулирующий и сосудодвигательный центры в условиях патологии более чувствительны к *успокаивающим средствам*, чем в норме. Расслабление гладкой мускулатуры в нормальном тоне под влиянием *никотиновой кислоты* значительно слабее, чем при гипертонусе.

2.8. ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ.

Все жизненные процессы в нашем организме – дыхание, кровообращение, деятельность нервных клеток совершается с определенной периодичностью и ритмичностью. Вся наша жизнь вообще представляет постоянную смену покоя

и деятельности, в ней царит постоянный ритм, затрагивающий все жизненные явления. *Ритмичность биологических процессов* – неотъемлемое свойство живой материи, изучением которой занимается **хронобиология**. Определенной ритмичности подвергаются и патологические процессы, что составляет предмет **хронопатологии**, *изучающую пути и механизмы возникновения отклонений в биоритмах от их нормальных течения и роль этих нарушений в развитии заболеваний*, а также **хронотерапии** – *лечение заболеваний людей с учетом биоритмов*.

Буквально в последние 2 десятилетия начали появляться работы по **хронофармакологии**, *науке, изучающей ритмическую изменчивость терапевтической эффективности лекарств*.

В настоящее время специалистами признается наличие у человека более 100 физиологических процессов, которым присуща ритмическая изменчивость. По классификации Хельбера (1969) **ритмические процессы** в организме могут быть **разделены на 3 группы**. К первой относятся ритмы высокой частоты с периодом до 30 минут. Это ритмы сердца и дыхания, электрических явлений в мозге, периодические колебания в системах биохимических реакций.

Вторая группа – биоритмы средней частоты с периодом от 30 минут до 6 суток – это ритмы сна и бодрствования, активности и покоя, обмена веществ. В этой группе выделяют следующие виды ритмов – ультрадианные – 1-20 часов, циркадианные – 20-28 часов, инфрадианные – 1-6 суток.

Третья группа – низкочастотные ритмы с периодом *от 6 дней до 1 года*, к которым относятся в основном эндокринные циклы, включая менструальный. Здесь также различают **5 видов ритмов**: *циркасептанные* (6-8 суток), *циркадисептанные* (12-16 суток), *циркавигинтанные* (около 20 суток), *циркатригинтанные* (около 30 суток), *цирканнуальные* (около 1 года).

Периодически изменяющиеся условия внешней среды синхронизирующе влияют на внутренние ритмы организма путем действия **ряда факторов**, наиболее важным из которых является *периодичность света и темноты (фотопериодичность)*, а также соотношение светового и темного промежутка суток. Поэтому *наибольшее значение приобретают циркадные (околосуточные) ритмы человека и животных*. По мере усложнения организм, специализации органов и тканей возрастает потребность в системах, задающих все разнообразие циркатных ритмов, которым подчиняется все, начиная от активности ферментных систем, экскреции гормонов и заканчивается такими проявлениями координированных функций как трудоспособность, эмоциональные проявления, неспецифическая резистентность, особенности внешней нервной деятельности и восприятия.

Главенствующую роль среди координирующих систем играет **гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система**, воспринимающая экзо- и эндогенные раздражители и задающая суточные ритмы физиологических процессов. *Продукция глюкокортикоидов и минералокортикоидов* изменяется в течение суток, имея максимум секреции утром и минимум – вечером при общепринятом режиме сна и бодрствования и *регулируется ритмическим выделением гормонов гипофиза*. *Суточная вариабельность их секреции определяет ритм*

метаболических процессов организма. Так, установлено, что, например, энергетический резерв организма колеблется с размахом около 50%. Другими словами к 16 часам вечера, в сравнении с 8 утра, содержание гликогена в ткани печени и мышц ниже на 50%. Эти явления обусловлены суточным колебанием уровня глюкокортикоидов.

Другими исследованиями установлено четкая *коррекция между колебаниями в течение суток* в моче 17-оксикортикостероидов, калия, натрия, адреналина, норадреналина, форменных элементов крови, клубочковой фильтрации, экскреции воды и других *процессов, регулируемых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой.*

Начало современной хронотерапии, несомненно, положило *внедрение в практику оригинальной схемы назначения гормональных препаратов надпочечников.* Совершенно не случайно, видимо, что первым моментом, когда практическая медицина начинала *использовать глюкокортикоиды, столкнулось с необходимостью учитывать суточную ритмичность колебания уровня этих гормонов.* В «Методическом письме по применению кортикостероидов при патологии детского возраста» (1971) рекомендуется вводить кортикостероиды через 3-х часовые интервала, начиная с 7-8 часов утра и последний прием должен производиться не позднее 16-17 часов. При этом 2/3 суточной дозы вводят в утренние часы. Такая схема назначения является наиболее физиологичной и сводит к минимуму возможность развития нежелательных побочных реакций, в частности, угнетение адреналовой функции незначительно. Кроме того, в нормальных условиях именно утром происходит наибольшая секреция этих гормонов и особенно высока чувствительность к ним тканевых рецепторов.

Для анализа периодических изменений в действии лекарственных средств и возможного предвидения реакций организма в хронофармакологии выделяется 3 аспекта временной зависимости:

1. **Хронофармакокинетика** (зависимость фармакокинетических характеристик от суточного ритма);
2. **Хронофармакодинамика** (хронестезия) – чувствительность к веществам в разное время суток;
3. **Хронергия** – ритмические изменения в биосистемных эффектах и отсюда в эффективности лекарств.

Пример хронестезии – доказано существование суточного ритма анальгетического ритма морфина (более активен в начале второй половины дня).

Суточные колебания фармакокинетических параметров и чувствительности к лекарственным средствам лежат в основе временных отличий силы их эффекта – хронергии. Учет хронергии позволяет выбрать время приема препаратов, когда их *желаемый эффект будет оптимальным, а риск нежелательных явлений - минимальным.*

Например, *максимум влияния мочегонных препаратов* отмечен в первой половине дня (фуросемид). Поэтому целесообразно принимать их в утренние часы. Если же диуретик вводили в 13 часов, это резко увеличивало потерю калия с мочой.

Для большинства *антигипертензивных препаратов* рационально однократное назначение в 15-17 часов перед обычным для многих больных подъемом АД в 18-20 часов. Так, надежный гипотензивный эффект *клофелина (допегита, β-адреноблокаторов)* при традиционном (3 раза в сутки) применении развивается лишь на 9-10 сутки, а при указанном подходе - уже на 4 сутки. Если частота осложнений при назначении вещества 3 раза в день достигает 60%, то хронотерапия снижает вероятность появления неблагоприятных последствий до 10%.

Доказана целесообразность нешаблонной *хронофармакотерапии аллергических заболеваний*. Установлено, что организм здоровых людей в 23 часа в 1,5-2 раза чувствительнее к гистамину, чем в утренние часы. Введение антигистаминных веществ в 7 часов обеспечивает защитный эффект в течение 14-16 часов, тогда как при инъекции в 19 часов они дают более слабый результат (защитный эффект 6-7 часов).

В *психиатрической практике галоперидол*, вводимый утром или вечером оказывает действие на больных в более короткий срок и при меньших суточных дозах, чем при использовании по обычной схеме.

При *химиотерапии опухолевых процессов цитостатики* целесообразно использовать в те часы суток, когда большая часть опухолевых клеток находится в фазе митоза и наиболее чувствительна к лекарственному воздействию.

У больных *ревматоидным артритом индометацин* в пролонгированной лекарственной форме обеспечивает наиболее оптимальный уровень концентрации при приеме в 20 часов, нежели в 16 и 8 часов.

2.9. ПИЩА.

1. Связь фармакокинетики лекарств с пищевым режимом.

а) *увеличение рН (щелочность)* желудочного сока уменьшает ионизацию лекарств и способствует всасыванию (алкалоиды, барбитураты, салицилаты). *Снижение рН (кислотность)* желудочного сока до 1,0 вызывает ионизацию оснований (алкалоидов) и прекращает всасывание, разрушает антибиотики (соки).

б) *Во время еды* принимают ферменты ЖКТ. *После еды* - для замедления всасывания - витамины (РР, группы В), для уменьшения раздражающего действия лекарств (салицилаты, пиразолоны, дифенин, резерпин).

в) *Состав пищи*. Белки усиливают секрецию желудка; *углеводы* - угнетают секрецию желудочного сока и желчи; *жиры* - угнетают секрецию желудка; *органические кислоты* (лимоны, кефир, соки, квас) - усиливают секрецию желудка, разрушают антибиотики. *Молоко, слизи, гречка, яичный белок* - угнетают секрецию желудочного сока.

г) *Адсорбция лекарств пищевыми продуктами* (белками, слизями) уменьшает всасывание. *Образование нерастворимых соединений* - алкалоиды с танином пищи - скополамин, атропин; кофеина с молоком; препараты кальция с молоком; железо с чаем и кофе; железо с фитином, орехи, пшеница. *Образование невсасывающихся комплексов с белками молока* (железо, кальций, сульфаниламиды, сердечные гликозиды, тетрациклины).

д) Белковая (мясная) диета способствует индукции ферментов печени и скорость обезвреживания глюкокортикоидов, барбитуратов, транквилизаторов возрастает, а действие их ослабляется и укорачивается;

е) Увеличение кислотности мочи ускоряет выведение оснований и задерживает слабые кислоты. *Подкисляют мочу:* мясо, рыба, яйца, хлеб.

Уменьшение кислотности мочи ускоряет выделение кислотных продуктов и способствует задержке оснований. *Подщелачивают мочу:* молочные продукты, овощи, фрукты.

2. Зависимость фармакодинамики лекарств от пищевого режима.

1) Увеличение токсичности лекарств под влиянием пищевых продуктов.

а) Нарушение дезинтоксикации лекарств.

Продукты, содержащие предшественники биогенных аминов (сыр, бананы, пиво, вино, фисташки) нарушают их дезаминирование ферментом МАО, при сочетании с ингибиторами МАО (ипразидом) могут спровоцировать гипертонический криз.

б) Образование токсических продуктов из лекарств и пищевых веществ.

Мясные консервы, содержащие нитриты и нитраты, нельзя совмещать с пиразолонами, пиперазинами, тетрациклинами, бигуанидами (понижающими аппетит) так как могут образовывать канцерогенные нитрозамины.

2) Уменьшение токсичности под влиянием пищи.

а) Восполнение потери ряда элементов, наблюдающегося под влиянием лекарств.

Калиевая диета (свежая рыба, телятина, бананы, цитрусовые) снижает гипокалиемию и уменьшает токсичность диуретиков, сердечных гликозидов. Витаминные продукты уменьшают побочные реакции на антибиотики и сульфаниламиды.

б) Уменьшение образования токсичных веществ.

Безмясная молочно-растительная пища уменьшает число осложнений со стороны почек при использовании сульфаниламидов. Ограничение продуктов, содержащих серу (яйца) при лечении сульфаниламидами уменьшает побочные реакции.

2.10. АЛКОГОЛЬ.

Развитие токсических эффектов при резорбтивном действии алкоголя (явление синергизма):

а) Алкоголь резко потенцирует действие снотворных, успокаивающих, противосудорожных, транквилизаторов, антигистаминных, психостимуляторов - осложнения со стороны ЦНС и интоксикация.

б) Алкоголь, расширяя поверхностные сосуды, способен потенцировать сосудорасширяющее действие нитроглицерина, что может сопровождаться коллапсом.

в) Алкоголь, нарушая свертываемость крови, в сочетании с салицилатами может вызвать кровотечения из ЖКТ.

г) Алкоголь с антидиабетическими препаратами дает тяжелую гипогликемию (потенцирует действие).

2.11. КУРЕНИЕ.

Курение влияет на биотрансформацию препаратов. Никотин, бензопирен и их производные повышают или снижают активность ферментов метаболизма. *Курение повышает скорость метаболизма фенаcetина, пропранолола, теофиллина, коксирона, амиазина и diaзепамa.*

II. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ.

Фармакотерапия в детском возрасте существенно отличается от лечения взрослых не только в количественном отношении. При назначении лекарств детям необходимо учитывать специфические особенности разных периодов развития детского организма. Основными этапами развития организма человека являются:

Пренатальный период - охватывает время от оплодотворения яйцеклетки и до рождения. Его продолжительность 9 месяцев (40 недель). Он включает стадии эмбрионального (до 3 месяца беременности) и плодного (с 3-го по 9-й месяц) развития. Наблюдается наиболее интенсивный рост организма.

Внеутробный период начинается с момента рождения ребенка. Этот период делят условно на 6 периодов:

- новорожденности (неонатальный) - после рождения до 4-х недель;
- грудной период - от 4 недель до 1 года;
- дошкольный период - от 1 года до 3 лет;
- дошкольный период - от 3 до 6-7 лет;
- младший школьный возраст - от 6-7 до 10-12 лет;
- старший школьный или подростковый - от 10-12 до 16-17 лет.

Каждому периоду соответствуют определенные анатомо-физиологические особенности организма и степень приспособленности к условиям окружающей среды. Период новорожденности характеризуется функциональной и морфологической незрелостью. Это период адаптации после внутриутробной жизни протекающий в тесной зависимости от деятельности материнского организма. Центральным органом в процессах биотрансформации ЛС является печень. Опасность возникновения ПД ЛС в период новорожденности обусловливается недостаточным выделением и обезвреживанием токсических веществ почками.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ У ДЕТЕЙ

Преимущественно нежелательные эффекты отмечают у детей первого года жизни. Чаще возникают диспептические явления (тошнота, рвота, понос, боли в животе), нарушается функция мочевыводящих путей (появление белка, цилиндров, эритроцитов в моче, ограничение диуреза), затем ЦНС (головная боль, расстройства сна, повышение или понижение возбудимости), с-с (изменение ритма, сократительной функции миокарда, снижение АД), угнетение дыхания и др.

Осложнения фармакотерапии в педиатрии.

Характер побочного эффекта	ЛС, вызывающие побочные реакции
Нарушение функции печени	Тетрациклины, левомецетин, с/а, метициллин
Нарушение функции почек	Рифампицины, канамицин, мономицин, гентамицин, стрептомицин, бутадион, фтивазид, с/а, борная кислота.
Гемолиз эритроцитов	Нитраты, парацетамол, викасол, с/а.
Тромбоцитопения	Бутадион, дифенин, левомецетин, с/а, хинидин, цитостатики, рифампицин.
Лейкопения	Цитостатики, с/а, левомецетин, карбамазепин
Нарушение зрения	Индометацин (нарушение цветового восприятия), этамбутол, изониазид (повреждение зрительного нерва), ПС (катаракта, глаукома), аминазин.
Остеопороз	ГК, дифенин, гепарин, альмагель.
Нарушение развития зубов	Тетрациклины
Нарушение слуха	Мономицин, канамицин, гентамицин, стрептомицин.

Учитывая неодинаковую частоту возникновения НЭ от разных ЛС и большую вероятность их появления у новорожденных детей, выделяют три группы лекарств: показанных новорожденным, назначаемых с осторожностью и противопоказанных.

Рекомендации к назначению ЛС новорожденным детям

Показанные новорожденным	Применяемые с осторожностью	Противопоказанные
Ампициллин Пенициллин Оксациллин Олеандомицин Цефалексин Клафоран Нистатин Кофеин Церукал Фенобарбитал Викасол Сибазон Натрия оксибутират	Атропин Аминазин Дигоксин Строфантин Д-пенициламин Теofilлин Эуфиллин Гентамицин Линкомицин	Борная кислота Тетрациклины Канамицин Мономицин Налидиксовая ки- Новобиоцин Сульфаниламиды Салипилаты Морфин и его

Дозирование лекарств детям - одна из труднейших задач педиатрии и фармакотерапии. Особо специфично дозирование новорожденным. При дозировании ЛС новорожденным необходимо пользоваться специальными справочными таблицами. Никаких правил, позволяющих рассчитать дозу вещества для новорожденного исходя из дозы взрослого, не существует.

Скорость резорбции, биотрансформации и экскреции веществ, а также массы органов и объем сред, по которым распределяется ЛС, находится в корреляции с массой тела. Поэтому дозу лекарств в медицинской практике рассчитывают, исходя из массы тела. Поскольку масса тела ребенка зависит от возраста, то более удобно для при расчете дозы базироваться на возраст, который почти всегда известен.

Существуют эмпирические формулы, позволяющие из известной дозы лекарства для взрослого высчитать необходимую дозу для ребенка. Исходя из его массы или возраста:

$$A = \frac{a \cdot v}{20}; \quad A = \frac{a \cdot m}{70}$$

где А - доза для ребенка, в - возраст ребенка в годах, а - доза для взрослого, м - масса ребенка в кг.

Считается, что наиболее адекватно доза для детей рассчитывается на единицу поверхности тела, приблизительное всего - на год жизни ребенка.

КО детей

$$\text{Доза (дети)} = \text{доза взрослого} \times \frac{\text{КО детей}}{1,73\text{м}^2} \times \text{КО}$$

где КО - поверхность тела ребенка. Поверхность тела:

новорожденный - 0,25 кв. м; 1-3 месяца - 0,28 кв.м;
 6 месяцев - 0,35 кв.м.; 1 год - 0,43 кв.м; 3 года - 0,6 м²;
 6 лет - 0,8 м²; 7,5 лет - 0,9 м²; 9 лет - 1,0 м²;
 10 лет - 1,05 м²; 12,5 лет - 1,2 м²; 14,5 лет - 1,5 м²;
 Взрослый - 1,73 м².

Выведение ЛС с молоком матери ЛС, противопоказанные кормящим грудью матерям:

- 1). Цитостатические средства (циклофосфамид, алкилирующие соединения, винкристин и др.) - поражение кроветворной и иммунной систем ребенка.
- 2). Антитиреоидные препараты (мерказолил, метилтиоурацил) - зоб, снижение функции щитовидной железы, лейкопения, агранулоцитоз.
- 3). Левомецетин - снижение функции костного мозга, срыгивание, рвота, желтуха, судороги.
- 4). Изониазид (противотуберкулезное ЛС) - поражение печени.
- 5). Препараты лития (лития карбонат, лития оксибутират - антидепрессанты) - гипотония мышц, гипотермия, нарушение функции сердца, почек, цианоз.

6). Сибазон (диазепам, седуксен) - сонливость, снижение аппетита и прибавки массы тела.

7). Метронидазол (трихопол) - рвота, анорексия, диарея, угнетение функции костного мозга.

8) Наркотические анальгетики - угнетение дыхания.

9). Фенobarбитал.

ЛС, которые назначаются кормящим матерям с осторожностью.

1). Теофиллин - беспокойство, бессоница, тремор, раздражительность, тахикардия.

2). Резерпин - сонливость, отек слизистой носа, понос.

3). Мочегонные препараты (тиазиды) - тромбоцитопения.

4). Дифенин, фенobarбитал - сонливость, коллапс, изменение крови.

5). ГК - лучше прекратить кормление грудью.

6). Контрацептивы, содержащие эстрогены и прогестерон - тормозят лактацию, гинекомастия у мальчиков.

7). Антигистаминные препараты (дипразин) - сонливость, отказ от груди; можно обычные дозы димедрола, тавегила.

8). Слабительные средства (препараты сенны и фенолфталеин) - кишечные колики, понос.

9). М-холинолитики (группа атропина) - развитие интоксикации.

10). Салицилаты - в дозе более 5 г/с - сыпь у детей, геморрагии, нарушение дыхания, ацидоз.

11). Индометацин - доза более 200 мг/с - судороги у ребенка.

12). Анальгин (запрещен) - в дозе более 1,5 г/с.

13). Препараты брома - сыпь, сонливость или беспокойство.

14). Тетрациклины.

15). С/А - гемолитическая анемия, сыпь.

16). Налидиксовая кислота - гемолитическая анемия.

ЛС, которые можно назначать кормящим грудью матерям. Пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, олеандомицин, линкомицин, сальбутамол, фенотерол, тербуталин, орципреналин, дикумарин, гепарин, дигоксин, строфантин, анаприлин, аминазин, амитриптилин, карбамазепин, димедрол, тавегил, магния сульфат внутрь в качестве слабительного, касторовое масло, бисакодил, антациды, вяжущие (содержащие висмут), обволакивающие и адсорбирующие средства.

III. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ГЕРИАТРИИ

Геронтология - область медицины, изучающая биологические механизмы и процессы старения организма человека. Геронтология изучает возрастные особенности приспособления организма к окружающей среде, способы замедления старения и увеличения продолжительности жизни.

Гериатрия - это область клинической медицины, изучающая болезни людей пожилого и старческого возраста, разрабатывающая методы их лечения и профилактики с целью сохранения физического и психического здоровья человека до глубокой старости.

Пожилой возраст - от 60 до 74 лет; старческий - от 75 до 90 лет; долгожители - свыше 90 лет.

У людей пожилого и старческого возраста изменяется реакция организма на ЛС в результате физиологического старения органов и тканей и наличия различных сочетанных заболеваний. Этот факт особенно важен, т.к. около половины потребляемых препаратов приходится именно на людей старших возрастных групп.

Особенности фармакокинетики.

1. Абсорбция ЛС.

С возрастом отмечается прогрессирующая гипокинезия желудка и кишечника. Снижение эвакуаторной функции желудка приводит к более медленному его опорожнению и, соответственно, к более медленному всасыванию в тонком кишечнике. Снижение скорости абсорбции может быть обусловлено так же атрофическими изменениями слизистой оболочки, снижением кровотока в ЖКТ. У пожилых лиц часто (в 50% случаев) отмечается ахлоргидрия; снижение кислотности может обуславливать уменьшение растворимости некоторых ЛС, например, тетрациклинов, что может опосредованно снизить их биодоступность.

2. Распределение.

Снижение скорости распределения большинства ЛС происходит из-за уменьшения скорости кровотока, снижения кровоснабжения различных органов и тканей из-за склерозирования сосудов и снижения величины сердечного выброса. Отмечается также понижение количества и качества альбуминов, что в свою очередь снижает процент связывания препаратов с белками. На характер распределения ЛС могут влиять: накопление жира, снижение мышечной массы, снижение содержания воды в тканях по сравнению с этим показателем у лиц среднего возраста.

3. Метаболизм.

Снижение кровоснабжения печени, ее белковообразовательной и детоксикационной функций обуславливает меньшую активность метаболических реакций у пожилых.

4. Выведение

Выделительная функция почек снижается. Почечный кровоток у больных старше 70 лет в 2 раза ниже, чем у лиц среднего возраста. Снижается канальцевая экскреция. Учитывая неполноценность печеночного метаболизма и снижение выделительной функции почек, начальные дозы ЛС у пожилых следует снижать на 30-50%.

Реакция на ЛС зачастую бывает совершенно непрогнозируемой, что позволяет считать фармакотерапию данной категории больных постоянным врачебным экспериментом.

Особое внимание следует уделять самой процедуре приема назначенных ЛС, поскольку больные могут забыть принять очередную дозу препарата, либо принять ее повторно. Крайне затруднено для пожилых больных применение жидких лекарственных форм из-за снижения зрения и тремора рук.

При проведении фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста необходимо учитывать следующее:

1. Далеко не всегда многочисленные жалобы, предъявляемые больными старшего возраста, обусловлены наличием выраженных органических изменений.

2. При лечении пожилых и старых людей недопустима полипрагмазия. Не все имеющиеся одновременно в наличии у пожилых больных хронические заболевания требуют фармакотерапии. Необходим четкий выбор ведущего заболевания.

3. Дозы назначают несколько уменьшенными (на 30-50%), чем у лиц среднего возраста. Главным образом это относится к СГ, седативным, антигипертензивным ЛС. Начальные дозы этих препаратов рекомендуется уменьшать в 2 раза по сравнению с дозами для лиц среднего возраста.

4. Антибиотики и антибактериальные химиопрепараты назначают в обычной дозе по общей схеме.

5. При длительном приеме многих ЛС, в частности, успокаивающих, обезболивающих, снотворных развивается привыкание к ним и возникает необходимость увеличения их доз, что в свою очередь является причиной развития лекарственной интоксикации. Что бы этого избежать, рекомендуется назначать ЛС в больших дозах на короткий курс, часто заменять одни препараты другими, оказывающих аналогичное действие, делать перерывы.

6. Витамины: гериатрик фарматон, геровитал, антиоксиданты, юникап, мультитабс с бета-каротином, ундевит, декамевит.

IV. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛС ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

1. Во время беременности под влиянием прогестерона и по некоторым другим причинам происходит значительное замедление перистальтики, удлиняется время эвакуации содержимого желудка и кишечника. Это приводит к изменению

биодоступности некоторых лекарств со снижением их эффективности либо повышением риска передозировки.

2. Для беременности физиологично уменьшение кислотности желудочного сока и усиление продукции щелочного основного секрета в тонком кишечнике. Это также может изменять биодоступность препаратов, имеющих слабокислую или слабощелочную реакцию.

3. В организме беременной значительно повышается объем жидкости (к концу беременности избыток воды может достигать 8 л), на 35-40% растет объем циркулирующей крови (максимум наступает в период от 28 до 32 нед.), причем в большей степени за счет объема циркулирующей плазмы — развивается т.н. физиологическая гемодилюция. Результатом этих процессов является увеличение

объема распределения лекарств в организме и, естественно, снижение их концентрации в плазме крови.

4. При беременности наступает умеренная гипоальбуминемия, снижается связывающая способность альбумина, уменьшается также концентрация агликопротеинов. Все это ведет к росту свободной, не связанной с белками крови части препарата. Соответственно, с одной стороны, повышается (в большинстве случаев) терапевтическая активность лекарства и облегчается его диффузия в ткани, с другой — усиливается метаболизм и ускоряется элиминация.

5. Под влиянием эстрогенов во время беременности повышается индукция ферментов микросомального окисления печени, что ведет к усилению биотрансформации ряда лекарств. Кроме того, многие медикаменты начинают метаболизироваться в плаценте, что также снижает их концентрацию в крови беременной. Следует отметить, что усиление метаболизма в печени отмечается не у всех препаратов. Так, если биотрансформация диазепама во время беременности действительно существенно усиливается, то метаболизм фенитоина замедляется в 2,5 раза.

6. С самых ранних сроков беременности существенно усиливается почечный кровоток и постепенно повышается скорость клубочковой фильтрации (в норме от триместра к триместру снижается концентрация креатинина). Это ведет к ускорению элиминации препаратов с преимущественно почечным путем выведения.

7. Большинство лекарств проникает через плаценту в организм плода, частично метаболизируется в его печени, частично выводится с мочой в околоплодные воды. Таким образом, за счет трансплцентарного перехода также снижается концентрация препарата в крови матери. Важно знать, что определяющим фактором проницаемости плаценты для лекарства является его жирорастворимость (липофильные молекулы значительно лучше проникают через гематоплцентарный барьер), ионизированность (неионизированные, нейтральные соединения диффундируют быстрее, чем полярные), молекулярная масса (<500 Да — легко и быстро проходят через плаценту, 500-1000 Да — значительно труднее, >1000 Да — практически не проникают), степень связывания с альбуминами сыворотки (диффундируют молекулы свободной фракции препарата). Кроме того, плацента более проницаема для лекарств в поздние сроки беременности, в случаях гипертрофии (увеличивается ее диффузионная поверхность) и при ряде патологических состояний (преэклампсия, сахарный диабет, хроническая гипоксия).

Прогнозировать токсичность лекарственных средств у беременных труднее, чем вне беременности.

Надеемся, что изложенное в настоящем разделе поможет врачам и провизорам избежать грубых ошибок, цена которых может оказаться слишком высокой. Перефразируя Антуана де Сент-Экзюпери, нужно всегда помнить о том, что: «Быть врачом — это чувствовать свою ответственность».

Применение антибиотиков при беременности

Противопоказаны	Применяются с осто-	Применение безопасно
-----------------	---------------------	----------------------

(группа I)	рожностью (группа II)	(группа III)
Тетрациклины, Фторхинолоны, Хлорамфеникол, Трипетоприм, Стрептомицин	Аминогликозиды, Клиндамицин, Кларитромицин, Рифампицин, Ванкомицин	Пенициллины, Цефалоспорины, Эритромицин, Макролиды, Карбапенемы

Тема №3

Клиническая фармация в пульмонологии.

I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ НАРУШЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ (БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ)

Бронхообструктивный синдром может сопровождать (или выступать в качестве ведущего) многие заболевания бронхолегочной системы (бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких, бронхоэктатическая болезнь и др.). Эти заболевания отличаются не только этиопатогенетическими аспектами, но и многими клиническими проявлениями, прогнозом и исходом. Однако общим для них является нарушение проходимости бронхиального дерева, что сопровождается затруднением внешнего дыхания. Причины тому могут быть как бронхиальные, так и экстрабронхиальные (например, разрушение альвеол при эмфиземе легких) факторы. Под бронхообструктивным синдромом, связанным с бронхиальными факторами, следует понимать не только бронхоспазм, обусловленный повышением тонуса гладкой мускулатуры бронхов, но также отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекрецию бронхиальных желез. Два последних момента (отек слизистой и гиперсекреция) не только являются составляющими бронхообструктивного синдрома, но и значительно усугубляют его течение и требуют отдельного фармакологического воздействия. Лечебные мероприятия должны проводиться с учетом этиопатогенеза бронхообструкции. Нарушение проходимости дыхательных путей экстрабронхиального характера плохо поддается медикаментозной коррекции. В этих случаях значительно больший эффект приносят такие мероприятия, как дыхательная гимнастика и физические упражнения, укрепляющие систему кровообращения. В то же время при бронхиальных формах бронхообструкции на первый план выступает фармакотерапия.

Итак, бронхообструктивный синдром, связанный с бронхиальными факторами, — это совокупность бронхоспазма, отека (воспалительного или невоспалительного) слизистой бронхов, а также усиление продукции секрета бронхиальными железами. Клинически бронхообструктивный синдром сопровождается нарушением внешнего дыхания, которое варьирует от разной степени выраженности затруднений вдоха и/или выдоха до тяжелых приступов удушья, способного привести к летальному исходу. Бронхоспазм — один из компонентов бронхообструктивного синдрома — обусловлен повышением тонуса гладких мышц бронхиального дерева. Известно, что гладкие мышцы бронхов получают как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию. Причем влияние обоих отделов вегетативной нервной системы на бронхи существенное. Влияние парасимпатки реализуется через М-холинорецепторы гладких мышц бронхов путем воздействия на них медиатора АХ. Парасимпатические влияния приводят к активации гуанилатциклазы и усилению перехода ГТФ в цГМФ, что

в конечном итоге приводит к усилению высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция в клетках гладких мышц ведет к их сокращению, а в клетках желез — к усилению их секреторной деятельности. Симпатические влияния на бронхи опосредуются через β_2 -адренорецепторы путем взаимодействия с ними медиатора НА. Влияние НА на β_2 -адренорецепторы гладких мышц бронхов приводит к активации аденилатциклазы, которая способствует повышению внутриклеточной концентрации цАМФ и уменьшению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Это в свою очередь приводит к расслаблению гладких мышц бронхов.

Как уже было отмечено, бронхообструктивный синдром имеет различные патогенетические механизмы. Один из ведущих механизмов бронхообструкции, в частности, при бронхиальной астме и некоторых других заболеваниях, обусловлен воздействием гистамина (через гистаминовые H_1 -рецепторы) на гладкие мышцы бронхов. Гистамин в таких случаях высвобождается из тучных клеток, где он находится в гранулах. Тучные клетки имеют М-холинорецепторы, воздействие на которые медиатора АХ приводит к такой же последовательности реакций, что и в гладко-мышечных клетках бронхов: активация гуанилатциклазы, усиление перехода ГМФ в цГМФ, усиление высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Последний момент приводит к дегрануляции тучных клеток и высвобождению гистамина. Следует отметить, что гистамин не только способствует развитию бронхоспазма путем прямого влияния на гладкие мышцы бронхов, но и возбуждает окончания блуждающего нерва, что приводит к высвобождению ими АХ. Это обстоятельство обуславливает как усиление бронхообструкции, так и усиление высвобождения гистамина тучными клетками (порочный круг). При влиянии НА на β_2 -адренорецепторы тучных клеток повышается концентрация цАМФ, что препятствует их дегрануляции и высвобождению гистамина.

Таким образом, очевидно, что и изменение тонуса гладких мышц бронхов, и высвобождение гистамина тучными клетками зависит от степени выраженности симпатического и парасимпатического влияния, точнее, от соотношения концентрации циклических нуклеотидов в этих клетках (цГМФ и цАМФ). Фармакологическое воздействие в этом случае должно быть направлено на изменение этого соотношения в пользу цАМФ, так как увеличение концентрации последнего обеспечивает снижение тонуса гладких мышц бронхов и бронходилатацию, а также уменьшение либерации (высвобождение) гистамина тучными клетками. Достигнуть увеличения концентрации цАМФ можно снижением парасимпатических влияний (М-холиноблокаторы), а также повышением симпатических влияний (адреномиметики). Большое значение имеет наличие функционального синергизма М-холиноблокаторов и адреномиметиков, особенно при воздействии на тучную клетку.

Увеличение концентрации цАМФ может быть также достигнуто путем ингибирования фосфодиэстеразы (ФДЭ), которая ответственна за переход цАМФ в нециклическую форму (5'АМФ). С этой целью используются метилксантины, которые являются одними из наиболее активных ингибиторов ФДЭ.

Для купирования бронхообструктивного синдрома также могут применяться глюкокортикоидные гормоны и их синтетические аналоги. Эти ЛС увеличивают внутриклеточную концентрацию цАМФ, стабилизируют мембраны тучных клеток и связывают ионы Ca^{2+} в них (тем самым способствуя уменьшению высвобождения гистамина), а также уменьшают воспаление тканей бронхов и связанную с ним гиперреактивность бронхов.

Одной из задач, которую необходимо решать при лечении заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, является необходимость активизации мукоцилиарного транспорта. Увеличение мукоцилиарного клиренса практически невозможно без снижения вязкости мокроты, что также требует самостоятельного фармакотерапевтического решения (использование муколитических средств).

1. М-холиноблокаторы

Уменьшение влияния парасимпатической нервной системы (прежде всего, блуждающего нерва) обеспечивает расслабление гладких мышц бронхов и уменьшение высвобождения гистамина тучными клетками, что в конечном итоге приводит к бронходилатации и повышению проходимости бронхиального дерева.

Таким образом, использование М-холиноблокаторов может обеспечить устранение спазма бронхов, обусловленного как рефлекторным возбуждением парасимпатической нервной системы, так и дегрануляцией тучных клеток (за счет высвобождения гистамина).

Важным моментом при использовании М-холиноблокирующих ЛС является также уменьшение секреторной активности бронхиальных желез (особенно при использовании атропина сульфата). Этот факт не всегда следует расценивать как позитивный, так как снижение секреторной активности бронхиальных желез влечет за собой "высушивание" бронхов, повышение вязкости мокроты и снижение мукоцилиарного клиренса. В то же время угнетение мукоцилиарного клиренса — одна из причин, усугубляющих бронхообструктивный синдром. Это обстоятельство, а также значительное количество экстрабронхиальных эффектов существенно ограничивают использование атропина сульфата при бронхообструктивных состояниях. В настоящее время используются средства (ипратропий бромид и окситропий бромид), имеющие более выраженный бронхолитический эффект, чем атропина сульфат. Именно им клиницисты отдают предпочтение.

Ипратропий бромид (международное название — *ipratropium bromide*)

Фирменные названия: Atrovent, Atrovent nasal, Bagos.

Форма выпуска: дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий в одной дозе 0,00002 г активного вещества; порошок для ингаляций в капсулах по 0,0002 г; раствор для ингаляций, содержащий в 1 мл 0,00025 г активного вещества; дозированный аэрозоль для интраназального применения, содержащий в одной дозе 0,00002 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Под фирменным названием "Itrop" препарат выпускается в таблетках по 0,01 г и в виде 0,05 % раствора в ампулах по 1 мл и используется в качестве противоритмического средства (см. гл. 8).

Препарат блокирует М-холинорецепторы, за счет чего оказывает бронхоспазмолитическое действие, в 1,5-2 раза превосходящее таковое атропина сульфата. Уменьшает секрецию бронхиальных желез (в том числе пищеварительных). Устранение спазма гладких мышц бронхов после ингаляции развивается медленно и достигает максимума через 1-2 ч. Предупреждает сужение бронхов, обусловленное действием сигаретного дыма, холодного воздуха и других бронхоконстрикторных веществ за счет подавления стимулирующего влияния АХ на чувствительные волокна блуждающего нерва ("рецепторы раздражения"). Препарат также предупреждает возможное развитие бронхоспазма, связанного с применением ПГ F_{2α} (простин F_{2α}) для стимуляции родовой деятельности у женщин, в анамнезе которых отмечаются бронхообструктивные заболевания. Терапевтические дозы ипратропий бромида практически не вызывают экстрабронхиальных эффектов. При ингаляционном применении препарат не демонстрирует какого-либо существенного резорбтивного действия.

Показания к применению. Лечение и профилактика хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей: хронический обструктивный бронхит (с эмфиземой или без нее), бронхиальная астма легкой и средней степени тяжести, бронхоспазм при хирургических операциях. Препарат особенно показан при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, так как практически не влияет на ее функциональное состояние (в отличие от атропина сульфата). Также препарат применяется для подготовки дыхательных путей перед аэрозольным введением антибиотиков, муколитических средств, глюкокортикоидов, хромогликата натрия.

Применение. Режим дозирования устанавливается индивидуально, с учетом нозологической формы заболевания, а также используемой лекарственной формы. Дозированный аэрозоль назначается взрослым и детям старше 3 лет для профилактики дыхательной недостаточности при хроническом обструктивном бронхите и бронхиальной астме по 1-2 дозы 2-3 раза в сутки. В лечебных целях можно проводить дополнительные ингаляции по 2-3 дозы аэрозоля. Раствор для ингаляций назначают взрослым и детям старше 6 лет 3-5 раз в день. При использовании электрического распылителя или респиратора разовая доза составляет 4-8 капель в распыляющее устройство; при использовании ручного распылителя — 20-30 вдохов неразбавленного раствора. Порошок для ингаляций: взрослым и детям старше 6 лет ингаляция содержимого одной капсулы (через спинхаллер или турбохаллер) 3 раза в сутки. Аэрозоль для интраназального применения используют при хроническом рините с гиперсекрецией.

Противопоказания. Детский возраст (до 6 лет), так как нет достаточного опыта его клинического применения у пациентов этого возраста.

Ограничения к применению. В первый триместр беременности назначают только по жизненным показаниям.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться сухость во рту, повышение вязкости мокроты. При попадании в глаза возможно нарушение аккомодации; у

пациентов с закрытоугольной глаукомой — повышение внутриглазного давления.

Окситропий бромид (международное название — *oxitropium bromide*)

Фирменное название: Ventilat.

Форма выпуска: дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий в одной дозе 0,0001 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Бронхоспазмолитический эффект обусловлен М-холиноблокирующим действием препарата. Это препарат, как и ипратропия бромид, характеризуется определенной избирательностью в отношении М-холинорецепторов гладких мышц бронхов. Бронхолитический эффект развивается относительно быстро, через 5-10 мин, и достигает максимума в пределах 0,5-2 ч. Продолжительность действия при этом составляет 6-8 ч.

Показания к применению. Хронические обструктивные заболевания дыхательных путей, такие как хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких с обструкцией и др.

Применение. Обычно назначают 2 дозы аэрозоля два раза в день (утром и вечером). При необходимости кратность введения может составлять три раза в день.

Противопоказания. Детский возраст (до 6 лет), так как нет достаточного опыта его клинического применения у пациентов этого возраста.

Ограничения к применению. В первый триместр беременности назначают только по жизненным показаниям.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться сухость во рту, кашель, першение в горле, при попадании в глаза — легкие обратимые нарушения аккомодации.

2. Стимуляторы адренорецепторов (адреномиметики)

Использование адреномиметиков при бронхообструктивном синдроме, как уже отмечалось, обусловлено способностью этих веществ активировать β_2 -адренорецепторы гладких мышц бронхов, обеспечивая тем самым их расслабление и бронходилатацию. Также стимуляторы β -адренорецепторов путем воздействия на β_2 -адренорецепторы тучных клеток уменьшают их дегрануляцию, препятствуя высвобождению гистамина и других биологически активных веществ, вовлеченных в механизмы развития бронхообструктивного синдрома. В качестве бронходилататоров в клинической практике используются непрямые адреномиметики (эфедрин гидрохлорид), неселективные β -адреномиметики (стимулирующие как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы), а также селективные β_2 -адреномиметики.

2.1. Непрямые адреномиметики

Из лекарственных средств этой группы для предупреждения развития бронхообструкции используется эфедрин гидрохлорид.

Эфедрин гидрохлорид (международное название — *ephedrinum hydrochloridum*)

Фирменные названия: Ephalon, Ephedrosan, Neo-Fedrin.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г, 0,002 г, 0,003 и 0,001 г; 5 % раствор для инъекций в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. Препарат действует исключительно пресинаптически. Он транспортируется транслоказой пресинаптических мембран внутрь варикозных утолщений аксонов адренергических нейронов. Эфедрина гидрохлорид вытесняет НА преимущественно из везикулярных депо в синаптическую щель, где медиатор взаимодействует с постсинаптическими α -, β_1 - и β_2 -адренорецепторами, активируя их. В результате такой неизбирательной стимуляции возникает значительное количество фармакологических эффектов, помимо бронходилатации, клиническая необходимость в которых в данной ситуации чаще отсутствует, а именно: сокращение радиальной мышцы радужки и мидриаз, увеличение ЧСС и повышение ССС, вазоконстрикция (артериальных и венозных сосудов) и др. Препарат оказывает специфическое стимулирующее влияние на ЦНС, близкое к фенамину, но менее выраженное. Действие на бронхи (расслабление гладкомышечных клеток и бронходилатация) проявляется медленнее и по силе менее выражено, чем при использовании эпинефрина. Частое повторное применение препарата способствует истощению запасов медиатора в адренергических нейронах, что приводит к прогрессирующему снижению его фармакологических эффектов и необходимости увеличения дозы, что не может осуществляться без ограничений. Тахифилаксия не позволяет длительно применять препарат. В настоящее время применение препарата достаточно ограничено.

Показания к применению. В основном профилактика бронхоспазма при бронхиальной астме и других бронхообструктивных заболеваниях.

Применение. Взрослым назначают внутрь по 0,025-0,05 г 2-3 раза в день. Детям в возрасте до 1 года — по 0,002-0,003 г; 2-5 лет — по 0,003-0,01 г; 6-12 лет — по 0,01-0,02 г на прием. Курс лечения, как правило, не должен превышать 10-15 дней. Возможно назначение циклами по 3-4 дня с 3-дневными перерывами. Подкожно и внутримышечно взрослым вводят по 0,02-0,05 г 2-3 раза в день; максимальные дозы в этом случае: разовая — 0,05 г, суточная — 0,15 г. Внутривенно струйно (медленно) — по 0,02-0,05 г (0,4-1 мл 5 % раствора) или капельно в 100-500 мл изотонического раствора натрия хлорида (или глюкозы).

Противопоказания. Бессонница, артериальная гипертензия, атеросклероз, органические заболевания сердца, гипертиреоз.

Побочные эффекты. Нервное возбуждение, бессонница, дрожание конечностей, задержка мочи, потеря аппетита, рвота, усиленное потоотделение, сыпь.

2.2. Прямые адреномиметики

Эпинефрин (адреналина гидротартрат или адреналина гидрохлорид). При приступе бронхиальной астмы взрослым назначают подкожно по 0,3-0,7 мл 0,1 % раствора. Препарат не имеет широкого применения из-за неизбирательности действия по отношению к адренорецепторам.

Бронхолитическая активность норэпинефрина (норадреналина гидротарtrate) выражена слабо, что делает нецелесообразным его применение при бронхообструктивном синдроме.

Принимая во внимание, что гладкие мышцы бронхов имеют β_2 -адренорецепторы, целесообразнее использовать селективные адреномиметические средства, а именно влияющие на β -адренорецепторы.

2.3. β_1 - и β_2 -адреномиметики

Использование лекарственных средств этой группы в качестве противоритмических препаратов представлено в гл. 8. Клиническая целесообразность их использования в качестве бронхоспазмолитиков основана на их способности стимулировать β_2 -адренорецепторы гладкомышечных клеток бронхов и тучных клеток. Результатом такой стимуляции является расслабление гладких мышц бронхиального дерева и уменьшение высвобождения гистамина тучными клетками.

Следует отметить, что средства, обладающие неизбирательным действием по отношению к β -адренорецепторам, т.е. стимулирующие как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы, оказывают кардиостимулирующее действие, что чаще является нежелательным.

К неизбирательным β -адреномиметикам относится изопреналин (изадрин), который обладает достаточно выраженным бронхолитическим действием. С целью купирования или предупреждения приступов бронхиальной астмы назначают по 1/2-1 таблетке под язык до полного рассасывания 3-4 раза в сутки.

Орципреналин более избирательно действует на β_2 -адренорецепторы, чем изопреналин. Для профилактики и купирования бронхоспазма используют аэрозольную форму препарата Литорея! (1 доза содержит 0,00075 г активного вещества — орципре-налина сульфата). Взрослым для профилактики бронхоспазма назначают по 1-2 дозы аэрозоля 3 раза в сутки. Для купирования бронхоспазма — по 1-3 дозы с интервалами 4 ч; интервал между ингаляцией каждой дозы — 5 мин.

2.4. β_2 -адреномиметики

С клинико-фармакологической точки зрения, использование селективных β_2 -адреномиметиков для профилактики и купирования бронхообструктивного синдрома более целесообразно, чем неселективных средств этой группы. Это объясняется тем, что селективность в отношении β_2 -адренорецепторов обеспечивает меньшее количество экстрабронхиальных эффектов. В то же время следует помнить, что избирательность β_2 -адреномиметиков относительна и вероятность возбуждения β_1 -адренорецепторов полностью не исключается, что может проявиться тахикардией, развитием аритмий и др. Использование ингаляционных форм в большей степени предупреждает такую вероятность.

Для избирательных β_2 -адреномиметиков характерно наличие специфического феномена, который определяется как симптом "запирания" бронхов. Возникновение этого симптома может в значительной степени ухудшить состояние

больных с бронхообструктивным синдромом. Механизм развития "запирания" бронхов связан с отсутствием возбуждающего влияния селективных β_2 -адреномиметиков на α -адренорецепторы. При применении неселективных адреномиметиков, возбуждающих как β -, так и α -адренорецепторы, происходит уменьшение кровотока в бронхах (за счет сужения сосудов), а следовательно, уменьшение отека в них. β_2 -адреномиметики не только не оказывают воздействия на α -адренорецепторы и не суживают сосуды, а напротив, возбуждая β_2 -адренорецепторы сосудов слизистой бронхов, способствуют усилению кровотока и отека. Мокрота становится вязкой, что приводит к ухудшению дренажа бронхиального дерева и ухудшению состояния больных, возникновению так называемого симптома "запирания" бронхов. Комбинированное использование селективных β_2 -адреномиметиков с неселективными (например, эпинефрин и эфедрина гидрохлорид) позволяет предотвратить развитие подобного симптома.

Способность вызывать симптом "запирания" бронхов в сочетании с бесконтрольным приемом больными этих препаратов может способствовать развитию астматического статуса. Во избежание этого необходимо соблюдать следующие рекомендации: не использовать адреномиметики в тех случаях, когда после их 1-2-кратного применения приступ бронхоспазма не купировался или же после повторного введения наблюдается уменьшение бронхоспазмолитического действия.

β_2 -адреномиметики взаимодействуют с соответствующими адренорецепторами (β_2 -) матки и расслабляют ее мускулатуру. Утеролитическое (токолитическое) действие этих средств нашло клиническое применение и используется для снижения тонуса матки при угрозе преждевременных родов, с целью ослабления маточных сокращений при оперативных вмешательствах. Специально для акушерско-гинекологической практики фенотерол выпускается под фирменным названием Partusisten в таблетках по 0,005 г и концентрате для инфузий, содержащем по 0,00005 г в 1 мл. В то же время необходимо помнить, что столь выраженное влияние на матку делает невозможным использование β_2 -адреномиметиков для профилактики и купирования бронхоспазма в предродовый период.

Фенотерол (международное название – fenoterol)

Фирменные названия: Berotec, Berotec 100, Fenoterol, Partusisten, Partusisten Intrapartal.

Форма выпуска: дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий в 1 дозе 0,0001 г или 0,0002 г активного вещества; порошок для ингаляций в капсулах по 0,0002 г.

Фармакологические свойства. Бронхоспазмолитическое действие препарата достаточно выражено. Предупреждает, а также быстро и эффективно купирует бронхоспазмы различного генеза, в том числе связанные с физической нагрузкой. Увеличивает частоту и объем дыхания, улучшает функцию мерцательного эпителия бронхов. В случае применения в качестве бронхолитика в виде ингаляций в терапевтических дозах, как правило, не влияет на сердечно-

сосудистую систему и внутренние органы. Действие препарата наступает через 5 мин после ингаляции, достигает максимума через 30-40 мин и продолжается до 6-8 ч.

Показания к применению. Бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания бронхов, бронхоспазм при физической нагрузке, силикозе, бронхоэктатической болезни, туберкулезе, в качестве бронхолитика перед ингаляцией антибиотиков, муколитических средств, глюкокортикоидов, проведение бронходилатационных тестов при исследовании функции внешнего дыхания; угроза преждевременных родов, неотложные акушерские состояния.

Применение. Для купирования острого приступа удушья взрослым и детям старше 6 лет назначают в разовой дозе 0,0002 г. Если одна ингаляция не снимает приступа удушья, то через 5 мин ее можно повторить. Следующее применение препарата возможно не раньше чем через 3 ч. Для профилактики приступов удушья назначают по 0,0002 г: взрослым — 3 раза в сутки, детям старше 6 лет — 2 раза в сутки. Детям в возрасте 4-6 лет назначают по 0,0001 г 4 раза в сутки. Кратность применения препарата у пациентов всех возрастов не должна превышать 4 раз в сутки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к фенотеролу, для парентерального введения — недостаточность и стеноз митрального клапана, миокардит, тахикардии, мерцание желудочков, гипокалиемия, тиреотоксикоз.

Побочные эффекты. Тремор, головокружение, головная боль, тревожность, тахикардия, стенокардитическая боль, редко (при использовании в высоких дозах) — снижение АД.

Сальбутамол (международное название – salbutamol)

Фирменные названия: Aloprol, Bronchovaleas, Ventodisk, Ventolin, Volmax, Novo-Salmol, Salomol, Salbuvent, Salbupart, Salbutamol.

Форма выпуска: таблетки по 0,002 и 0,004 г; таблетки ретард по 0,004 г (для детей) и 0,008 г (для взрослых); сироп, содержащий 0,002 г активного вещества в 5 мл; дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий в 1 дозе 0,0001 г активного вещества; порошок для ингаляций, содержащий 0,0002 г или 0,0004 г в одном диске; раствор для ингаляционного применения, содержащий 0,00125 г в 1 мл, в ампулах; 0,1 % раствор для инъекций в ампулах.

Фармакологические свойства. Сальбутамол, как фенотерол и гексопреналин, относится к препаратам средней продолжительности действия. Оказывает выраженный бронхолитический эффект и в терапевтических дозах практически не оказывает влияния на β_1 -адренорецепторы сердца. По сравнению с другими препаратами этой группы проявляет менее выраженное положительное хроно- и инотропное действие. Стимулируя β_2 -адренорецепторы коронарных сосудов, вызывает их расширение и улучшает коронарную перфузию. Сальбутамол обладает токолитическим действием: понижает тонус и сократительную деятельность миомерия.

Эффект препарата развивается быстро и длится 3-4 ч. После ингаляции приблизительно 10-20 % действующего вещества достигают мелких бронхов, остальная часть оседает в верхних дыхательных путях. Связывание с белками крови составляет 10 %. Сальбутамол метаболизируется в печени. Выводится

главным образом с мочой в неизмененном виде и в виде неактивного метаболита. Большая часть дозы сальбутамола, введенного ингаляционно или принятого внутрь, элиминируется в течение 72 ч.

Показания к применению. Предупреждение и купирование бронхоспазма (снижая сопротивление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких).

Применение. В качестве бронхолитического средства взрослым и детям старше 12 лет назначают по 0,002-0,004 г 3-4 раза в сутки, при необходимости доза может быть повышена до 0,008 г 4 раза в сутки. Детям в возрасте 6-12 лет назначают по 0,002 г 3-4 раза в сутки; детям 2-6 лет — 0,001-0,002 г 3 раза в сутки. При ингаляционном введении доза зависит от лекарственной формы. Препарат в форме аэрозоля назначают для купирования бронхоспазма или приступа бронхиальной астмы однократно взрослым — по 0,0001-0,0002 г, детям — по 0,0001 г; для профилактики приступа бронхиальной астмы и бронхоспазма взрослым — по 0,0002 г 3-4 раза в сутки, детям — по 0,0001 г 3-4 раза в сутки; для профилактики приступа астмы физического напряжения — перед физической нагрузкой взрослым — 0,0002 г, детям — 0,0001 г. Препарат в форме порошка для ингаляций назначают в той же схеме, при этом доза увеличивается в 2 раза соответственно. Препарат в виде раствора для ингаляционного применения назначают в дозе 0,0025 г 3-4 раза в сутки; при необходимости возможно увеличение дозы до 0,005 г 3-4 раза в сутки.

Противопоказания. Тахикардии, миокардит, пороки, в частности, при аортальном стенозе, декомпенсированном сахарном диабете, гипертиреозе, глаукоме, детский возраст (до 2 лет), беременность, особенно третий триместр.

Побочные эффекты. При значительном повышении терапевтических доз или особой чувствительности к препарату возможны тремор кистей рук, внутренняя дрожь, напряженность. Реже — преходящее расширение периферических сосудов, головная боль, головокружение, умеренная тахикардия, мышечные судороги, тошнота, рвота. В отдельных случаях наблюдаются ангионевротический отек, аллергические реакции в виде кожной сыпи, крапивница, бронхоспазм, гипотензия, коллапс.

3. Глюкокортикоиды в лечении бронхообструктивных заболеваний

Современная концепция заболевания рассматривает бронхиальную астму (БА) как хроническое воспаление дыхательных путей. Это воспаление носит иммунный характер, а все клинические симптомы связаны с данным воспалением и являются вторичными по отношению к нему. Таким образом, противовоспалительная терапия является основой лечения больных БА, т.е. является базисной терапией. В то же время, в Украине базисная терапия больных БА проводится неудовлетворительно. Для сравнения, в Словении, где численность населения в 1,5 раза меньше, чем в Киеве, ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС) назначаются в 62 раза больше, чем во всей Украине. Практика ведения больных с применением только бронхолитической терапии не только ошибочна, но и наносит непоправимый вред больному, поскольку при отсутствии про-

тивовоспалительной терапии у больного с БА развиваются грубые морфологические изменения в бронхах, которые приводят к необратимой обструкции - развитию т.н. хронической астмы с фиксированной обструкцией и резистентностью к терапии.

На сегодняшний день существует, по меньшей мере, 3 группы противовоспалительных препаратов для базисной терапии больных БА. Однако безусловными лидерами, препаратами выбора среди противовоспалительных средств для лечения больных БА, являются глюкокортикостероиды. Именно глюкокортикостероиды действуют на все патогенетические механизмы развития БА, при этом предпочтение отдается именно ингаляционным формам. Существует значительная стероидофобия в Украине, причем она более выражена среди врачей, чем среди больных. Это связано с тем, что системные глюкокортикостероиды имеют множество побочных эффектов и осложнений. ИГКС, благодаря низкой биодоступности, практически не оказывают системных побочных эффектов и действуют местно, на уровне эпителия и подслизистого слоя бронхиального дерева.

ИГКС используются для лечения больных бронхиальной астмой с 1972 года.

Механизм действия:

- торможение синтеза или высвобождения медиаторов воспаления;
- потенцирование эффектов катехоламинов за счет увеличения количества цАМФ;
- Торможение М-холинергической стимуляции за счет снижения количества цГМФ;
- Прямое действие на гладкие мышцы бронхов.

Они уменьшают отек слизистой бронхов, продукцию слизи и улучшают мукоцилиарный транспорт. На сегодняшний день существует уже **3 поколения** данных препаратов. Родоначальником и "золотым стандартом" ИГКС является беклометазон дипропионат. На его основе созданы следующие препараты (ниже приведены те, которые чаще имеются в аптечной сети в Украине):

Бекотид - дозированный аэрозоль для ингаляций на 200 доз. Одна доза содержит 50 мкг действующего вещества;

Бекломет - дозированный аэрозоль для ингаляций на 200 доз. Одна доза содержит 50 мкг действующего вещества;

Беклофорт - дозированный аэрозоль на 200 доз . Одна доза содержит 250 мкг действующего вещества;

Альдецин - дозированный аэрозоль на 200 доз. Одна доза содержит 50 мкг действующего вещества;

Бекломет изихайлер - сухопорошковый ингалятор на 200 доз. Одна доза содержит 200 мкг действующего вещества.

Следует отметить, что беклометазон дипропионат в организме трансформируется в беклометазон монопропионат, который собственно и является активным действующим веществом.

ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ ИГКС синтезировано более 18 лет назад. В аптечной сети Украины имеются следующие препараты из второго поколения:

Ингакорт (флунизолид) - дозированный аэрозоль со спейсером на 120

доз. Одна доза содержит 25 мкг флунизолида;

Будесонид мите (пульмикорт) - дозированный аэрозоль на 200 доз. Одна доза содержит 50 мкг действующего вещества;

Будесонид форте - дозированный аэрозоль на 200 доз. Одна доза содержит 200 мкг действующего вещества.

ТРЕТЬЕ ПОКОЛЕНИЕ ИГКС синтезировано не более 10 лет назад. В Украине третье поколение глюкокортикостероидов представлено препаратом **флексотид (флютиказона пропионат)** - дозированный аэрозоль на 60 или 120 доз, в 1 дозе содержится 25, 50, 125 или 250 мкг действующего вещества.

Все существующие до настоящего времени ИГКС отличаются по степени противовоспалительной активности и по степени их биодоступности. Степень активности препарата находится в прямой зависимости от его липофильности, т.к. для того, чтобы препарат оказал свое действие, он должен связаться с активной частью глюкокортикостероидного рецептора, который находится в цитоплазме клетки, а, следовательно, лекарственный препарат должен преодолеть клеточную мембрану. По степени своей липофильности ИГКС распределяются следующим образом: флютиказона пропионат > беклометазона пропионат > будесонид > флунизолид. Таким образом, наиболее липофильным, а, следовательно, и наиболее активным препаратом является флютиказон пропионат. По активности флексотид превосходит дексаметазон в 18 раз, а будесонид - в 3 раза. Высоколипофильные препараты создают в слизистой бронхиального дерева своего рода "микродепо", что пролонгирует их действие и позволяет использовать препараты 1 -2 раза в день. Учитывая высокую активность препарата, флексотид можно использовать в половинной дозе по сравнению с другими ингаляционными препаратами в ступенчатой терапии больных БА.

Кроме степени активности, важнейшим показателем безопасности препарата является степень его системной биодоступности. Среди всех ИГКС наименьшей биодоступностью обладает флексотид. Таким образом, флютиказона пропионат является не только самым активным на сегодняшний день препаратом, но и самым безопасным среди всех ИГКС.

Нужно помнить, что ИГКС не обладают быстрым бронходилатационным действием и не пригодны для снятия бронхоспазма. Их действие проявляется постепенно, обычно после 5-7 дней от начала лечения и заключается в уменьшении воспалительного процесса в бронхиальном дереве, что и приводит к уменьшению клинических симптомов заболевания.

Все ИГКС имеют **побочные эффекты** местного характера. К местным побочным эффектам относятся: кандидоз полости рта (наблюдается у 15-20% больных), осиплость голоса (наблюдается у 20-30% больных), изредка отмечается кашель и бронхоспазм. Местные нежелательные эффекты легко устранимы. Профилактика заключается в полоскании полости рта и глотки после каждой ингаляции ИГКС или в применении спейсеров.

Дозировка ИГКС зависит от степени тяжести заболевания. В соответствии с современным алгоритмом лечения больных БА, рекомендуется ступенчатый принцип назначения препаратов. Так, лишь на 1-й ступени развития

заболевания (интермиттирующая астма) ИГКС не рекомендованы для лечения. На 2-й ступени (легкая персистирующая астма) требуется ежедневный прием ИГКС в дозе 200-500 мкг, а при необходимости можно дозу увеличить до 800 мкг в сутки. На третьей ступени (среднетяжелая персистирующая астма) доза ИГКС достигает 800-2000 мкг в сутки. На четвертой ступени (тяжелая персистирующая астма), доза ИГКС 800-2000 мкг и выше.

Ступенчатый подход к лечению предусматривает усиление терапии, если контроль не достигнут или неустойчив и уменьшение терапии, если контроль БА устойчив по меньшей мере в течение 3 месяцев. БА находится под контролем, если у больного отсутствуют ночные и дневные симптомы, нет выраженных обострений, нет необходимости или снижена потребность в быстросействующих симптоматических средствах, сохраняется нормальная жизненная активность и отмечаются нормальные (или околонормальные) величины показателей функции дыхания.

Очень важным моментом лечения больных БА является настоятельная рекомендация продлить лечение ИГКС в период ремиссии, т.к. речь идет о хроническом воспалении дыхательных путей, а, следовательно, терапию ИГКС в период ремиссии нужно уменьшить, но ни в коем случае не отменять вовсе.

Следует отметить, что в некоторых случаях ИГКС не дают положительного эффекта даже в больших дозах. В таких случаях больным приходится назначать системные глюкокортикостероиды (ГКС). В алгоритме лечения больных БА системные ГКС рекомендованы лишь на 4-ой ступени лечения. Предпочтение отдается преднизолону и метилпреднизолону, как ГКС, имеющим наибольшее сродство к бронхиальной стенке. Современная тактика лечения системными ГКС следующая:

- 1) начинать лечение с эффективных доз: 30-50 мг преднизолона в сутки;
- 2) желательно, как можно быстрее снизить дозу до поддерживающей или перейти на лечение ИГКС;
- 3) давать ГКС в первой половине дня;
- 4) желательно назначение ГКС на фоне кальцийсберегающих препаратов, стимуляторов системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и др. для уменьшения побочных системных эффектов.

Из побочных эффектов (наиболее общих) следует выделить:

* *со стороны ЦНС*: повышенную возбудимость, бессонницу, эйфорию, иногда развитие маниакально-депрессивного состояния и др;

* *со стороны эндокринной системы и обмена веществ*: угнетение функции гипоталамус-гипофизарно-надпочечниковой системы (с чем связан "синдром отмены глюкокортикоидов" и острая функциональная недостаточность коры надпочечников), гипергликемия, синдром Иценко-Кушинга;

* *со стороны крови*: эозинопения, лимфоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение свертываемости крови, тромбозы;

* *со стороны ЖКТ*: развитие язв желудка (с выраженной склонностью к перфорации), панкреатит, жировая дистрофия печени;

* *со стороны опорно-двигательного аппарата*: остеопороз со спонтанными переломами, миопатия;

* *со стороны сердечно-сосудистой системы*: боли в сердце, одышка, повышение АД;

* *со стороны иммунной системы*: понижение резистентности организма к инфекциям, обострение хронической инфекции.

Следует отметить, что перечисленные побочные эффекты, составляют далеко не полный их перечень, этот список мог бы быть в 2-3 раза длиннее. Все это требует взвешенного подхода к назначению препаратов данной группы.

Ингаляционное (местное) введение глюкокортикостероидов занимает сегодня ведущее место в лечении бронхиальной астмы, вытесняя там, где это возможно, применение кортикостероидов внутрь. При ингаляционном введении глюкокортикостероидов в системный кровоток всасывается не более 5% активного вещества, что делает терапию более безопасной.

Одним из частых осложнений ингаляционного введения глюкокортикостероидов является кандидоз полости рта. Полоскание полости рта после каждой ингаляции, прием пищи позволяет предупредить развитие этого побочного эффекта.

Преднизолон (международное название — prednisolone; активное вещество — преднизолон)

Фирменные названия: Apo-Prednisone, Prednisolon acetate, Decortin H, Novo-Prednisolone, Predlon, Prednihexal, Prednisolon, Prednisolon hemisuccinat, Prednisolon Rivopharm, Prednisolon Hafslund Nycomed.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г, 0,02 и 0,05 г; 3 % раствор для инъекций в ампулах; 1%, 2,5% и 5% суспензия для инъекций; активное вещество — преднизолон ацетат: 2,5 % раствор для инъекций; активное вещество преднизолон геми-сукцинат: 0,5 % раствор для инъекций; сухое вещество для инъекций в ампулах по 0,01 г, 0,025 г, 0,05 г, 0,25 и 1,0 г.

Фармакологические свойства. Синтетический дегидрированный аналог гидрокортизона. По фармакологической активности примерно в 4 раза активнее гидрокортизона. Тормозит секрецию АКТГ гипофизом, действует на белковый и углеводный обмен, в меньшей степени — на водный и солевой. Усиливает катаболизм белков. Способствует накоплению гликогена в печени, увеличивает экскрецию азота и калия с мочой, усиливает реабсорбцию натрия и воды, усиливает выведение калия, приводит к развитию эозино- и лимфопении, нейтрофилии.

При приеме внутрь препарат быстро и почти полностью абсорбируется. Биодоступность составляет 100 %. Максимальная концентрация преднизолон в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема. Метаболиты преднизолон выводятся из организма преимущественно с мочой.

Показания к применению. Бронхиальная астма и астматический статус, коллагенозы, ожоговая болезнь, острый лимфо- и миелобластный лейкоз, нейродермит, экзема, шок различного генеза и др.

Применение. Дозу препарата устанавливают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания. Обычно начальная доза для взрослых — 0,015-0,1 г в сутки, поддерживающая — 0,005-0,015 г в сутки. Для детей начальная доза —

0,001-0,002 г/кг в сутки, поддерживающая — 0,0003-0,0006 г/кг в сутки. Суточная доза препарата должна снижаться постепенно во избежание синдрома отмены глюкокортикоидов и острой надпочечниковой недостаточности.

Противопоказания. Пептическая язва желудка и/или 12-перстной кишки, остеопороз, болезнь Иценко-Кушинга, склонность к тромбоэмболии, почечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертензия, системные микозы, вирусные инфекции, активная форма туберкулеза, глаукома, продуктивная симптоматика при психических заболеваниях, период вакцинации. Для кратковременного применения преднизолона по витальным показаниям (лечение острых состояний) противопоказаний нет.

Побочные эффекты. Возможно развитие атрофии надпочечников, гипергликемии, вплоть до развития сахарного диабета и др. (см. выше).

Триамцинолон (международное название — triamcinolon)

Фирменные названия: Azmacort, Berlicort, Kenacort, Kenalog, Kenalog 40, Kenalog Orabase, Polcartalon, Triacort, Triam-Denk, Triamcinolon, Triamcinolone acetone, Tricort, Ftorocort, Cinacort.

Форма выпуска: активное вещество — триамцинолон: таблетки по 0,004 г; активное вещество — триамцинолона ацетонид: суспензия для инъекций, содержащая 0,01 или 0,04 г активного вещества в 1 мл; раствор для инъекций, содержащий 0,01 или 0,04 г активного вещества в 1 мл; дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий 0,0001 г активного вещества в 1 дозе.

Фармакологические свойства. Применение препарата в терапевтических дозах в большинстве случаев не приводит к задержке натрия в организме и развитию отеков, практически не повышает АД, не увеличивает выведение ионов калия. Обычно используют при тяжелых формах бронхиальной астмы. Инъекционные формы препарата при бронхообструктивных состояниях не используют.

Показания к применению. Тяжелые формы бронхиальной астмы.

Применение. Внутрь взрослым назначают в дозе 0,004-0,02 г в сутки в 2-3 приема. После улучшения состояния суточную дозу постепенно снижают на 0,001-0,002 г каждые 2-3 дня до минимальной поддерживающей дозы — 0,001 г и полной отмены препарата. При ингаляционном способе введения в диапазоне рекомендуемых доз препарат практически не всасывается в кровь. Взрослым и детям старше 12 лет в начале лечения назначают 2 ингаляционные дозы (0,0002 г) 3-4 раза в день. При тяжелом течении бронхиальной астмы лечение можно начинать с 12-16 ингаляционных доз препарата в сутки (в последующем дозу уменьшают). Максимальная суточная доза для взрослых составляет 0,0016 г (16 ингаляционных доз). Детям в возрасте 6-12 лет в начале лечения обычно назначают по 1-2 ингаляционные дозы (0,0001-0,0002 г) 3-4 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 0,0012 г (12 ингаляционных доз). Увеличение суточной дозы выше рекомендуемой (0,0016 г — для взрослых и 0,0012 г — для детей) не ведет к дальнейшему повышению терапевтического эффекта, а способствует развитию системных побочных эффектов, свойственных глюкокортикоидам.

Противопоказания. Детский возраст (до 6 лет) — из-за недостатка клинических данных.

Побочные эффекты. Системные побочные эффекты, характерные для глюкокортикоидов (см. выше).

Беклометазон (международное название — beclometasone)

Фирменные названия: Aldecin, Beclason, Beclocort, Beclomet, Becodisk, Beconaze, Becotide, Bronchoturbinal, Gnadion.

Форма выпуска: дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий 0,00005 г; 0,0001 или 0,00025 г активного вещества в 1 дозе; порошок для ингаляций в дисках, содержащих 0,0001 или 0,0002 г активного вещества в 1 дозе.

Фармакологические свойства. Беклометазон является глюкокортикоидом местного действия, используется в качестве базисной терапии бронхиальной астмы, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Под действием беклометазона снижается количество тучных клеток в слизистой оболочке бронхов, уменьшается отек эпителия, секреция слизи бронхиальными железами, гиперреактивность бронхов, краевое скопление нейтрофилов, воспалительный экссудат и продукция лимфокинов, тормозится миграция макрофагов, снижается интенсивность процессов инфильтрации и грануляции, что в конечном счете улучшает показатели функции внешнего дыхания. Практически не обладает минералокортикоидной активностью.

Беклометазон не предназначен для купирования острых астматических приступов. Абсорбция низкая, при ингаляционном способе введения в рекомендуемых дозах не обладает существенной системной активностью. 10-20 % дозы поступает в легкие, где происходит гидролиз беклометазона дипропионата в его активный метаболит — беклометазона монопропианат. Большая часть попавшего в пищеварительный тракт беклометазона, инактивируется при первом прохождении через печень. Связь с белками плазмы — 87 %. Основная часть (35-76 %) выводится в течение 96 ч с калом, преимущественно в виде полярных метаболитов. 10-15 % - с мочой.

Показания к применению. Базисная терапия бронхиальной астмы, сезонный и круглогодичный аллергический ринит, рецидивирующий полипоз носа, неинфекционные воспалительные процессы в полости рта.

Применение. Средняя суточная доза для взрослых составляет 0,0004 г в 2-4 приема. При необходимости доза может быть увеличена до 0,0006-0,001 г в сутки. При этом средняя поддерживающая доза составляет 0,0005 г 2 раза в сутки или 0,00025 г 4 раза в сутки. В более тяжелых случаях доза может быть увеличена до 0,0015 г и даже 0,002 г в сутки в 3-4 приема. Поддерживающая доза для детей 0,0001 г 2-4 раза в сутки. Беклометазон вводится путем ингаляции при помощи ингалятора "Дискхайлер Бекотид".

Переводить больных, постоянно принимающих глюкокортикоиды внутрь, на ингаляционные формы можно только при стабильном состоянии. В этом случае через неделю начинают постепенное снижение дозы пероральных глюкокортикоидов на 0,001 г в неделю (в пересчете на преднизолон). Препараты,

содержащие в одной дозе 0,00025 г, не предназначены для использования в педиатрии.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Дисфония, раздражение в горле, кашель, чиханье, парадоксальный бронхоспазм, эозинофильная пневмония, аллергические реакции, кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей. При длительном применении в дозах более 1,5 мг/сут возможны побочные эффекты, характерные для глюкокортикоидов.

4. Ингибиторы фосфодиэстеразы

Метилксантины обладают бронходилатирующими свойствами, давно и широко используются при лечении БОС. Интерес к ним в последнее время настолько возрос, что стали говорить о «ренессансе теофиллина». Это связано в первую очередь с развитием теории рецепторов и созданием пероральных пролонгированных препаратов. До настоящего времени всё ещё не ясны детали механизма действия теофиллина. Долгое время считалось, что его единственным эффектом является подавление активности фосфодиэстеразы - фермента, катализирующего превращение цАМФ в физиологически неактивный 5-аденозинмонофосфат. Позднее было определено, что блокада фосфодиэстеразы, приводящая к существенному росту цАМФ, наблюдается лишь при токсической концентрации теофиллина в плазме крови (в пределах 100 мкг/мл). Более аргументированной на данный момент представляется гипотеза, объясняющая механизм действия теофиллина блокадой аденозиновых рецепторов. Теофиллин - структурный аналог аденозина. Аденозин является неспецифическим агонистом пуриновых рецепторов (A1 и A2). При преобладании возбуждения

A1-рецепторов, либо уменьшения числа Ад-подкласса развивается бронхokon-стрикция и бронхоспазм. Было показано, что у больных БА исходно снижено число A3-пуриновых рецепторов. Теофиллин приводит к увеличению числа A3-и уменьшению активности A1-пуриновых рецепторов, что и обуславливает его бронходилатирующий эффект.

Кроме того, теофиллин стабилизирует мембраны тучных клеток, тормозит высвобождение медиаторов анафилактической реакции, увеличивает мукоцилиарный клиренс. Обладает слабым диуретическим эффектом (за счет увеличения почечного кровотока и снижения канальцевой реабсорбции), увеличивает коронарный кровоток, увеличивает силу сердечных сокращений и ЧСС (реакция на понижение ОПСС, прямая стимуляция миокарда), снижает давление в малом круге кровообращения (за счет расслабления артериол и венул), возбуждения дыхательного центра, усиливает функцию дыхательных мышц, расширяет внепеченочные желчные протоки.

Значительное преимущество пролонгированных препаратов теофиллина состоит в том, что терапевтическая концентрация его в крови поддерживается на постоянном уровне до 12 часов, в некоторых случаях - до 24 часа, избегаются его вредные воздействия на ЖКТ.

Доза: 1-3 дни лечения - 300-400 мг/с; при отсутствии ПЭ-4-6 дни - 600 мг/с; 7-9 дни - 800 мг/с.

2 раза в сутки принимают: теопек, тео-дур, теотард, ретафиллин, дуру-филлин, теоград, теобиолонг, теобид, сло-бид.

1 раз в сутки: теодур-24, эуфилонг, унифил, дилатран.

ПЭ: ощущение сердцебиения, тахиаритмия, тахикардия, тремор, головная боль, бессоница, тошнота, рвота и др.

5. Другие лекарственные средства, используемые для профилактики бронхообструктивного синдрома

Кромоны.

Что касается других противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения больных БА, то они, в отличие от ГКС, оказывают влияние лишь на отдельные звенья воспаления при БА и поэтому значительно уступают им по эффективности.

Так, в частности, для лечения легкого течения БА рекомендованы кромоны, которые оказывают следующие действия:

- 1) стабилизируют мембраны некоторых клеток, участвующих в воспалении, и тем самым, уменьшают выделение ими медиаторов воспаления;
- 2) снижают активность холинергических рецепторов, а, следовательно, снижают гиперреактивность бронхов;
- 3) уменьшают проницаемость сосудов слизистой оболочки бронхов;
- 4) тормозят поступление кальция в клетку.

К этой группе относится **кромогликат натрия**. Препарат выпускают в 2-х формах: в виде порошка в капсулах для ингаляций по 20 мг, который вдыхают с помощью спинхалера (**Интал**) и в виде дозированного аэрозоля для ингаляций (**Кромолин**), содержащий в 1 дозе 5 мг кромогликага натрия. Более эффективным (его эффективность в 10 раз выше, чем у Интала) является препарат **Недокромил натрия (Тайлед)**. Препарат выпускается в виде дозированного ингалятора для аэрозолей, в 1 дозе содержится 2 мг активного вещества.

Эти препараты занимают достаточно узкую нишу в схеме лечения больных БА, т.к. эффективны лишь при легком течении астмы, к тому же даже при легком течении они эффективны лишь в 50% случаев. Их назначают по 1 к. 4 раза в день или по 2 ингаляции 4 раза в день, поддерживающая доза - 1 к. или 1 инг. 2-3 раза в день. Следует отметить, что эффект наступает медленно, на 4-6 неделе от начала лечения. Большой эффект наблюдается у молодых, чем у пожилых больных. В качестве альтернативы ИГКС кромолины рекомендованы лишь на 2-й ступени лечения. Кроме того, кромоны могут быть рекомендованы для профилактики приступов перед контактом с аллергенами или физической нагрузкой.

Побочные явления для данной группы препаратов следующие: раздражение дыхательных путей, кашель, изредка бронхоспазм, при приеме Тайледа возможна тошнота, боль в животе, головная боль. Профилактика этих побочных явлений: прием небольшого количества воды после ингаляции или применение перед использованием кромолинов ингаляции бронхолитиков. В последнем случае рекомендован прием комбинированных препаратов, содер-

жащих в себе как кромогликат натрия, так и бронхолитик. Это препараты: Дитек (в 1 дозе содержится 1 мг кромогликата натрия и 50 мг фенотерола) и Интал-плюс (в 1 дозе содержится 1 мг кромогликата натрия и 100 мкг салбутамола). Однако с учетом того, что в эти препараты входят β_2 -агонисты короткого действия, длительное их использование в качестве базисных препаратов нежелательно.

6. Комбинированные препараты, используемые для профилактики и купирования бронхообструктивного синдрома

Создание комбинированных препаратов, содержащих М-холиноблокаторы и β_2 -адреномиметики, обусловлено наличием у них функционального синергизма, что позволяет использовать их в меньших дозах с большей эффективностью.

Беродуал (Berodual) — дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий ипратропий бромид (0,00005 г в 1 дозе) и фенотерола гидробромид (0,00002 г в 1 дозе); раствор для ингаляций (0,0005 г и 0,00025 г соответственно).

Используют для купирования и профилактики приступов удушья при различных бронхолегочных заболеваниях. Назначают взрослым и детям старше 3 лет — обычно 1-2 дозы аэрозоля 3 раза в день. При угрозе дыхательной недостаточности — 2 дозы, в случае необходимости через 5 мин — еще 2 дозы, последующую ингаляцию проводить не раньше чем через 2 ч. Раствор для ингаляций: обычная доза — 0,01-0,4 мл раствора (2-8 капель) 3-6 раз в день с интервалами не менее 2 ч. При использовании электрораспылителя: 4 капли в распылитель с 3 мл изотонического раствора натрия хлорида, вдыхать 5-7 мин до полного использования раствора; при использовании ручного распылителя — 20-30 вдохов неразбавленного раствора.

Дитек (Ditec) — дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий фенотерола гидробромид (0,00005 г в 1 дозе) и динатрия кромогликата (0,001 г в 1 дозе).

Эффективно устраняет и предупреждает бронхоспазм различной этиологии. Обычно для систематического применения взрослым и детям старше 6 лет назначают 4 раза в день с равными промежутками по 2 дозы аэрозоля. В случае необходимости при бронхоспазме — дополнительная ингаляция 1-2 доз аэрозоля; при отсутствии эффекта — через 5 мин ингаляция еще 2 доз аэрозоля. Последующие ингаляции проводить не раньше чем через 2 ч. Для профилактики перед физической нагрузкой (при астме напряжения) или перед контактом с веществами, вызывающими бронхоспазм, — ингаляцию 2 доз аэрозоля. Детям 4-6 лет — 4 раза в день с равными промежутками по 1 дозе аэрозоля.

При применении препарата возможны тремор, сердцебиение, беспокойство. В первые 3 мес. беременности и перед родами препарат назначают только по жизненным показаниям. Нельзя применять совместно с другими бронхолитиками, обладающими сходными механизмами действия.

Интал Плюс (Intal Plus) — дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий кромогликат натрия (0,001 г в 1 дозе) и сальбутамола сульфат (0,0001205 г в 1 дозе).

После ингаляции аэрозоля около 10 % от введенной в организм дозы абсорбируется из дыхательных путей в системный кровоток. Остальная часть препарата выводится из легких с выдыхаемым воздухом или оседает на стенках ротоглотки, затем проглатывается и выводится из организма через ЖКТ (около 1 % введенной дозы). Интал Плюс не является средством для купирования приступов бронхоспазма. Препарат используют для поддерживающей терапии. Назначают по 2 ингаляции 4 раза в сутки. В более тяжелых случаях или при интенсивном контакте с аллергеном возможно увеличение дозы до 6-8 ингаляций в сутки. С осторожностью назначают препарат при беременности и лактации. Не следует комбинировать с неселективными β -адреноблокаторами.

Солутан (Solutan) — комбинированный препарат (содержит 8 компонентов, в том числе эфедрина гидрохлорид — 0,0175 г в 1 мл препарата). Входящие в его состав вещества растительного, органического и неорганического происхождения оказывают отхаркивающее и бронхолитическое действие. Препарат можно применять внутрь и ингаляционно (в виде аэрозоля). Взрослым назначают по 10-30 капель 2-3 раза в день после еды; детям 1-6 лет — по 5 капель 2-3 раза в день; 6-15 лет — по 5-10 капель 2-3 раза в день. При приеме препарата возможны: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея; при передозировке — атаксия, головная боль, бессонница, беспокойство, мышечная слабость, дрожь, потливость, боль в области сердца, тахикардия, вентрикулярная аритмия, повышение АД, дерматит.

Трисолвин (Trisolvin) — сироп содержащий в 5 мл 0,015 г амброксола, 0,03 г гуафенезина, 0,05 г теофиллина.

Препарат оказывает муколитическое, отхаркивающее и бронхолитическое действие. Амброксол, входящий в состав препарата, оказывает секретомоторное и секретолитическое действие на железы слизистой оболочки бронхов: увеличивает образование в них слизистого секрета, активизирует гидролитические ферменты, что приводит к снижению вязкости мокроты, а также усиливает движение ресничек мерцательного эпителия бронхов. Гуафенезин является муколитиком, способствующим разжижению мокроты и облегчению ее отхождения. Препарат предпочтительно использовать в случаях, если заболевание сопровождается образованием вязкой, трудноотделяемой мокроты.

Взрослым обычно назначают по 15-30 мл (1-2 столовые ложки) сиропа три раза в сутки; детям в возрасте от 1 года до 3 лет — по 2,5 мл (1/2 чайной ложки) сиропа 3-4 раза в сутки. Прием препарата может сопровождаться болью в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, кожными аллергическими реакциями. Препарат не назначают детям в возрасте до 1 года. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также в периоды беременности и лактации.

7. Муколитические и отхаркивающие лекарственные средства

Нарушение внешнего дыхания при бронхообструктивном синдроме довольно часто усугубляется нарушением клиренса мокроты. Изменение качества мокроты, а именно уменьшение ее вязкости, наряду с улучшением (облегчением) ее выведения во многом определяет течение и исход бронхообструкции. Действие отхаркивающих лекарственных средств направлено как на разжижение вязкого бронхиального секрета, так и на усиление моторики бронхов и повышение активности мерцательного эпителия слизистой бронхов. Муколитические средства, разрушая слизеобразующие компоненты мокроты, изменяют ее физико-химические свойства. Муколитические и отхаркивающие средства используют в составе комплексного лечения при обструктивном бронхите, бронхоэктатической болезни, бронхиальной астме, а также при патологии бронхо-легочной системы, которая не обязательно сопровождается бронхообструкцией, — пневмонии, туберкулезе легких.

Амброксол (международное название — ambroxol)

Фирменные названия: Ambrobene, Ambrohexal, Ambroxol, Ambrosan, Dignobroxol, Lasolvan, Medovent, Mucosolvan-1000, Frenopect, Амброксол-КМП.

Форма выпуска: таблетки или таблетки "шипучие" по 0,03 г; капсулы ретард по 0,075 г; сироп, содержащий 0,015 г активного вещества в 5 мл; раствор для приема внутрь или ингаляций, содержащий 0,0075 г активного вещества в 1 мл; 0,75% раствор для инъекций в ампулах; концентрат для инфузий, содержащий 0,02 г активного вещества в 1 мл, ректальные свечи по 0,015 и 0,03 г.

Фармакологические свойства. По химической структуре амброксол представляет собой метаболит бромгексина. Оказывает как муколитическое, так и отхаркивающее действие. Муколитическое действие препарата связано со стимуляцией серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, что приводит к увеличению содержания слизистого секрета и изменению соотношения серозного и слизистого компонентов мокроты. Наряду с этим происходит активация гидролитических ферментов и усиление высвобождения лизосом из клеток Кларка, что обеспечивает уменьшение вязкости мокроты. Амброксол увеличивает мукоцилиарный транспорт, а также содержание сурфактанта в легких за счет усиления его синтеза и секреции в альвеолярных пневмоцитах и уменьшения его распада. Препарат оказывает слабо выраженное противокашлевое действие.

Амброксол практически полностью всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 1-3 ч. Биодоступность препарата — около 30 %, что связано с эффектом "первого прохождения" через печень. Связывание с белками плазмы — около 85 %. Препарат проникает через плацентарный барьер, а также обнаруживается в грудном молоке. Метаболизируется в печени. Около 90 % выводится почками в виде метаболитов, менее 10 % выделяется в неизменном виде. Период полувыведения составляет около 22 ч. При тяжелых заболеваниях печени клиренс препарата уменьшается на 20-40 %. Период полувыведения — 10-12 ч.

Показания к применению. Острый и хронический бронхит, бронхиальная астма с затрудненным отхождением мокроты, бронхоэктатическая болезнь; в педиатрии — стимуляция синтеза сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных и новорожденных детей.

Применение. Взрослым и детям старше 12 лет в первые 2-3 дня назначают по 0,03 г 3 раза в сутки, затем — по 0,03 г 2 раза или по 0,015 г 3 раза в сутки. Капсулы ретард назначают по 0,075 г в сутки. Раствор для приема внутрь — в течение первых 2-3 дней по 4 мл 3 раза в сутки, затем по 2 мл 3 раза в сутки.

Сироп — первые 2-3 дня по 10 мл 3 раза в сутки, затем по 5 мл 3 раза в сутки. При тяжелом течении заболевания дозу не уменьшают в течение всего курса лечения. При парентеральном применении препарат вводят внутримышечно, внутривенно или подкожно по 0,015 г (2 мл), в тяжелых случаях — 0,03 г (4 мл). Для ингаляций назначают взрослым и детям старше 5 лет в виде раствора по 2-3 мл по 1-2 ингаляции в день.

Противопоказания. I триместр беременности, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, судороги любой этиологии.

Побочные эффекты. Возможны аллергические реакции в виде кожной сыпи. При длительном применении высоких доз — боль в эпигастрии, тошнота, рвота. При внутривенном введении, наряду с указанными симптомами возможно чувство оцепенения, артериальная гипотензия, одышка, повышение температуры тела с ознобом.

Бдомгексин (международное название — bromhexine)

Фирменные названия: Bisolvon, Broxin, Bromhexin, Solvin, Bromhexin 4 Berlin-Chemie, Bromhexin 8 Berlin-Chemie, Bromhexin 10 Berlin-Chemie, Bromhexine-Ratiopharm, Flegamin, Fulpen A.

Форма выпуска: таблетки по 0,004 г, 0,008 г и 0,016 г; драже по 0,004 г, 0,008 и 0,012 г; сироп, содержащий 0,004 г активного вещества в 5 мл; раствор для приема внутрь, содержащий 0,004 г, 0,008 г или 0,01 г активного вещества; 0,2 % раствор для инъекций в ампулах; 0,2 % раствор для ингаляций; микстура, содержащая 0,004 г активного вещества в 5 мл; эликсир, содержащий 0,004 г активного вещества в 5 мл.

Фармакологические свойства. Препарат обладает муколитическим и отхаркивающим действием (см. Амброксол). Препарат способствует проникновению тетрациклинов и сульфаниламидов в слизистую бронхов. Терапевтический эффект бромгексина проявляется обычно через 1-2 суток после начала приема.

Показания к применению. Используют для улучшения отделения вязкой мокроты при хроническом бронхите с бронхообструктивным компонентом, бронхиальной астме и других бронхолегочных заболеваниях (трахеит, пневмокониоз, туберкулез и др.).

Применение. Внутрь взрослым и детям старше 10 лет препарат назначают в виде таблеток, драже, сиропа, раствора для приема внутрь, микстуры, эликсира в дозе 0,008 г 2 раза в сутки. Детям в возрасте до 2 лет назначают по 0,002 г 3 раза в сутки, 2-6 лет — по 0,004 г 3 раза в сутки, 6-10 лет — по 0,006-0,008 г 3

раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена: взрослым — до 0,016 г 4 раза в сутки, детям — до 0,016 г 2 раза в сутки. Парентеральное введение препарата рекомендуется в послеоперационном периоде для предупреждения скопления густой мокроты в бронхах. Вводят по 0,002 г подкожно, внутримышечно или внутривенно 2-3 раза в день медленно в течение 2-3 мин. Внутривенное введение осуществляют вместе с изотоническим раствором глюкозы (или натрия хлорида).

Противопоказания. I триместр беременности и период лактации, детский возраст (до 3 лет).

Побочные эффекты. При длительном применении препарата могут наблюдаться тошнота, рвота, диспептические явления, обострение пептической язвы желудка и 12-перстной кишки, ангионевротический отек (редко).

Ацетилцистеин (международное название — acetylcystein)

Фирменные названия: Acetylcystein, Acetylcystein Berlin-Chemie, ACC100, ACC 200, ACC long, Mucobene, Mucomyst, Fluimucil.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г; таблетки "шипучие" по 0,1 г; 0,2 г; 0,3 г и 0,6 г; капсулы по 0,2 и 0,4 г; гранулят для приема внутрь в пакетиках по 0,1 и 0,2 г; сухое вещество для приема внутрь в пакетиках по 0,1 и 0,2 г; раствор для ингаляций, содержащий 0,2 г активного вещества в 1 мл.

Фармакологические свойства. Препарат обладает муколитическим действием, которое обусловлено способностью сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. Это приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи. Ацетилцистеин обладает также антиоксидантным и пневмопротекторным свойствами, что обусловлено способностью сульфгидрильных групп связывать свободные радикалы.

Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты.

После приема внутрь ацетилцистеин быстро и почти полностью абсорбируется в пищеварительном тракте. В печени метаболизируется до цистеина (фармакологически активный метаболит) и диацетилцистеина, цистина и далее — до смешанных дисульфидов. Биодоступность ацетилцистеина. После приема внутрь — около 10 %. Максимальная концентрация после приема внутрь достигается через 1-3 ч. Ацетилцистеин может проникать через плацентарный барьер и накапливаться в амниотической жидкости.

Показания к применению. Используется при всех бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся образованием вязкой и слизисто-гнойной мокроты.

Применение. Доза для взрослых составляет 0,2 г 2-3 раза в сутки; для детей 6-14 лет — 0,2 г 2 раза в сутки. Детям 2-6 лет препарат назначают в виде гранулята по 0,2 г 2 раза в сутки, младше 2 лет — по 0,1 г 2 раза в сутки.

Противопоказания. Пептическая язва желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения, кровохарканье, легочные кровотечения, беременность.

Побочные эффекты. Редко наблюдаются тошнота, рвота, чувство переполнения желудка, носовые кровотечения, крапивница, шум в ушах.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. *Терапевтический эффект при применении препаратов (или производных) кромоглициевой кислоты наступает через:*

- а) несколько дней;
- б) 1 неделю;
- в) 1-2 недели;
- г) 2-4 недели;
- д) 2 мес.

2. *Противовоспалительная (базисная) терапия бронхиальной астмы предусматривает применение:*

- а) глюкокортикоидов;
- б) антигистаминных препаратов;
- в) антибактериальных средств;
- г) β_2 -адреномиметиков
- д) пролонгированных теофиллинов.

3. *Из перечисленных ниже препаратов выберите селективные β_2 -адреномиметики:*

- а) атровент;
- б) сальбутамол;
- в) будесонид;
- г) интал;
- д) изопреналин.

4. *Назовите препарат выбора из группы глюкокортикоидов для терапии бронхиальной астмы средней степени тяжести:*

- а) дексаметазон;
- б) преднизолон;
- в) метилпреднизолон;
- г) беклометазон;
- д) любой из перечисленных выше.

5. *Больная С. 59 лет страдает атопической бронхиальной астмой, сопровождающейся обильной бронхореей. ЧСС— 60 в минуту. АД 140/90 мм рт. ст. Какой бронхолитический препарат необходимо назначить в комплексной терапии этой больной:*

- а) атровент;
- б) эуфиллин;
- в) беклометазон;
- г) интал;
- д) дитэк?

II. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В клинической практике используются не только ЛС, изменяющие нарушенную (-ые) функцию (-ии) органов и систем, т.е. фармакотерапевтические ЛС, но и ЛС, оказывающие воздействие на другие живые организмы и атипичные клетки. Необходимо подчеркнуть, что в медицинской практике для подавления жизнедеятельности других организмов (с лечебной и профилактической целью) используют:

* *дезинфицирующие средства* — для уничтожения микроорганизмов во внешней среде (для обработки инструментария, помещений и др.);

* *антисептические средства* — для уничтожения микроорганизмов на поверхности кожи и слизистых человека;

* *химиотерапевтические средства (ХТС)* — ЛС резорбтивного действия (т.е. оказывающие влияние после поступления в системный кровоток) для избирательного (селективного, направленного) воздействия на инфекции (инвазии).

Совокупность возбудителей, чувствительных к препарату, характеризует спектр его действия, который может быть узким (химиотерапевтические ЛС, действующие на однородных возбудителей — грамположительные или грамотрицательные кокки или палочки, а также противоглистные, противопротозойные, противогрибковые и т.п.), средней широты (ХТС, действующие на грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки) и широким (химиотерапевтические ЛС, действующие на грамположительные, грамотрицательные кокки и палочки, а также риккетсии, хламидии, простейшие). По типу противомикробного действия выделяют средства, вызывающие гибель возбудителя (бактерицидные, фунгицидные и т.д.), а также тормозящие рост и размножение возбудителя (бактериостатические, фунгистатические и т.д.). Химиотерапевтические ЛС обладают этиотропным, специфическим действием на микроорганизмы и гельминты, паразитирующие в организме человека.

Выделяют следующие молекулярные механизмы действия ХТС:

1. Нарушение образования микробной стенки на уровне синтеза муреина, миколовых кислот или полимеризации аминокислот, а также образования поперечных полипептидных мостиков. Чаще всего это ХТС бактерицидного действия, так как оказывают влияние на растущие и размножающиеся микроорганизмы.

2. Встраивание ХТС в цитоплазматическую мембрану микроорганизма и за счет этого нарушение ее проницаемости. ХТС этого типа могут действовать на размножающиеся и покоящиеся микроорганизмы, вызывая их гибель.

3. Нарушение синтеза нуклеиновых кислот за счет угнетения ферментов, принимающих участие в этом процессе; синтеза азотистых оснований и нуклеотидов, необходимых для образования нуклеиновых кислот, а также прямого химического взаимодействия с нуклеиновыми кислотами. ХТС, нарушающие синтез нуклеиновых кислот, оказывают бактерицидное или бактериостатиче-

ское действие, в зависимости от обратимости возникающих повреждений в микробной клетке.

4. Нарушение рибосомального синтеза белков за счет взаимодействия ХТС с различными участками рибосом и блокирования их функциональных свойств. В зависимости от прочности связи с рибосомами характер действия бактерицидный или бактериостатический.

5. Нарушение энергетического обмена микроорганизма за счет угнетения тиоловых и металлосодержащих ферментов, а также окислительного фосфорилирования и использования глюкозы. За счет этого механизма обеспечивается гибель микроорганизмов.

Проведению противомикробной терапии должна предшествовать скрупулезная работа врача, позволяющая назначить ЛС с максимальной пользой (эффективность/безопасность) для больного. Алгоритм действий врача перед проведением антимикробной терапии, на наш взгляд, лучше представить в виде многоуровневого списка (рис. 16.1).



Рис. 16.1. Алгоритм действий для выбора оптимального антибактериального препарата

Нерациональное применение антибактериальных ЛС (несоблюдение указанных выше условий) приводит к появлению и селекции новых резистентных штаммов бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний.

Выбор, дозу, режим введения, длительность лечения и т.д. определяют следующие факторы: возбудитель, состояние макроорганизма, особенности заболевания, лекарственный препарат.

Возбудитель:

- * эпидемиологические данные об удельном весе различных микробов в этиологической структуре конкретного заболевания;
- * сведения о чувствительности возбудителей к ХТС.

Состояние макроорганизма определяют:

Возраст:

- * ограничения по применению отдельных противомикробных средств у детей и пожилых;
- * различия в дозировании антибиотиков у детей и взрослых;
- * специальные лекарственные формы для детей;
- * отличие в этиологической структуре одного и того же заболевания у больных разных возрастных групп.

Масса и площадь поверхности тела:

- * дозы антибиотиков определены на 1 кг массы тела, 1 м² поверхности тела или рассчитаны на 70 кг массы тела. Если пациент весит более 90 кг, то дозу рассчитывают по формуле:

$$D = \frac{D_{cp}}{70} M,$$

где D_{cp} — доза на 70 кг;

M — масса тела пациента.

Период беременности и лактации. Выделяют 4 категории ХТС для лечения беременных:

- A — отсутствие риска (таких ХТС нет);
- B — токсические эффекты у животных и у человека отсутствуют;
- C — токсические эффекты проявляются у животных и у людей, но польза от применения превышает опасность побочного действия;
- D — доказана опасность для людей, но польза от назначения превышает риск возникновения побочных эффектов.

Для беременных предпочтительны препараты категории B.

Иммунодефициты и нейтропения. Нейтропения — это состояние, когда содержание нейтрофилов в 1 мм крови — менее 500. Нейтропения наблюдается у:

- * онкологических больных, получавших или получающих цитотоксические (противоопухолевые) препараты;
- * реципиентов после пересадки донорских органов, получающих иммуносупрессивную терапию;
- * больных на фоне длительной иммуносупрессивной терапии (включая глюкокортикостероиды), проводимой по различным показаниям.

Тяжелые дефекты иммунитета — это нарушения функции Т-лимфоцитов (на фоне ВИЧ-инфекции) и изолированная гипо-γ-альбуминемия (дефицит В-

лимфоцитов). В этих случаях успешной может быть направленная ХТ. Успех эмпирической ХТ сомнителен.

Сопутствующие заболевания. Сопутствующие заболевания оказывают влияние на выбор ХТС, например, сахарный диабет, хронический лимфолейкоз и др., предрасполагают к развитию инфекций и их затяжному течению. Также на выбор препарата и его режим дозирования могут оказывать влияние заболевания почек, печени, наличие сердечной недостаточности.

Тяжесть заболевания. При тяжелом течении заболевания антимикробная терапия является составной частью интенсивной терапии, т.е. лечебных мероприятий, направленных на восстановление ОЦК, водно-электролитного баланса, вентиляции, мочеотделения, борьбу с ДВС-синдромом, инфекционно-токсическим шоком и т.д. Назначение противомикробной терапии при тяжелом состоянии (при подозрении на бактериальную инфекцию) осуществляется:

- * неотложно;
- * предпочтение отдается ХТС широкого спектра действия или комбинациям препаратов;
- * во избежание инфекционно-токсического шока используются бактерицидные ХТС;
- * до стабилизации состояния больного ХТС вводят парентерально (чаще внутривенно);
- * дозы препаратов обычно превышают средние терапевтические.

Особенности течения заболевания

Антимикробная терапия хронических инфекционных заболеваний имеет свои особенности. Играет большую роль самостоятельный прием больными ХТС неадекватно дозе и продолжительности приема, что приводит к появлению селекции полирезистентных штаммов микробов. Частые госпитализации предрасполагают к замене первоначального возбудителя госпитальными микроорганизмами. Отсюда следует необходимость чередования антибактериальных средств, увеличения длительности лечения и т.д.

Условия возникновения инфекционного заболевания. Инфекции (внебольничная, внутрибольничная) позволяют оценить этиологическую структуру заболевания и резистентность возбудителя к антибактериальным средствам.

Локализация заболевания. Влияет на выбор ХТС и длительность антимикробной терапии (необходимо назначать препараты, способные проникать в очаг воспаления, а продолжительность терапии определять с учетом нозологической единицы).

Клинические проявления. Могут быть "ключом" к этиологической расшифровке заболевания (например, вязкая "ржавого" цвета мокрота свидетельствует о пневмококковой инфекции, мокрота в виде "малинового желе" — о клебсиелла-пневмонии, сине-зеленого цвета — об инфицировании синегнойной палочкой). Необходимо оценивать все данные объективного, лабораторного и инструментального исследований.

Условия лечения. Лечение может проводиться в амбулаторных условиях или в стационаре. При лечении на дому имеет значение ненадлежащее выполнение врачебных рекомендаций по приему медикамента и продолжительности

лечения. Во всех случаях необходимо учитывать материальное положение больного при назначении ЛС.

Лекарственный препарат¹

Выбор антибактериального средства определяется с учетом его свойств:

- * путь введения (лекарственные формы);
- * эффективность при инфекции определенного вида;
- * кратность применения;
- * способность проникать и накапливаться в очагах инфекции;
- * длительность лечения;
- * изменение активности;
- * особенности выведения;
- * выраженность побочных реакций;
- * сочетаемость с другими медикаментами, с пищей;
- * стоимость лечения;
- * доступность (наличие в продаже);
- * постантибиотическое действие.

В настоящем пособии рассмотрена клиническая фармакология антибиотиков и противомикробных средств разных групп (сульфаниламиды, хинолоны, фторхинолоны, производные нитрофурана, нафтиридина и др.).

Из ХТС антибиотики являются наиболее часто применяемыми ЛС. Антибиотики подразделяются на:

- * *биосинтетические*, т.е. являющиеся продуктами жизнедеятельности организмов-продуцентов (микробов, грибов и т.д.);
- * *полусинтетические*, получаемые путем химической модификации биосинтетических антибиотиков;
- * *синтетические*.

1. Пенициллины

В группу пенициллинов входят природные соединения (биосинтетические), продуцируемые различными видами плесневого гриба *Penicillium* и ряд полусинтетических препаратов. Различают четыре генерации (поколения) пенициллинов:

- * биосинтетические (бензилпенициллин, бициллины);
- * полусинтетические, действующие преимущественно на грамположительные бактерии и некоторые грамотрицательные дикокки (оксациллин, клоксациллин и др.);
- * активные в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин и др.);
- * влияющие, главным образом, на грамотрицательную флору (уреидопенициллины — азлоциллин, мезлоциллин).

Основой молекулы всех пенициллинов ("пенициллиновым ядром") является 6-амино-пенициллановая кислота — гетероциклическое соединение, состоящее из двух колец: тиазолидинового и β -лактамного.

Пенициллины оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы, находящиеся в фазе роста. Антибактериальный эффект связан с их специфической способностью ингибировать синтез пептидогликанов клеточной стенки микроорганизмов. В отношении вирусов (возбудителей гриппа, полиомиелита, оспы и др.), микобактерий туберкулеза, возбудителя амебиоза, риккетсий, грибов, отдельных грамотрицательных микроорганизмов Пенициллины неэффективны.

К пенициллинам, а также к другим β -лактамным антибиотикам, может вырабатываться устойчивость (резистентность) микроорганизмов. Это связано со способностью микроорганизмов продуцировать специфические ферменты — β -лактамазы (пенициллиназы), гидролизующие β -лактамное кольцо пенициллинов, что лишает их антибактериальной активности и приводит к развитию устойчивых штаммов микроорганизмов.

По данным отдела фармаконадзора ГФЦ МЗ Украины, ПД антибиотиков группы пенициллина составляет 27,9 % среди всех случаев ПД основных антимикробных ЛС.

Большее количество зарегистрированных случаев ПД относилось к несерьезным ожидаемым реакциям (79,9 %). ПД антибиотиков группы пенициллина по системным проявлениям разделены в следующем порядке: аллергические реакции — 84,8 %, осложнения со стороны ЖКТ — 6,81 %, со стороны сердечно-сосудистой системы — 2,27 %, реакции в месте введения препарата — 2,27 %.

1.1. Биосинтетические пенициллины

Бензилпенициллин (международное название — benzylpenicillin)

Фирменные названия: Benzylpenicillin, Benzylpenicillin-kalium, Benzylpenicillin-sodium, Penicillin G sodium, Penicillin-Teva, Бензилпенициллин-КМП.

Форма выпуска: активное вещество бензилпенициллина натриевая соль — сухое вещество для инъекций во флаконах по 250000 ЕД, 500000 ЕД, 1000000 ЕД, 5000000 ЕД и 10000000 ЕД; активное вещество — бензилпенициллина новокаиновая соль — сухое вещество для инъекций во флаконах по 1300000 ЕД и 4000000 ЕД; активное вещество — бензилпенициллина калиевая соль — сухое вещество для инъекций во флаконах по 250000 ЕД, 500000 ЕД и 1000000 ЕД.

Фармакологические свойства. Наиболее широко известный антибиотик из группы биосинтетических пенициллинов. Эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов: стафилококков (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу), стрептококков, пневмококков, коринебактерий дифтерии, анаэробных спорообразующих палочек, палочек сибирской язвы; грамотрицательных микроорганизмов: гонококков, менингококков, актиномицетов, а также в отношении спирохет. Низкая активность препарата в отношении бактерий кишечной группы, синегнойной палочки и некоторых других микроорганизмов в определенной степени связана с выработкой ими пенициллиназы.

Показания к применению. Пневмонии, плеврит, острый и подострый септический эндокардит, гнойные инфекции кожи, мягких тканей и слизистых оболочек, перитонит, цистит, сепсис, острый и хронический остеомиелит, дифтерия, скарлатина, различные формы ангины, гнойно-воспалительные заболевания половой системы и ЛОР-органов, менингит, гонорея, бленорея, сифилис, актиномикоз.

Применение. Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от тяжести течения и локализации инфекции, а также чувствительности возбудителя к препарату. Взрослым: при среднетяжелом течении инфекции (при заболеваниях мочеполовой системы, дыхательных путей, инфекции мягких тканей и др.) для внутримышечного введения разовые дозы составляют 250000-500000 ЕД; суточные - 1000000-2000000 ЕД. При тяжелых инфекциях (сепсис, септический эндокардит, менингит и др.) вводят до 10-20 млн ЕД в сутки; при газовой гангрене — до 40-60 млн ЕД (максимальные суточные дозы). Суточные дозы для детей зависят от возраста и составляют: для детей в возрасте до 1 года — 50000-100000 ЕД/кг; старше 1 года — по 50000 ЕД/кг. При тяжелых инфекциях (менингит, сепсис, тяжелые формы острой пневмонии) суточная доза может быть увеличена до 200000-300000 ЕД/кг, а в исключительных случаях (по жизненным показаниям) — до 500000 ЕД/кг. Суточную дозу распределяют на 4-6 введений. Препарат вводится внутримышечно, внутривенно (струйно и капельно).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к пенициллинам, крапивница, сенная лихорадка, бронхиальная астма.

Побочные эффекты. Анафилактический шок, крапивница, сыпь на коже и слизистых оболочках, боли в суставах, эозинофилия, отек Квинке, повышение температуры тела.

1.2. Полусинтетические пенициллины

1.2.1. Аминопенициллины

Амоксициллин(международное название — amoxicillin)

Фирменные названия: Amoxillat, Amoxicillin, Amoxicillin-ratiopharm, Amoxicillin-Teva, Apo-Amoxi, Vactox, Gonoform, Dedoxil, Ospamox, Flemoxin solutab, Niconcil.

Форма выпуска: в форме тригидрата: таблетки по 0,5 г, 0,75 г и 1,0 г; таблетки, покрытые оболочкой по 0,5 г, 0,75 и 1,0 г; таблетки растворимые по 0,125 г, 0,25 и 0,5 г; капсулы по 0,25 и 0,5 г; раствор для приема внутрь, содержащий 0,1 г активного вещества в 1 мл; гранулят и сухое вещество для приготовления суспензии для приема внутрь, содержащей 0,16, 0,125, 0,25 или 0,375 г активного вещества в 5 мл; в форме натриевой соли: сухое вещество для инъекций во флаконах по 1,0 г.

Фармакологические свойства. Препарат действует бактерицидно. Спектр действия препарата широкий, он активен в отношении грамположительных кокков (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу). Препарат активен также в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов:

кокков (гоно- и менингококки) и бактерий (кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы). Препарат кислотоустойчив, из ЖКТ всасывается быстро и практически полностью. C_{\max} в плазме крови определяется через 1-1,5 ч и составляет около 7-8 мкг/мл. С белками плазмы амоксициллин связывается на 20 %. Высокие концентрации препарата создаются в легких, почках, моче, слизистых оболочках дыхательных путей, желчи, плевральной и перитонеальной жидкости. Период полувыведения у больных с нормальной функцией почек составляет 1,2 ч. До 60 % принятой дозы препарата выделяется с мочой в течение 6 ч преимущественно в неизмененном виде путем канальцевой экскреции (80 %) и клубочковой фильтрации (20 %), 10-20 % — печени. В небольшом количестве выделяется с грудным молоком. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ удлиняется до 4-12,6 ч, в зависимости от клиренса креатинина.

Показания к применению. Хронический бронхит, пневмония, синусит, отит, ангина, пиелонефрит, уретрит, гонорея, колиэнтерит и др.

Применение. Взрослым и детям старше 10 лет (с массой тела более 40 кг) назначают по 0,5 г 3 раза в день. В возрасте 5-10 лет — по 0,25 г 3 раза в сутки; в возрасте 2-5 лет — по 0,125 г 3 раза в сутки; до 2 лет — в суточной дозе из расчета 0,02 г/кг, разделенной на 3 приема. Для лечения острой неосложненной гонореи назначают по 3,0 г однократно. В этом случае желательно назначать 1,0 г пробенецида. При лечении гонореи у женщин указанную дозу рекомендуют повторить.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к пенициллинам, цефалоспорином, инфекционный мононуклеоз.

Побочные эффекты. Диарея, тошнота, рвота, крапивница, эритема, ринит. Редко наблюдаются лихорадка, боли в суставах, эозинофилия; крайне редко — анафилактический шок.

Ампициллин(международное название — ampicillin)

Фирменные названия: Ampizid, Ampicillin, Ampicillin Innotech, Ampicillin Berlin-Chemie, Ampicillin-Teva, Apo-Ampi, Ampicillin trihydrate, Ampicillin-sodium, Amplital, Dedompil, Campicillin, Mencilin, Mescillin, Pentrexyl, Pentrexil, Roscillin, Standacillin.

Форма выпуска: в форме тригидрата: таблетки по 0,5 г; капсулы по 0,25 и 0,5 г; суспензия для приема внутрь или сухое вещество для приготовления суспензии — 5 мл содержит 0,1, 0,125, 0,25 или 0,5 г активного вещества; в форме натриевой соли: сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,1 г, 0,25 г, 0,5 г, 1,0 и 2,0 г; сухое вещество для инфузий во флаконах по 5,0 г.

Фармакологические свойства. Препарат обладает бактерицидным действием. Спектр действия в основном сходен со спектром других полусинтетических пенициллинов: грамположительные кокки (за исключением штаммов, продуцирующих пеницилиназу) и аэробные неспорообразующие бактерии, а также в отношении грамотрицательных аэробных кокков и бактерий. Ампициллин разрушается под действием пеницилиназы. Препарат кислотоустойчив. При парентеральном введении препарат быстро абсорбируется в системный кровоток. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Высокие концентрации препарата отмечены в желчи. В неизмененном виде

выводится с мочой. $T_{1/2}$ — 1,5-2 ч. В ЖКТ всасывается 30-40 % дозы. C_{max} при приеме внутрь достигается через 1,5-2 ч. Относительно небольшая часть (10-30 %) связывается с белками плазмы. Практически не подвергается биотрансформации. Выщеляется в основном почками, частично экскретируется с желчью, у кормящих матерей — с молоком.

Показания к применению. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: бронхит, пневмония, дизентерия, сальмонеллез, длительное носительство сальмонелл, коклюш, пиелонефрит, эндокардит, менингит, сепсис и др.

Применение. Взрослым при инфекциях среднетяжелого течения назначают внутримышечно по 0,25-0,5 г каждые 6-8 ч; при тяжелых инфекциях — внутримышечно по 1,0-2,0 г каждые 6-8 ч или внутривенно по 0,5 г каждые 6 ч. При менингите препарат вводят в суточной дозе до 14,0 г; кратность введения — 6-8 раз в сутки; при гонококковом уретрите — внутрь в дозе 3,5 г однократно. Детям при тяжелых и среднетяжелых инфекциях дыхательных путей, мочеполового тракта — внутримышечно по 0,025-0,05 г 4 раза в сутки; при менингите суточная доза препарата составляет 0,1-0,2 г/кг; кратность введения — 6-8 раз в сутки. При нетяжелом течении инфекций у детей препарат назначают в виде суспензии. Суточная доза для детей в возрасте до 3 лет — 0,1-0,2 г/кг; для детей старше 3 лет — от 0,05-0,1 г/кг. Суточную дозу делят на 4 приема.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к пенициллинам, нарушение функции печени. Ампициллин не назначают новорожденным.

Побочные эффекты. Возможны аллергические реакции, тошнота, рвота, понос, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, псевдомембранозный колит (как во время лечения, так и спустя несколько недель после его прекращения), редко наблюдаются преходящее повышение уровня сывороточных трансаминаз, ЛДГ, ЩФ и креатинина, ложноположительный результат глюкозурического теста.

1.2.2. Изоксазолилпенициллины

Оксациллин (международное название — oxacillin)

Фирменные названия: Oxacillin sodium, Prostaphlin, Оксациллин-КМП.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; капсулы по 0,25 и 0,5 г; сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,25 г, 0,5 и 1,0 г.

Фармакологические свойства. Нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизма. Оксациллин устойчив к действию пенициллиназы; устойчив в кислой среде. Препарат действует бактерицидно. Быстро и полно всасывается в ЖКТ. Связывается с белками плазмы более чем на 90 %. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. $T_{1/2}$ — около 30 мин. Относительно быстро выделяется почками.

Показания к применению. Инфекции, вызываемые микроорганизмами, продуцирующими пенициллиназу (стафило-, стрептококки и др.), или до получения результатов лабораторных исследований — при подозрении на такого рода инфекцию.

Применение. Внутрь назначают за 1 ч до или через 2 ч после еды. Разовая доза для взрослых и детей старше 6 лет составляет 0,25-0,5 г; средняя суточная доза — 3,0 г. При тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 6,0-8,0 г в сутки. Для новорожденных суточная доза составляет 0,09-0,15 г/кг; до 3 мес. — 0,2 г/кг; детям от 3 мес. до 2 лет — 1,0 г; 2-6 лет — 2,0 г. Кратность назначения — 4-6 раз в сутки. При невозможности приема препарата внутрь, а также при среднетяжелых и тяжелых инфекциях назначают парентерально. При инфекциях средней тяжести суточная доза для взрослых и детей старше 6 лет — 2,0-4,0 г; для новорожденных и недоношенных детей — 0,02-0,04 г/кг; до 3 мес. — 0,06-0,08 г/кг; от 3 мес. до 2 лет — 1,0 г; от 2 лет — 2,0 г. При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена в 2 раза.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, а также к другим пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам.

Побочные эффекты. Аллергические реакции различной степени тяжести (от кожного зуда до анафилактического шока).

1.2.3. Карбоксипенициллины

Карбенициллин (международное название — carbenicillin)

Фирменное название: Carbenicillin-disodium.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций во флаконах по 1,0 и 5,0 г.

Фармакологические свойства. Препарат с бактерицидным действием. Спектр карбенициллина широкий: высоко активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе синегнойной палочки, всех видов протей, некоторых анаэробных микроорганизмов. В отношении других грамотрицательных микроорганизмов (сальмонеллы, шигеллы, кишечная палочка) активность карбенициллина подобна таковой ампициллина. Активен в отношении грамположительных кокков — стафило- и стрептококков. Не проявляет активности в отношении штаммов грамположительных микробов, продуцирующих пенициллиназу. После внутримышечного введения C_{max} достигается через 1 ч; 50-60 % связывается с белками сыворотки крови. Проникает в ткани и жидкости организма, включая перитонеальную жидкость, желчь, плевральный выпот, жидкость среднего уха, слизистую оболочку кишечника, желчный пузырь, легкие, половые органы. Биотрансформации в печени подвергается лишь незначительная часть (около 2 %). $T_{1/2}$ — 1-1,5 ч. Экскретируется в основном почками (60-90 % в неизменном виде), создавая высокую концентрацию в моче. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко (в низких концентрациях). Препарат кислотоустойчив, разрушается β -лактамазами.

При тяжелых инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, особенно протекающих на фоне нейтропении, используется в составе комбинированной терапии с аминогликозидами.

Показания к применению. Тяжелые внутрибольничные инфекции, вызванные грамотрицательными микробами и смешанные аэробно-анаэробные инфекции: сепсис, перитонит, инфекции органов малого таза и мочевыводящих путей, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, раневые инфекции, остео-

миелит, менингит, инфицированные ожоги, гнойные осложнения после хирургических вмешательств и родов, гнойный отит.

Применение. При сепсисе, тяжелых инфекциях дыхательных путей, гнойных инфекциях мягких тканей суточная доза составляет 0,4-0,5 г/кг внутривенно в виде инфузии со скоростью 60 капель в минуту. Максимальная суточная доза — до 40,0 г. Для детей суточная доза при внутримышечном введении — 0,1-0,05 г/кг, а при внутривенном — 0,25-0,5 г/кг. Кратность введения — каждые 6 ч. Длительность лечения в среднем составляет 10-14 дней. При нарушении выделительной функции почек дозу препарата уменьшают, а интервалы между введениями увеличивают. Взрослым при клиренсе креатинина меньше 30 мл/мин препарат следует вводить внутривенно по 2,0 г каждые 6-8 ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к пенициллинам.

Побочные эффекты. Прием препарата может сопровождаться аллергическими и иммунопатологическими реакциями (крапивница, отек Квинке, ринит, конъюнктивит, редко — анафилактический шок). Возможны расстройства функции ЖКТ, нейротоксические эффекты, геморрагический синдром (при нарушенной выделительной функции почек). Может развиваться суперинфекция устойчивыми к карбенициллину микроорганизмами. При внутримышечном введении наблюдается болезненность в месте введения; при внутривенном — возможно развитие флебитов.

1.2.4. Уреидопенициллины

Азлоциллин (международное название — azlocillin)

Фирменное название: Securogen.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г, 5,0 и 10,0 г.

Фармакологические свойства. Оказывает бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов. Особенно активен в отношении синегнойной палочки (в том числе штаммы, устойчивые к карбенициллину и аминогликозидам). Препарат активен в отношении клинически важных анаэробных возбудителей — бактерииоды, клостридии, пептококки, пептострептококки и актиномицеты. К препарату устойчивы возбудители, продуцирующие β-лактамазы, а также легионеллы, хламидии и микоплазмы.

Препарат не всасывается из ЖКТ, что определяет только парентеральное его введение. После внутривенного введения азлоциллина в большинстве органов и жидкостей организма достигается концентрация, обеспечивающая терапевтический эффект. $T_{1/2}$ у взрослых, новорожденных и недоношенных детей различается и составляет соответственно около 1, 3 и 4 ч. Связывание препарата с белками плазмы — 27-46 %. Препарат выводится с мочой в виде активных (55-75 %) и неактивных (6 %) метаболитов, а также с желчью в виде активных метаболитов (до 7 %). Почечный клиренс — 80-145 мл/мин. В случае воспаления мозговых оболочек препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Проникает через плацентарный барьер и поступает в материнское молоко. У больных с нарушением функции почек наблюдается увеличение пе-

риода полувыведения. Так, у больных с клиренсом креатинина менее 1 мл/мин $T_{1/2}$ — 5 ч.

Показания к применению. Лечение и профилактика острых и хронических инфекций различной степени тяжести, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами. В частности, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, эндокардит, холангит, холецистит, колиэнтерит, пиелонефрит, цистит, уретрит, эндометрит, сепсис, перитонит, менингит, инфекции кожи, костей, мягких тканей, а также инфицированные раны и ожоги.

Применение. Разовая доза препарата для недоношенных детей с массой 1,5-2,5 кг — 0,05 г/кг, которую вводят 2 раза в сутки; новорожденных детей в возрасте до 7 дней с массой 3 кг — 0,1 г/кг 2 раза в сутки; грудных детей в возрасте от 7 дней до 1 года с массой 3-10 кг — 0,1 г/кг 3 раза в сутки. Разовая доза для детей 1-14 лет составляет 0,075 г/кг; кратность введения — 3 раза в сутки. Больным старше 14 лет и взрослым назначают в суточной дозе 0,08-0,15 г/кг; кратность введения — 4 раза в сутки. При тяжелом течении инфекции суточная доза может быть увеличена до 0,2-0,3 г/кг; кратность введения — 2-3 раза в сутки. При пиелонефрите, а также при других инфекциях мочевыводящих путей препарат назначают в средней дозе по 2,0 г 4 раза в день или по 4,0 г 3 раза в сутки. В случаях крайне тяжелого течения инфекции суточная доза может составлять до 20,0 г, но лучше использовать комбинированную антибиотикотерапию.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к пенициллинам.

Побочные эффекты. Аллергические и иммунопатологические реакции, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, гипокалиемия, увеличение концентрации креатинина и остаточного азота в сыворотке крови.

1.2.5. Полусинтетические пенициллины с ингибиторами β -лактамаз

Амоксициллин, потенцированный клавуланатом (международное название — amoxicillin potentiated clavulanat)

Фирменные названия: Amoklavín, Amoxyclav, Augmentin, Klavocin.

Форма выпуска: таблетки по 0, 125 г, 0,25 г, 0,5 г; сухое вещество для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконах, содержащих по 0,62 г и 2,5 г; сухое вещество для приготовления капель для приема внутрь во флаконах по 0,25 и 1,0 г; сухое вещество для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 0,6 и 1,2 г.

Фармакологические свойства. Клавулановая кислота является ингибитором β -лактамаз и обеспечивает образование стабильного деактивированного комплекса с данными ферментами, препятствуя ферментативной деградации амоксициллина. Она ингибирует большинство клинически значимых β -лактамаз (типы 2, 3, 4 и 5 по классификации Ричмода Сайкса), продуцируемых всеми стафилококками, ишерихиями, протеем и др. В комбинации с полусинтетическим пенициллином амоксициллином обеспечивается высокая бактерицидная активность препарата, в том числе в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к амоксициллину.

Быстро абсорбируется из ЖКТ; прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются приблизительно через 45 мин. $T_{1/2}$ обоих компонентов препарата — около 70 мин. Приблизительно 68 % препарата экскретируется с мочой, меньшая часть — с калом и выдыхаемым воздухом.

Показания к применению. Инфекции верхних и нижних отделов мочевыводящих и дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, ЖКТ, малого таза, септицемия, профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.

Применение. Взрослым и детям старше 14 лет назначают внутрь по 0,375 г 3 раза в сутки; при тяжелых инфекциях — по 0,625 г 3 раза в сутки. Пациентам с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью режим дозирования следует скорректировать уменьшением разовой дозы или увеличением интервала между назначениями препарата.

Противопоказания. Инфекционный мононуклеоз, повышенная чувствительность к пенициллинам и цефалоспорином.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея; аллергические реакции (эритема, сыпь) отмечаются редко.

2. Цефалоспорины

Цефалоспорины — антибиотики, в основе химического строения которых лежит 7-аминоцефалоспориновая кислота. По спектру антимикробной активности и чувствительности к β -лактамазам различают Цефалоспорины I, II, III и IV поколений. К цефалоспорином первого поколения (узкий спектр) относятся цефазолин, цефалотин, цефалексин и др.; Цефалоспорины второго поколения (действуют на грамположительные и некоторые грамотрицательные бактерии) — цефуроксим, цефотиам, цефаклор и др.; Цефалоспорины третьего поколения (широкий спектр) — цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон и др.; четвертое поколение — цефепим.

Все Цефалоспорины обладают высокой химиотерапевтической активностью.

Основной особенностью цефалоспорином первого поколения является их высокая антистафилококковая активность, в том числе против пенициллиназообразующих (β -лактамазообразующих), устойчивых к бензилпенициллину штаммов, в отношении всех видов стрептококков (за исключением энтерококков), гонококков. Цефалоспорины второго поколения также обладают высокой антистафилококковой активностью, в том числе в отношении пенициллиноустойчивых штаммов. Они высокоактивны в отношении эшерихий, клебсиелл, протеев. Цефалоспорины третьего поколения обладают более широким спектром действия, чем Цефалоспорины первого и второго поколений, и большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий. Цефалоспорины четвертого поколения имеют особые отличия. Подобно цефалоспорином второго и третьего поколений, они устойчивы к плазмидным β -лактамазам грамотрицательных бактерий, но, кроме того, они устойчивы к действию хромосомных β -лактамаз и в отличие от других цефалоспорином проявляют высокую активность практически в отношении всех анаэробных бактерий, а также бактерио-

дов. В отношении грамположительных микроорганизмов они несколько менее активны, чем Цефалоспорины первого поколения, и не превышают по активности действие цефалоспоринов третьего поколения на грамотрицательные микроорганизмы, но они устойчивы по отношению к β -лактамазам и высокоэффективны в отношении анаэробов.

Цефалоспорины обладают бактерицидными свойствами и вызывают лизис клеток. Механизм этого эффекта связан с повреждением клеточной мембраны делящихся бактерий, обусловленным специфическим ингибированием ее ферментов.

Создан ряд комбинированных препаратов, содержащих пенициллины и Цефалоспорины в сочетании с ингибиторами β -лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом).

По данным отдела фармаконадзора ГФЦ МЗ Украины, ПД антибиотиков группы цефалоспоринов составляет 25,3 % среди всех случаев ПД основных антимикробных ЛС.

Наиболее клинически значимыми являются следующие ПД цефалоспоринов: аллергические реакции, нарушения функции печени, нефротоксичность, дисбиocenоз и суперинфекция, местные реакции (как результат раздражающего действия), влияние на ЦНС.

Аллергические реакции при применении цефалоспоринов встречаются в 2-18 % случаев. Соответственно степени риска этого ПД препараты можно представить в такой последовательности: цефтриаксон \rightarrow цефоперазон \rightarrow цефокситин \rightarrow цефтазидим \rightarrow цефотаксим \rightarrow цефуроксим.

2.1. Цефалоспорины первого поколения

Цефазолин (международное название — Cefazolin)

Фирменные названия: Amzolin, Ancef, Zolfin, Intrazoline, Kefzol, Orizolin, Prozolin, Reflin, Totacef, Cefazolin, Cefazoline, Cefazolin sodium, Cefazolin-Teva, Cefamezin, Cifoprid.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 5,0 и 10,0 г во флаконах.

Фармакологические свойства. Взаимодействует со специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки (ингибирует транспептидазу, угнетает образование поперечных сшивок цепочек пептидогликана), высвобождает аутолитические ферменты клеточной стенки, вызывая ее повреждение и гибель бактерий.

Активен в отношении большинства грамположительных кокков (пневмококки, зеленящий и гемолитический стрептококки группы А, *S. aureus*, включая пенициллиназопродуцирующие штаммы), ряда грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae* и анаэробных кокков: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* (исключая *B. fragilis*).

После внутримышечного введения C_{max} достигается через 1 ч и составляет 37-64 мкг/мл (в зависимости от введенной дозы). При внутривенном введе-

нии C_{\max} равна 185 мкг/мл. $T_{1/2}$ — 1,8 ч при внутривенном и 2 ч после внутримышечного введения. Легко проходит через гистогематические барьеры, включая плацентарный (но не гематоэнцефалический барьер), проникает в желчь, секретируется (в незначительных количествах) с грудным молоком. Не биотрансформируется. Экскретируется почками (70-80 % за сутки).

Показания к применению. Инфекции дыхательных путей, септицемия, эндокардит, остеомиелит, раневая инфекция, инфицированные ожоги, перитонит, инфекции моче- и желчевыводящих путей.

Применение. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно (капельно или струйно). Для внутримышечного введения содержимое флакона разводят в 2-3 мл изотонического раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций и вводят глубоко в мышцу. При внутривенном струйном введении разовую дозу разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и медленно вводят в течение 3-5 мин. Для внутривенного капельного введения (в течение 20-30 мин) предварительно 0,5-1,0 г разводят в 100-250 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Суточная доза для взрослых — 1,0-4,0 г. При инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами, — 0,25-0,5 г 3 раза в сутки, грамотрицательными бактериями, — 0,5-1,0 г 3-4 раза в сутки, средней степени тяжести — 0,5-1,0 г 2 раза в сутки. В тяжелых случаях — до 6,0 г в сутки. Детям — из расчета 0,02-0,05 г/кг в сутки (в тяжелых случаях — до 0,1 г/кг в сутки) каждые 6-8 ч. При нарушении выделительной функции почек дозы уменьшают.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, в том числе к другим β -лактамам антибиотикам, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области, псевдомембранозный колит, повышение концентрации печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ) в крови, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, лимфоцитоз, гемолитическая анемия, кандидомикоз, аллергические проявления (кожные высыпания, зуд, токсический эпидермальный некроз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, ангионевротический отек, анафилактический шок), реакции в месте введения: образование инфильтратов и абсцессов, флебитов и тромбозов.

Цефалексин (международное название — Cefalexin)

Фирменные названия Apo-Cephalex, Keflex, Clorcef, Novo-Lexin, Ospexin, Palitrex, Pyassan, Prolexin, Sporidex, Torlasporine, Ulex, Cephabene, Cefaclen, Cefalax, Cefalex, Cefalexin, Cephalixin, Cefalexin-ratiopharm, Cefalexin-Teva, Ceff.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г; 0,5 и 1,0 г; капсулы по 0,25 и 0,5 г; суспензия для приема внутрь 1 мл — 0,025 и 0,05 г активного вещества; сухое вещество, гранулят и порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 1 мл приготовленной суспензии — 0,025 г; 0,05 г или 1,0 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Угнетает транспептидазу — фермент, участвующий в биосинтезе мукопептида клеточной стенки бактерий, что приводит к бактерицидному эффекту.

Активен в отношении грамположительных (стафилококки, в том числе продуцирующие пенициллиназу, стрептококки, пневмококки, дифтерийная палочка) и в меньшей степени — грамотрицательных микроорганизмов (менингококки, гонококки, *E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, нейссерии, отдельные виды протей, палочка инфлюэнцы, клебсиеллы, патогенные спирохеты и индолположительные штаммы протей, анаэробы). Устойчив к пенициллиназе стафилококков, но разрушается цефалоспориной грамотрицательных микроорганизмов.

После приема внутрь натошак быстро (в течение 1-2 ч) и почти полностью (до 95 %) всасывается из ЖКТ. Прием пищи замедляет резорбцию, не влияя на ее полноту. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется 4-6 ч. Белками плазмы связывается около 15 % препарата. Хорошо проникает в ткани (легкие, почки, печень, сердце), проходит через плаценту, в небольшом количестве обнаруживается в грудном молоке. Плохо диффундирует через неизменный гематоэнцефалический барьер. $T_{1/2}$ из плазмы составляет от 30 мин до 2 ч. Выводится в основном почками (путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции) в неизменном виде (70-89 %), в небольшом количестве — с желчью.

Показания к применению. Инфекции (легкой и средней степени тяжести) ЛОР-органов (отит, ангина, синусит), верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, пневмония, бронхопневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), мочеполовой системы (острый и хронический пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эпидидимит, гинекологические инфекции, гонорея), кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцесс, флегмона, пиодермия, лимфангит), костей и суставов (острый и хронический остеомиелит).

Применение. Назначают внутрь (до еды). Взрослым по 0,25-0,5 г 2-4 раза в сутки. Суточная доза — 1,0-2,0 г, при необходимости может быть увеличена до 4,0 г. Детям с массой тела менее 40 кг — 0,025-0,05 г/кг в сутки (до 0,1 г/кг в сутки). При нарушении выделительной функции почек (клиренс креатинина до 5-20 мл/мин) максимальная суточная доза не должна превышать 1,5 г, а при клиренсе креатинина менее 5 мл/мин — 0,5 г; суточную дозу делят на 4 приема. Продолжительность лечения — 7-14 дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим β -лактамам антибиотикам — пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам).

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, отсутствие аппетита, боль в животе, транзиторное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, псевдомембранозный колит, холестатическая желтуха, гепатит, головные боли, головокружение, слабость; лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, дисбактериоз, суперинфекция, аллергические реакции: зуд, кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок.

2.2. Цефалоспорины второго поколения

Цефуроксим(международное название — Cefuruxime)

Фирменные названия: Axetin, Zinacef, Zinnat, Kетоcef, Menocef, Ucefaxin, Cefogen.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций в виде натриевой соли 0,25 г; 0,75 и 1,5 г во флаконах; таблетки по 0,125 г; 0,25 и 0,5 г; гранулят для приготовления суспензии для приема внутрь в виде аксетила, 5 мл приготовленной суспензии — 0,125 или 0,25 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Оказывает бактерицидное действие за счет угнетения транспептидазы, что приводит к нарушению биосинтеза мукопептида клеточной стенки микроорганизмов.

Имеет широкий спектр действия, стабилен в присутствии большинства р-лактамаз, действует на штаммы, устойчивые к ампициллину и амоксициллину. Активен в отношении аэробных грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и др. стрептококков) и грамотрицательных (*Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, включая штаммы, вырабатывающие пенициллиназу, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp., например *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, в том числе ампициллино- и цефалоспоринорезистентные штаммы, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, в том числе пенициллиназопродуцирующие штаммы, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, некоторые штаммы *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Providencia* spp., *Shigella* spp.) микроорганизмов, анаэробов (*Clostridium* spp., *Peptococcus* и *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides*, *Fusobacterium* spp.).

После внутримышечного введения в дозе 0,75 г C_{max} создается через 15-60 мин и составляет около 27 мкг/мл. При внутривенном введении 0,75 г и 1,5 г через 15 мин уровни в плазме равны 50 и 100 мкг/мл соответственно, терапевтическая концентрация сохраняется 5,3 и 8 ч соответственно. $T_{1/2}$ при внутривенном и внутримышечном введении составляет около 80 мин (у новорожденных может быть в 3-5 раз выше). Связывается с белками плазмы на 50 %. Около 89 % дозы экскретируется почками в течение 8 ч в неизменном виде (создает высокую концентрацию в моче), через 24 ч выводится полностью: 50 % секретируется в почечных канальцах, 50 % фильтруется в клубочках. Терапевтические концентрации регистрируются в плевральной и синовиальной жидкостях, желчи, мокроте, костной ткани, спинномозговой жидкости (при воспалении мозговых оболочек), миокарде, коже и мягких тканях. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко.

Цефуроксим (в виде аксетила) после приема внутрь всасывается и быстро гидролизуется в слизистой оболочке кишечника и крови в цефуроксим, распределяющийся в экстрацеллюлярной жидкости. Биодоступность повышается (на 37-52 %) при приеме после еды. Аксетил метаболизируется в ацетальдегид и уксусную кислоту. С белками плазмы связывается около 50 %. Стах в крови создается после применения таблеток через 2,5-3 ч, суспензии — спустя 2,5-3,5 ч, $T_{1/2}$ составляет 1,2-1,3 ч и 1,4-1,9 ч соответственно. А1ГС суспензии — 91 % и C_{max} — 71 % по сравнению с таблетками. Выводится в неизменном виде с мочой: у взрослых 50 % дозы — через 12 ч. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ удлиняется.

Показания к применению. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (хронический бронхит, инфицированные бронхоэктазы, пневмония, абсцесс

легких, эмпиема плевры), уха, горла и носа (отит, фарингит, тонзиллит, синусит), кожи и мягких тканей (рожа, целлюлит, пиодермия, импетиго, фурункулез), мочеполовых путей (уретрит, острый и хронический пиелонефрит, цистит, асимптоматическая бактериурия), суставов, органов малого таза и брюшной полости, желчных путей и ЖКТ, раневые инфекции, гонорея (острый гонококковый уретрит и цервицит), сепсис, бактериальная септицемия, остеомиелит, перитонит, менингит; профилактика инфекционных осложнений при операциях.

Применение. Внутримышечно и внутривенно цефуроксим назначают взрослым по 0,75 г (при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами) и 1,5 г (для воздействия на грамотрицательных возбудителей) 3-4 раза в сутки, при менингите — внутривенно до 3,0 г каждые 8 ч. Для профилактики послеоперационных осложнений — внутривенно 1,5 г за 0,5-1 ч до операции и по 0,75 г внутривенно или внутримышечно каждые 8 ч при длительных операциях (при операциях на открытом сердце общая доза — до 6,0 г). Для детей, включая грудных, суточная доза — 0,03-0,1 г/кг в 3-4 введения; для новорожденных и детей до 3 мес. — 0,03 г/кг в 2-3 инъекции.

Внутрь (после еды) цефуроксим назначают: взрослым — по 0,15-0,5 г 2 раза в сутки, при гонорее — 1,0 г однократно; детям — 0,125-0,25 г 2 раза в сутки (в суспензии — до 1,0 г в сутки). Курс лечения — 5-10 дней и более.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам, карбапенемам), кровотечения и заболевания ЖКТ в анамнезе (в том числе неспецифический язвенный колит); беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Диарея, тошнота, рвота, запор, метеоризм, спазмы и боль в животе, диспепсия, язвы в полости рта, анорексия, жажда, кандидоз полости рта, глоссит, псевдомембранозный колит, транзиторное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ или билирубина, дисфункции печени, холестаза, нарушение функции почек, повышение креатинина и/или азота мочевины в сыворотке крови, снижение клиренса креатинина, дизурия, зуд в промежности, вагинит, боль в груди, снижение гемоглобина и гематокрита, транзиторная эозинофилия, нейтропения, лейкопения, апластическая и гемолитическая анемии, тромбоцитопения, агранулоцитоз, гипопротромбинемия, удлинение протромбинового времени, головная боль, сонливость, дисбактериоз, суперинфекция, кандидоз, нарушение слуха, судороги (при почечной недостаточности), аллергические реакции: сыпь, зуд, крапивница; редко — лекарственная лихорадка или ознобы, сывороточная болезнь, бронхоспазм, положительный тест Кумбса, многоформная эритема, интерстициальный нефрит, синдром Стивенса-Джонсона и анафилактический шок; местные реакции: боль или инфильтрат на месте инъекции, тромбоз флебит после внутривенного введения.

2.3. Цефалоспорины третьего поколения

Цефотаксим (международное название — Cefatoxime)

Фирменные названия: Claforan, Clafotaxim, Oritaxim, Spirosin, Taxim, Talcef, Cefantral, Cefotaxim, , Цефотаксим-КМП.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций 0,25 г; 0,5 г; 1,0 и 2,0 г во флаконах.

Фармакологические свойства. Бактерицидное действие цефотаксима обусловлено высокой тропностью к пенициллинсвязывающим белкам оболочки микробов, он блокирует полимеразу пептидогликана и нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Устойчив к 4 (из 5 известных) β -лактамазам грамотрицательных бактерий и пенициллиназе стафилококков. Активен в отношении *Staphylococcus aureus*, в том числе вырабатывающих пенициллиназу, *Staphylococcus epidermidis*, некоторых штаммов *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* (особенно *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* β -гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Bacillus subtilis*, *Bacillus mycoides*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix insidiosa*, *Eubacterium*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, включая ампициллинрезистентные штаммы, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, в том числе штаммов, вырабатывающих пенициллиназу, *Propionibacterium*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus inconstans*, *Serratia marcescens*, многие штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*spp., *Salmonella* spp., *Providencia rettgeri*, *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Veillonella*, *Yersinia*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella*, *Aeromonas hydrophilia*, *Fusobacterium*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* species, *Peptostreptococcus* species, *Peptococcus* spp. Непостоянно влияет на некоторые штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*. Может действовать на мультирезистентные штаммы, устойчивые к пенициллинам, цефалоспорином первых поколений и аминогликозидам. В отношении грамположительных кокков менее активен, чем цефалоспорины первого и второго поколения.

После однократного внутримышечного введения 0,5 г или 1,0 г C_{max} (11 и 21 мкг/мл соответственно) достигается через 30 мин. Через 5 мин после внутривенного введения 0,5 г, 1,0 г или 2,0 г C_{max} составляет 39, 100 и 214 мкг/мл соответственно. В крови на 25-40 % связывается с белками. Создает терапевтические концентрации в большинстве тканей (миокард, кости, желчный пузырь, кожа, мягкие ткани) и жидкостей (синовиальная, перикардальная, перитонеальная, спинномозговая, плевральный выпот, мокрота, желчь, моча), проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. $T_{1/2}$ при внутривенном введении — 1 ч, при внутримышечном — 1-1,5 ч.

Около 90 % выводится почками: 30-60 % в неизменном виде и 15-25 % в виде дезацетилцефотаксима (основной метаболит), сохраняющего бактерицидную активность (2 других метаболита противомикробное действие теряют). При повторных внутривенных введениях в дозе 1,0 г каждые 6 ч в течение 14 суток кумуляции не наблюдается. У новорожденных $T_{1/2}$ составляет 0,75-1,5 ч, недоношенных — до 6,4 ч, пациентов старше 80 лет — 2,5 ч; при почечной недостаточности $T_{1/2}$ не превышает 2,5 ч.

Показания к применению. Тяжелые инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов (за исключением энтерококковых), кожи и мягких тканей (включая инфицированные раны и ожоги), костей и суставов, мочеполовой системы, органов малого таза, гинекологические (хламидиоз, неосложненная гонорея, в том числе вызванная микроорганизмами, выделяющими пенициллиназу), бактериемия, септицемия, перитонит, внутрибрюшинные абсцессы и другие инфекции органов брюшной полости, бактериальный менингит (за исключением листериозного), заболевания ЦНС, эндокардит, болезнь Лайма, тифозная лихорадка, инфекции на фоне иммунодефицита, профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Применение. Назначают внутривенно (струйно или капельно) и внутримышечно; взрослым — по 1,0 г (при тяжелых инфекциях — 2,0 г) через 8-12 ч, максимальная суточная доза — 12,0 г; детям — 0,05-0,2 г/кг в сутки в 2-4 приема. Детям — недоношенным и новорожденным до 1 недели 0,05-0,1 г/кг, внутривенно в 2 приема, в возрасте 1-4 недели — 0,075-0,15 г/кг внутривенно в 3 приема, с массой тела до 50 кг — внутримышечно или внутривенно 0,05-0,1 г/кг (при тяжелых инфекциях — до 0,2 г/кг) в 3-4 приема, с массой тела свыше 50 кг — в дозах для взрослых. При почечной недостаточности дозу уменьшают вдвое. При острой гонорее — 0,5-1,0 г однократно внутримышечно. Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений: перед или во время вводного наркоза — 1,0 г, при необходимости повторно через 6-12 ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к цефотаксиму (в том числе к пенициллинам, другим цефалоспорином, карбапенемам), наличие в анамнезе кровотечений, энтероколита (особенно неспецифического язвенного колита), беременность, детский возраст — до 2,5 лет (для внутримышечного введения). С осторожностью назначают пациентам с аллергией (в том числе на другие ЛС).

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, боль в животе, диарея, псевдомембранозный колит, транзиторное повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ и билирубина в плазме крови, нейтропения, транзиторная лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, гипопротромбинемия, кровотечения и кровоизлияния, аутоиммунная гемолитическая анемия, повышение концентрации азота мочевины и креатинина в плазме крови, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность, аритмии (при быстром струйном введении), головная боль, обратимая энцефалопатия (у пациентов с почечной недостаточностью), аллергические реакции: сыпь, гиперемия, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, лихорадка, анафилактический шок; дисбактериоз, суперинфекция, вагинальный и оральный кандидоз; на месте введения — боль, уплотнение и воспаление тканей, флебит.

Цефтриаксон (международное название — Ceftriaxone)

Фирменные названия: Lendacin, Longacef, Oframax, Rocephin, Toroccef, Cafrio, Cefaxone, Цефтриаксон-КМП.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций 0,25 г; 0,5 г; 1,0 и 2,0 г во флаконах.

Фармакологические свойства. Угнетает транспептидазу, нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки бактерий, за счет чего обеспечивается бактерицидное действие.

Имеет широкий спектр действия: активен в отношении аэробных грамположительных (*Staphylococcus aureus*, в том числе продуцирующих пенициллиназу, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*) и грамотрицательных (*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Haemophilus influenzae*, включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moiganella moiganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, в том числе пенициллинообразующие штаммы, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, многие штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* spp., *Sahnonella* spp., *Providencia* spp., *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Treponema pallidum*) микроорганизмов, анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* species, *Peptococcus* spp., *Bacteroides bivius*, *Bacteroides melaninogenicus*). Не гидролизуется К-плазмидными β-лактамазами и большинством хромосомноопосредованных пенициллиназ и цефалоспоринов, может действовать на мультирезистентные штаммы, толерантные к пенициллинам и цефалоспориновым первым поколениям и аминогликозидам. Приобретенная устойчивость некоторых штаммов бактерий обусловлена продуцированием β-лактамазы, инактивирующей цефтриаксон ("цефтриаксоназы").

После внутримышечного введения быстро и полно всасывается. Биодоступность составляет около 100 %. C_{max} при дозе 1,0 г (внутривенная инфузия в течение 30 мин) составляет 100-150 мг/л, после внутримышечной — 80 мг/л и определяется через 2-3 ч. Накопление после повторных внутривенных и внутримышечных инъекций с 12- и 24-часовыми интервалами составляет 15-36 % (по сравнению с первой инъекцией), стабильная концентрация в крови достигается в течение 4 суток. Обратимо связывается с альбуминами плазмы (85-95 %); сорбированное белками крови количество обратно пропорционально концентрации. Легко проникает в органы, жидкости (интерстициальную, перитонеальную, синовиальную, при воспалении мозговых оболочек — в спинномозговую) и костную ткань. В грудном молоке обнаруживается 3-4 % концентрации в сыворотке крови (больше при внутримышечном, чем при внутривенном введении). При дозах 0,15-3,0 г $T_{1/2}$ — 5,8-8,7 ч, кажущийся объем распределения — 5,78-13,5 л, плазменный клиренс — 0,58-1,45 л/ч, почечный клиренс — 0,32-0,73 л/ч. От 50 до 65 % выводится в неизменном виде почками в течение 48 ч, остальное — с желчью. В кишечнике под влиянием микробной флоры превращается в неактивный метаболит. $T_{1/2}$ значительно удлиняется у людей старше 75 лет (16ч), детей (6,5 дней), новорожденных (до 8 дней). При сочетании нарушений функций почек и печени продолжительность циркуляции в организме увеличивается, возможна кумуляция.

Показания к применению. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов (в том числе острый и хронический бронхит, пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры), кожи и мягких тканей, мочеполовых органов

(пиелит, острый и хронический пиелонефрит, цистит, простатит, эпидидимит и др.), суставов, раневые, челюстно-лицевой области, органов брюшной полости (перитонит, желчных путей и ЖКТ), неосложненная гонорея, в том числе вызванная микроорганизмами, выделяющими пенициллиназу, сепсис и бактериальная септицемия, остеомиелит, бактериальный менингит и эндокардит, мягкий шанкр и сифилис, болезнь Лайма (спирохетоз), тифозная лихорадка, сальмонеллез и сальмонеллоносительство, инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Применение. Назначают внутримышечно и внутривенно. Взрослым и детям старше 12 лет — 1,0-2,0 г 1 раз в сутки, при необходимости — до 4,0 г (желательно в 2 введения через 12 ч). Длительность лечения зависит от вида инфекции и тяжести состояния. После исчезновения симптомов и нормализации температуры рекомендуется продолжать применение в течение не менее трех дней. При неосложненной гонорее вводят внутримышечно 0,25 г однократно. Для новорожденных до 2 недель суточная доза составляет 0,02-0,05 г/кг, детей от 3 недель до 12 лет — 0,05-0,08 г/кг в сутки в 2 введения. Суточная доза не должна превышать 2,0 г; у недоношенных детей — 0,05 г/кг, профилактика послеоперационных инфекций — 1,0 г однократно за 0,5-2 ч до операции. Внутривенно в виде инфузии в течение 15-30 мин в концентрации 0,01-0,04 г в 1 мл раствора. Для внутривенного болюсного введения препарат растворяют в стерильной воде для инъекций в соотношении 1 : 10, для внутримышечного введения — в 1 % растворе лидокаина (0,5 г порошка в 2 мл или 1,0 г — в 3-5 мл).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам, карбапенемам), беременность (I триместр), кормление грудью (на время лечения следует прекратить грудное вскармливание).

Побочные эффекты. Диарея, тошнота, рвота, запор, метеоризм, боль в животе, нарушение вкуса, стоматит, глоссит, псевдомембранозный колит, транзиторное повышение активности АЛТ, АСТ, реже — ЩФ или билирубина, холестатическая желтуха, повышение креатинина, глюкозурия, наличие цилиндров в моче, гематурия, олигурия, анурия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, лейкопения, редко — гемолитическая анемия, нейтропения, лимфопения, снижение уровня плазменных факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), удлинение протромбинового времени, головная боль, головокружение, носовое кровотечение, дисбактериоз, суперинфекция, кандидоз, аллергические реакции: сыпь, зуд, крапивница, лихорадка или ознобы, сывороточная болезнь, бронхоспазм, эозинофилия, многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и анафилактический шок; местные реакции: боль или инфильтрат на месте инъекции, редко — тромбофлебит после внутривенного введения.

2.4. Цефалоспорины четвертого поколения

Цефепим (международное название — Cefepime)

Фирменное название: Махірім.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций 0,5 г; 1,0 и 2,0 г во флаконах.

Фармакологические свойства. Угнетает транспептидазу и нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки микроорганизмов, что приводит к бактерицидному действию.

Имеет широкий спектр действия, включающий штаммы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, резистентных к цефалоспорином III поколения и аминогликозидам. Высокоустойчив к гидролизу большинством β -лактамаз, особенно хромосомноопосредованных. Активен в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus* и метициллинчувствительные штаммы *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, β -гемолитические стрептококки группы C, G, F, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus viridans*) и грамотрицательных (энтеробактерии, включая *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*; *Escherichia*; клебсиеллы, в том числе *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*; протей: *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* и др.; псевдомонады: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni*, *Gardnerella vaginalis*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, включая β -лактамазопродуцирующие штаммы, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella* spp., *Hafnia alvei*, *Moraxella catarrhalis*, в том числе β -лактамазопродуцирующие штаммы; *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, включая β -лактамазопродуцирующие штаммы, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Serratia marcescens*) микроорганизмов, анаэробов (*Bacteroides* spp., включая *Bacteroides melaninogenicus* и другие бактероиды ротовой полости; *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp.).

C_{\max} после однократной 3-минутной внутривенной инфузии в дозах 0,5 г, 1,0 и 2,0 г составляет 39,1; 81,7 и 163,9 мкг/мл соответственно; при внутримышечном введении тех же доз C_{\max} равна 13,9, 29,6 и 57,5 мкг/мл и достигается через 1,5 ч. Связывается с белками до 20 %, независимо от концентрации в крови. $T_{1/2}$ - 2 ч, общий клиренс — 120 мл/мин. При тяжелой почечной патологии $T_{1/2}$ увеличивается до 13-19 ч. После однократного введения терапевтические концентрации определяются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, бронхиальном секрете, тканях желчного пузыря, аппендикса, предстательной железы; при воспалении мозговых оболочек проходит через гематоэнцефалический барьер. В процессе метаболизма образуется N-метилпирролидин, быстро превращающийся в N-метилпирролидин-N-оксид. Выводится в основном почками путем клубочковой фильтрации, в моче обнаруживается 85 % дозы в неизменном виде. Частично экскретируется с грудным молоком. Средний почечный клиренс у молодых пациентов составляет 110 мл/мин и увеличивается у пожилых. Нарушение функции почек замедляет элиминацию. Во время 3-часового диализа выводится 68 % общего количества, находящегося в организме.

Показания к применению. Инфекции органов дыхания (пневмония, хронический бронхит) и мочевыводящих путей (пиелонефрит), кожи и мягких тканей, брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей), гинекологические, септицемия, инфекции на фоне иммунодефицита (при фебрильной нейтропении).

Применение. Назначают внутримышечно и внутривенно. Взрослым и детям до 13 лет — 0,5-1,0 г (при тяжелых инфекциях — до 2,0 г). Внутривенно (медленно, в течение 3-5 мин) или внутримышечно глубоко с интервалом 12 ч (при тяжелых инфекциях — через 8 ч). Курс лечения — 7-10 дней и более. При нарушении функции почек дозу корректируют в зависимости от клиренса креатинина (11-30 мл/мин — по 1,0 г через 12 или 24 ч; менее 10 мл/мин — по 0,25-0,5 г или 1,0 г каждые 24 ч). Пациентам, находящимся на диализе, после каждого сеанса необходимо вводить дозу, равную исходной.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим β -лактамным антибиотикам и L-аргинину), детский и подростковый возраст (до 13 лет). Применение при беременности возможно только под наблюдением врача.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, понос или запор, боль в животе, диспепсия, колит, в том числе псевдомембранозный, кандидоз полости рта, холестаза, головная боль, головокружение, парестезии, бессонница, беспокойство, спутанность сознания, энцефалопатия (при отсутствии коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек), судороги, боль в груди, тахикардия, одышка, боль в горле, кашель, астения, потливость, боль в спине, периферические отеки, вагинит, положительный тест Кумбса (без гемолиза), повышение уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, кальция, калия фосфата, азота мочевины крови и/или креатинина сыворотки, общего билирубина, снижение концентрации фосфора, лейкопения, нейтропения, уменьшение гематокрита, увеличение протромбинового времени, эозинофилия, аллергические реакции (сыпь, зуд, лихорадка, крапивница, анафилаксия), местные реакции: при внутривенном введении — флебит, при внутримышечном — боль, воспаление.

3. Макролиды и азалиды

В эту группу входят природные антибиотики (эритромицин, олеандомицин, спирамицин и др.) и полусинтетические (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин и др.). Основой химической структуры макролидов является лактонное кольцо, включающее у разных антибиотиков 14-16 атомов углерода. К лактонным кольцам присоединены различные заместители, существенно влияющие на свойства отдельных соединений. Механизм действия макролидов связан с блокадой 50S субъединицы рибо-сомальной мембраны и подавлением РНК-зависимого синтеза белка в микробной клетке. При этом замедляется рост и размножение бактерий; при использовании высоких концентраций возможен бактерицидный эффект.

Основной особенностью полусинтетических макролидов являются улучшенные фармакокинетические свойства при высокой (широкого спектра) антибактериальной активности. Они хорошо всасываются и создают в крови и тка-

нях длительно сохраняющуюся высокую концентрацию, что позволяет сократить число введений в сутки до 1-2 раз, уменьшить продолжительность курса, частоту и выраженность побочных явлений.

В сравнении с другими группами антибиотиков ПД при применении макролидов возникают достаточно редко и, как правило, не относятся к серьезным. Описаны в первую очередь диспептические реакции в виде тошноты, чувства тяжести в эпигастрии, рвоты, диареи, которые связаны со стимуляцией ЖКТ. Существуют отдельные сообщения об аллергических реакциях с повышением или без повышения температуры в сочетании с кожными высыпаниями (0,5-1 %) и гиперчувствительности (до 1 %).

Азитромицин ХЕ Азитромицин (международное название — Azithromycin ХЕ Azithromycin)

Фирменные названия: Sumamed ХЕ Sumamed, Sumamed forte ХЕ Sumamed forte, Azinom ХЕ Azinom.

Форма выпуска: таблетки по 0,125 и 0,5 г; капсулы по 0,25 г; сироп во флаконах в 5 мл — 0,1 г или 0,2 г активного вещества; порошок для приготовления 20 мл или 30 мл суспензии для внутреннего употребления.

Фармакологические свойства. Первый представитель новой подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. Спектр действия широкий и включает грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококки групп С, F, G, *Streptococcus viridans*), кроме устойчивых к эритромицину, и грамотрицательные (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*), анаэробы (*Bacteroides bivius*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus*, *Clostridium perfringens*), хламидии (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*), микобактерии (*Mycobacteria avium* complex), микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), уреоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*), спирохеты (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*). Быстро всасывается из ЖКТ. После однократного приема 0,5 г биодоступность составляет 37 % (за счет эффекта "первого прохождения"), C_{\max} (0,4 мг/л) создается через 2-3 ч, кажущийся объем распределения — 31,1 л/кг, связывание с белками обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7-50 %, $T_{1/2}$ — 68 ч. Стабильный уровень в плазме достигается через 5-7 дней. Легко проходит гистогематические барьеры и поступает в ткани. Транспортируется также фагоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Концентрации в тканях и клетках в 10-50 раз выше, чем в плазме, а в очаге инфекции — на 24-34 % больше, чем в здоровых тканях. Высокий уровень (антибактериальный) сохраняется в тканях в течение 5-7 дней после последнего введения. Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику (в зависимости от лекарственной формы): при приеме капсул снижается C_{\max} (на 52 %) и AUC (на 43 %); при приеме суспензии увеличивается C_{\max} (на 46 %) и AUC (на 14 %); при приеме таблеток увеличивается C_{\max} (на 31 %), не изменяется AUC. В пече-

ни деметилируется, теряя активность. Плазменный клиренс — 630 мл/мин. 50 % выводится с желчью в неизменном виде, 6 % — с мочой. У пожилых мужчин (65-85 лет) параметры фармакокинетики не изменяются, у женщин увеличивается C_{\max} (на 30-50 %), у детей в возрасте 1-5 лет снижаются C_{\max} , $T_{1/2}$, AUC.

Показания к применению. Инфекции верхних (стрептококковый фарингит и тонзиллит) и нижних (интерстициальная и альвеолярная пневмония, хронический бронхит) дыхательных путей, ЛОР-органов (средний отит, ларингит и синусит), мочеполовой системы (уретрит и цервицит), кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторичные инфицированные дерматозы).

Применение. Назначают препарат внутрь (за 1 ч до или через 2 ч после еды), принимают 1 раз в сутки. Взрослым при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей — в первый день 0,5 г, со второго по пятый день — 0,25 г в сутки. Курсовая доза — 1,5 г. При урогенитальных заболеваниях назначают 1,0 г однократно; при болезни Лайма в 1-й день — 1,0 г, со 2-го по 5-й день — по 0,5 г. Курсовая доза — 3,0 г. Детям старше 12 мес. в 1-й день — 0,01 г/кг, затем четыре дня — по 0,005 г/кг или по 0,01 г/кг в день в течение 3 дней. Курсовая доза — 0,03 г/кг. При болезни Лайма в 1-й день — 0,02 г/кг, со 2-го по 5-й день — 0,01 г/кг в сутки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, в том числе к другим макролидам.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, запор, метеоризм, боль в животе, мелена, холестатическая желтуха, боль в груди, сердцебиение, слабость, головная боль, головокружение, сонливость, нефрит, вагинит, нейтропения или нейтрофилия, псевдомембранозный колит, кандидоз, фотосенсибилизация, сыпь, ангионевротический отек, эозинофилия; у детей, кроме того, гиперкинезия, возбуждение, нервозность, бессонница, конъюнктивит.

Кларитромицин (международное название — Clarithromycin)

Фирменные названия: Clarithromycin, Klacid.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г; сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,5 г; сухое вещество для приготовления суспензии для приема внутрь — 1,5 г активного вещества во флаконе.

Фармакологические свойства. Активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*), грамположительных (*Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* spp.) и грамотрицательных бактерий (*Haemophilus influenzae* и *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori*), некоторых анаэробов (*Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Bacteroides melaninogenicus*), *Toxoplasma gondii* и всех микобактерий, кроме *V. tuberculosis*.

При приеме внутрь быстро и достаточно полно абсорбируется. Пища замедляет всасывание, существенно не влияя на биодоступность. После однократного приема регистрируются два пика сывороточной концентрации. Вто-

рой пик обусловлен способностью концентрироваться в желчном пузыре с последующим постепенным или быстрым высвобождением. В плазме связывается с сывороточными белками (более 90 %). Около 20 % принятой дозы сразу окисляется в печени с образованием основного метаболита 14-гидроксикларитромицина (обладает выраженной противомикробной активностью в отношении *H. influenzae*). Биотрансформация катализируется ферментами цитохромного комплекса P₄₅₀. Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, создавая концентрации, в 10 раз превышающие уровень в сыворотке крови. T_{1/2} при приеме 0,25 г — 3-4 ч, 0,5 г — 5-7 ч. Выводится с мочой в неизменной форме (20-30 %) и в виде метаболитов.

Показания к применению. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (тонзиллит, фарингит, средний отит, острый синусит), нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, бактериальная и атипичная пневмония), кожи и мягких тканей; микобактериальной инфекции (*M. avium complex*, *M. cansasii*, *M. marinum*, *M. leprae*), язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка для эрадикации *Helicobacter pylori*.

Применение. Назначают взрослым и детям старше 12 лет по 0,25 г каждые 12 ч; при синусите, тяжелых инфекциях, в том числе вызванных *H. influenzae*, — по 0,5 г через 12 ч; максимальная суточная доза — 2,0 г. Дети до 12 лет — по 0,0075 г/кг каждые 12 ч; максимальная суточная доза — 0,5 г. Курс лечения — 7-14 дней. У больных с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин или концентрации сывороточного креатинина более 3,3 мг/100 мл) рекомендуется однократный прием 0,25 г в сутки (при тяжелых инфекциях — по 0,25 г 2 раза в сутки).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, тяжелые заболевания печени, порфирия, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, изменение вкуса, диарея, псевдомембранозный колит, стоматит, глоссит, головокружение, головная боль, беспокойство, страх, бессонница, ночные кошмары, увеличение активности ферментов печени, холестатическая желтуха, аллергические (крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок) реакции.

Рокситромицин (международное название — Roxithromycin)

Фирменные названия: BD-Rox, Roxibid, Rulid, Roxithromycin Lek.

Форма выпуска: таблетки по 0,15 г; таблетки, покрытые оболочкой по 0,05 г; 0,1 г; 0,15 и 0,3 г.

Фармакологические свойства. Рокситромицин активен в отношении *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus*, *Gardnerella vaginalis*, *Methi-S-Staphylococcus*, *Neisseria meningitidis*, *Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Propionibacterium acnes*, *Rhodococcus equi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

Обладает противовоспалительной активностью, обусловленной антиоксидантными свойствами и ингибированием выработки цитокинов.

Быстро всасывается в ЖКТ (стабилен в кислой среде желудка). Обнаруживается в крови через 15 мин (наличие пищи задерживает всасывание, но мало влияет на биодоступность). C_{\max} достигается через 1,5-2 ч и при дозе 0,15 г составляет 6,6 мг/л. Назначение с интервалом 12ч обеспечивает поддержание эффективных концентраций в течение курса. При длительном применении 0,15 г 2 раза в сутки или 0,3 г 1 раз в сутки равновесная концентрация в крови достигается между вторым и четвертым днями, кумуляции не наблюдается. До 96 % связывается с белками плазмы (преимущественно с кислым гликопротеином, в меньшей степени — с альбумином и липопротеинами), при повышении концентрации в крови выше 4 мг/л сорбция на белках снижается. Имеет высокий объем распределения (31,2 л), хорошо проникает в ткани и жидкости (легкие, бронхиальный секрет, небные миндалины, аденоиды, придаточные пазухи носа, десну, кожу, половые органы, слюну, полость среднего уха, слезную, плевральную, синовиальную); практически не проходит в ликвор. Создает высокие (достаточные для подавления роста внутриклеточных возбудителей инфекций) концентрации в макрофагах, полиморфноядерных нейтрофилах, моноцитах, стимулирует их фагоцитарную активность. Метаболизируется, хотя более половины активного вещества выводится в неизменном виде, в основном через ЖКТ, частично с мочой (до 10 %), через легкие (15 %), с грудным молоком (менее 0,05 %). Почечный клиренс возрастает при увеличении дозы. Экскретируется медленно, $T_{1/2}$ мало зависит от дозы и составляет 10,5-14 ч. У детей в возрасте от 1 мес. до 13 лет $T_{1/2}$ — до 20 ч. При однократном применении 0,3 г у пожилых пациентов (60-79 лет) увеличивается AUC и $T_{1/2}$, снижается почечный клиренс, что обусловлено снижением функции почек, но количество выделяемого с мочой препарата не изменяется. У пациентов с алкогольным циррозом значительно увеличивается $T_{1/2}$ и C_{\max} , при тяжелой почечной недостаточности увеличивается AUC и $T_{1/2}$, снижается почечный клиренс и экскреция с мочой.

Показания к применению. Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов (тонзиллит, фарингит, синусит, дифтерия, коклюш, отит средний, атипичная пневмония, бактериальные инфекции при хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхит острый и обострение хронического, панбронхиолит, бронхоэктазы), мочеполовой системы (уретрит, кроме гонорейного, эндометрит, цервиковагинит, в том числе вызываемый хламидиями и микоплазмой), кожи и мягких тканей (рожа, целлюлит, фурункулы, фолликулит, импетиго, пиодермия), полости рта (периодонтит, периостит, хронический остеомиелит), мигрирующая эритема, профилактика менингококкового менингита у лиц, находившихся в контакте с заболевшими, у пациентов с бактериемией и эндокардитом перед стоматологическими операциями.

Применение. Назначают внутрь (до еды). Взрослым — 0,15 г 2 раза или 0,3 г 1 раз в сутки, при тяжелой почечной недостаточности — 0,15 г 1 раз в сутки. Детям — 0,005-0,008 г/кг в сутки в 2 приема (не более 10 дней). Длительность курса зависит от тяжести инфекционного процесса и активности возбуди-

теля (от 5-12 дней при острых заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов до 2-2,5 мес. при хроническом остеомиелите).

Противопоказания. Повышенная чувствительность (в том числе к другим макролидам), выраженные нарушения функции печени, беременность, период лактации (на время лечения следует прекратить грудное вскармливание), грудной возраст (до 2 мес.).

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, анорексия, диспепсия, запор/диарея, боль в животе, метеоризм, мелена, изменение вкуса, транзиторное повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ, холестатический гепатит, симптомы панкреатита; головокружение, слабость, недомогание, нарушение зрения и обоняния, шум в ушах, головная боль, парестезии; зуд, сыпь, гиперемия, крапивница, экзема, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактический шок; суперинфекция, оральная и вагинальная кандидоз.

Спирамицин (международное название — Spiramycin)

Фирменное название: Rovamycine.

Форма выпуска: таблетки по 1500000 МЕ и 3000000 МЕ; гранулят для приема внутрь в пакетиках по 375000 МЕ; 750000 МЕ и 1500000 МЕ; лиофилизированное сухое вещество для инфузий по 1500000 МЕ во флаконах.

Фармакологические свойства. Активен в отношении *Streptococcus* spp., *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella pneumophila*, *Treponema*, *Leptospira*, *Campylobacter*, *Toxoplasma gondii*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Staphylococcus aureus*.

Быстро абсорбируется в ЖКТ, C_{max} достигается через 1,5-3 ч. В крови около 10 % связывается с белками. $T_{1/2}$ — около 8 ч. Хорошо диффундирует в биологические жидкости (слюну), органы. Концентрация в легочной ткани после приема 5000000 МЕ составляет 20-60 мкг/г, в миндалинах — 20-80 мкг/г, придаточных пазухах (при воспалении) — 75-110 мкг/г, костной ткани — 5-100 мкг/г, селезенке, печени и почках — 5-7 мкг/г. Не проходит через гематоэнцефалический барьер. Очень медленно метаболизируется в печени. Выводится в основном с желчью, мочой (10-14 %) и незначительно — с фекалиями. Небольшая часть экскретируется с грудным молоком.

Показания к применению. Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, в том числе атипичная, вызванная легионеллами, микоплазмами, хламидиями, обострение хронического бронхита), ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, отит), костей и суставов (остеомиелит, артрит), кожи и мягких тканей (рожа, вторично инфицированные дерматозы, абсцессы и флегмоны, в том числе в стоматологии), мочевыводящих путей (простатит, уретрит), гинекологические и венерические (генитальный и экстрагенитальный хламидиоз, сифилис, гонорея и их сочетание), токсоплазмоз, в том числе у беременных, профилактика острого суставного ревматизма и менингококкового менингита (у лиц, контактировавших с больным не более чем за 10 дней до постановки диагноза), бактерионосительство возбудителей коклюша и дифтерии.

Применение. Внутрь взрослым назначают по 6000000-9000000 МЕ в сутки в 2-3 приема, детям с массой тела более 20 кг — 15000000 МЕ на 10 кг массы тела, 10-20 кг — по 2-4 пакетика гранул по 750000 МЕ, до 10 кг — по 2-4 пакетика гранул по 375000 МЕ. Гранулы перед применением растворяют в воде. Внутривенно назначают только взрослым. При острых бронхолегочных заболеваниях — 1500000-3000000 МЕ каждые 8 ч. Содержимое флакона растворяют в 4 мл воды для инъекций и вводят в 100 мл 5 % глюкозы в течение 1 ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, период лактации.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии, диарея, аллергические кожные реакции.

4. Линкозамиды

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) обладают бактериостатическими или бактерицидными свойствами в зависимости от концентрации в организме и чувствительности микроорганизмов. В терапевтических дозах действуют бактериостатически. Действие обусловлено подавлением в бактериальных клетках синтеза белка путем связывания 50S субъединицы рибосомальной мембраны.

Линкомицин (международное название — Lincomycin)

Фирменные названия: Lincomycin hydrochloride, Lincocin, Medoglycin, Neloren, КМП-Линкомицин.

Форма выпуска: капсулы 0,25 и 0,5 г; раствор для инъекций 1 мл — 0,3 г активного вещества; мазь 2 %.

Фармакологические свойства. Эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов — стафилококков, стрептококков, пневмококков, палочки дифтерии; некоторых анаэробных спорообразующих бактерий (клостридии) и грамотрицательных анаэробов (бактероиды, микоплазмы). Действует на микроорганизмы (особенно стафилококки), устойчивые к другим антибиотикам. Резистентность развивается медленно.

В терапевтических дозах обладает бактериостатическим действием, в более высоких — бактерицидным.

После приема внутрь 20-30 % принятой дозы всасывается, C_{max} в крови достигается через 2-4 ч. Проникает в желчь, костную ткань. Плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой и фекалиями.

Показания к применению. Инфекционно-воспалительные заболевания тяжелого течения, сепсис, острые и хронические остеомиелиты, септический эндокардит, пневмонии, абсцесс легкого, эмпиема плевры, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, рожистое воспаление, отиты и другие инфекции, вызванные микроорганизмами, устойчивыми к пенициллинам и другим антибиотикам.

Применение. Назначают внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Взрослым — 0,5 г 3-4 раза в сутки; максимальная суточная доза — 8,0 г. Детям в возрасте от 1 мес. до 14 лет внутрь — в суточной дозе 0,03 г/кг массы тела,

при тяжелых инфекциях — до 0,06 г/кг. Внутримышечно (при тяжелом течении инфекции) вводят по 0,6 г 1-2 раза в сутки, внутривенно (капельно) по 0,6 г в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы 2-3 раза в сутки (продолжительность инфузии — не менее 1 ч). Детям — 0,01-0,02 г/кг каждые 8-12 ч.

При инфекциях, вызванных β -гемолитическим стрептококком, продолжительность курса составляет не менее 10 дней, при остеомиелите — до 3 недель и более. При местном применении 2 % мазь наносят тонким слоем. При нарушении функции печени и/или почек следует уменьшить разовую дозу на 1/3-1/2 и увеличить интервал между введениями.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции печени и/или почек, беременность и период лактации (необходимо прекратить грудное вскармливание), грудной возраст (до 1 мес.).

Ограничения к применению. Грибковые заболевания кожи, слизистых полости рта, влагиалища, миастения (парентеральное введение).

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, удоссит, стоматит, обратимая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, транзиторное повышение содержания билирубина и печеночных трансаминаз в плазме крови, аллергические реакции (крапивница, эксфолиативный дерматит, отек Квинке анафилактический шок). При внутривенном введении — флебит. При быстром внутривенном введении — снижение АД, расслабление скелетных мышц, головокружение, слабость. При длительном применении — кандидоз, псевдомембранозный колит.

Клиндамицин (международное название — Clindamycin)

Фирменные названия: Dalacin C, Dalacin vaginal crem, Klimicin, Clindamycin.

Форма выпуска: капсулы по 0,075 г; 0,15 и 0,3 г; ароматизированный гранулят для приготовления сиропа во флаконе, 5 мл сиропа — 0,075 г активного вещества; раствор для инъекций в ампулах по 2 мл, 4 мл и 6 мл, содержащих соответственно по 0,3 г; 0,6 и 0,9 г активного вещества; крем вагинальный 2 % в тубах по 40,0.

Фармакологические свойства. Эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов — стафилококков (в том числе стафилококков, устойчивых к другим антибиотикам), стрептококков, пневмококков, палочки дифтерии, некоторых анаэробов (в том числе возбудителей газовой гангрены и столбняка) и микоплазм, но не в отношении грамотрицательных бактерий, грибов и вирусов.

Относится к антибиотикам резерва, подавляющим грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки, пневмококки), в том числе вырабатывающие пенициллиназу, а также микоплазмы, бактериоды, фузобактерии, актиномицеты, некоторые гаммы гемофильной палочки, возбудители сибирской язвы, газовой гангрены и столбняка. По механизму действия и антимикробному спектру близок к линкомицину (в отношении некоторых видов микрооргани-

мов, особенно в отношении бактероидов и неспорообразующих анаэробов, в 2-10 раз более активен).

Быстро и полно всасывается в ЖКТ (лучше, чем линкомицин), одновременный прием пищи замедляет абсорбцию, не меняя полноты. Легко проникает в биологические жидкости и ткани (миндалины, мышечную и костную ткань, бронхи, легкие, плевру, желчные протоки, аппендикс, фаллопиевые трубы, предстательную железу, синовиальную жидкость, слюну, мокроту, раневые поверхности); через гематоэнцефалический барьер проходит плохо (при воспалении мозговых оболочек проницаемость через барьер повышается). После внутримышечного введения C_{max} в крови достигается через 2-2,5 ч, в терапевтической концентрации циркулирует в крови в течение 8-12 ч, $T_{1/2}$ составляет 2,4 ч. Метаболизируется в печени, большая часть активных (N-диметилклиндамицин и клиндамицинсульфоксид) и неактивных метаболитов выводится в течение 4 суток с мочой, меньшая — через кишечник.

Показания к применению. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, скарлатина, дифтерия, синусит, отит, пневмония, в том числе аспирационная, абсцесс легкого, бронхит), урогенитальной зоны (хламидиоз, эндометрит, вагинальные инфекции, тубоовариальное воспаление), кожи и мягких тканей (инфицированные раны, абсцессы), брюшной полости (перитонит, абсцесс), полости рта, острый и хронический остеомиелит, септицемия (прежде всего анаэробная), бактериальный эндокардит, угревая сыпь (наружно — **Dalacin T** в виде геля).

Применение. Назначают внутрь по 0,15-0,45 г через каждые 6-8 ч; детям — 0,008-0,025 г/кг в сутки (в 3-4 приема); внутримышечно или внутривенно (капельно, со скоростью не более 0,03 г в минуту) 0,3 г 2 раза в день, при тяжелых инфекциях — до 1,2-4,8 г в сутки (2-4 введения), детям — 0,01-0,04 г/кг/сут (3-4 введения); вагинально 1 аппликатор с кремом на ночь в течение 3 дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, миастения.

Ограничения к применению. Выраженные нарушения функции печени и почек, грудной возраст (до 1 мес.), беременность и период лактации (следует прекратить грудное вскармливание)

Побочные эффекты. Диспепсия (боли в животе, тошнота, рвота, диарея), эзофагит, желтуха, нарушение функции печени, лейкопения, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, дисбактериоз (кломострициальный псевдомембранозный колит), аллергические реакции (крапивница, эритема). В месте инъекции могут отмечаться раздражение, болезненность, инфильтраты и абсцессы, тромбоз. При быстром внутривенном введении — сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс, остановка сердца), артериальная гипотония.

5. Аминогликозиды

Антибиотики этой группы продуцируют лучистые грибы *Actinomyces* (неомицин, канамицин, тобрамицин), *Streptomyces* (стрептомицин), *Micromonospora* (гентамицин и др.) Аминогликозиды получили свое название благодаря наличию в молекуле аминсахаридов, которые соединены гликозид-

ной связью с агликоновым фрагментом. Структурным элементом аминогликозидов является 2-дезоксид-Д-стрептамин. Некоторые аминогликозиды являются полусинтетическими (амикацин — производное канамицина А). Препараты этой группы имеют широкий спектр действия, оказывая бактерицидное действие на многие грамположительные и особенно грамотрицательные бактерии. В малых концентрациях они связывают 30S субъединицу рибосомы микробной клетки и останавливают синтез белка (бактериостатическое действие), а в больших нарушают проницаемость и барьерные функции цитоплазматических мембран (бактерицидное действие). Для всех препаратов этой группы характерно нефро- и особенно ототоксическое действие (на кохлеарный и вестибулярный аппараты).

Амикацин (международное название — Amikacin)

Фирменные названия: Amika, Amikacin, Amicacin sulfat, Amikin, Likacin, Selemycin, Farcyclin

Форма выпуска: раствор для инъекций в 1 мл — 0,05 г; ОД25 г; 0,25 г или 0,5 г активного вещества, сухое вещество для инъекций 0,1 и 0,5 г.

Фармакологические свойства. Амикацин получают из канамицина (полусинтетический антибиотик). Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (синегнойная и кишечная палочки, клебсиеллы, серрации, провиденсии, энтеробактер, сальмонеллы, шигеллы, стафилококки). Практически не всасывается из ЖКТ. В связи с этим препарат вводят только парентерально (внутримышечно и внутривенно — струйно или капельно). Препарат проходит гистогематические барьеры, проникает в ткани и накапливается в тканевой жидкости (не в клетках). $T_{1/2}$ — 2 ч. Экскреция осуществляется преимущественно через почки, чем объясняется создание высоких концентраций в моче.

Показания к применению. Пневмония, абсцесс легкого, перитонит, сепсис, менингит, остеомиелит, эндокардит, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные язвы и пролежни различного генеза, ожоги, инфекции почек и мочевыводящих путей, послеоперационные инфекции.

Применение. Доза для взрослых и детей составляет 0,01 г/кг 2-3 раза в сутки. При инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, — до 0,015 г/кг. Продолжительность лечения при внутривенном введении — 3-7 дней, при внутримышечном — 7-10 дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, неврит слухового нерва, нарушение функции почек, почечная недостаточность, уремия. При беременности назначают только по жизненным показаниям.

Побочные эффекты. Нарушение слуха и равновесия, поражение почек, головная боль, тошнота, рвота, изменения клеточного состава периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, аллергические реакции (кожный зуд, крапивница).

Гентамицин (международное название — Gentamicin)

Фирменные названия: Amgent, Garamycin, Gentamax, Gentamicin, Gentamicin K, Gentamicin-ratiopharm, Gentamicin-Teva, Gentamicin sulfate, Gentamicinbene, Gensyn, Megental, Гентамицина сульфат-Дарница.

Форма выпуска: раствор для инъекций в 1 мл — 0,01 г; 0,02 или 0,04 г активного вещества; мазь 0,1 %; крем 0,1 %; аэрозоль для наружного применения 0,1 %.

Фармакологические свойства. Эффективен в отношении грамположительных и многих грамотрицательных бактерий (в том числе синегнойной палочки, протей, кишечной палочки, стафилококков и др.). В ЖКТ всасывается плохо, поэтому для системного действия вводят внутримышечно или внутривенно. C_{\max} в плазме после инъекции достигается через 60 мин. Антимикробная концентрация в крови сохраняется 8-12 ч. В обычных условиях через гематоэнцефалический барьер не проникает. Выделяется преимущественно в неизменном виде почками, где создается его высокая концентрация.

Показания к применению. Абсцесс легкого, перитонит, сепсис, менингит, остеомиелит, эндокардит, гнойные инфекции, инфекции почек и мочевыводящих путей.

Применение. Суточная доза для взрослых — 0,003 г/кг в 3 приема. При тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 0,005 г/кг в 3-4 приема. При инфекциях мочевыводящих путей суточная доза для взрослых и детей старше 14 лет составляет 0,0008-0,0012 г/кг. Максимальная суточная доза для детей всех возрастов — 0,005 г/кг. Средняя продолжительность лечения — 6-7 дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, неврит слухового нерва, тяжелая почечная недостаточность, уремия. При беременности используют только по жизненным показаниям, ограничен к применению в младенческом возрасте.

Побочные эффекты. Нарушения слуха и равновесия, поражение почек, головная боль, тошнота, рвота, судороги, мышечная слабость, изменение клеточного состава периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия, аллергические реакции (кожный зуд, крапивница).

Неомицин (международное название — Neomycin)

Фирменные названия: Neomycin sulfate, Sofrana.

Форма выпуска: капсулы по 0,35 г; мазь 0,5 и 2 %.

Фармакологические свойства. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Не влияет на стрептококки, анаэробную микрофлору, патогенные грибы, вирусы. Всасывается легко и полно. C_{\max} достигается через 0,5-1,5 ч. В плазме связывается с белками на 10 %. Хорошо проникает в органы и ткани, за исключением мозга, костей, мышц, жировой ткани, молока и желчи. Проходит через плацентарный барьер. Метаболизму не подвергается. $T_{1/2}$ — 2-4 ч. Выводится почками.

Показания к применению. Блефарит, блефароконъюнктивит, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, предоперационная подготовка при операциях на кишечнике, заболевания ЖКТ, вызванные чувствительными к препарату

микроорганизмами, инфекционно-воспалительные заболевания кожи (псориаз, инфицированная экзема, инфицированные раны).

Применение. Назначают по 1-2 капсуле и сутки. Продолжительность лечения — 5-7 дней. Для предоперационной подготовки назначают 1-2 дня.

Противопоказания. Повышенная чувствительность (в том числе к другим аминогликозидам), поражения вестибулярного нерва, нарушение функции почек, паркинсонизм, миастения, ботулизм, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Нарушение функции почек, ЦНС (сонливость, слабость, мышечные подергивания, параличи, эпилептические припадки, покалывание и онемение конечностей), снижение слуха (шум в ушах и ощущение заложенности), вестибулярные расстройства (неустойчивость и шаткость походки, головокружение, тошнота, рвота), блокада нейромышечной передачи (затруднение дыхания), аллергические реакции.

Стрептомицин (международное название — Streptomycin)

Фирменные названия: Streptomycin, Streptomycin sulfate, Стрептомицин-КМП.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,5 и 1,0 г.

Фармакологические свойства. Стрептомицин активен в отношении микобактерий туберкулеза, большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (клебсиеллы, протей, кишечная палочка и т.д.).

При внутримышечном введении быстро и полностью абсорбируется в кровь. Создает высокие концентрации в почках, легких, печени и внеклеточной жидкости, обладает слабой тропностью к костной и жировой тканям. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Через неповрежденный гематоэнцефалический барьер не проходит. Связывается с белками крови менее чем на 10 %. Метаболизму не подвергается. $T_{1/2}$ — 2-4 ч. Экскретируется в основном почками (95 %) в неизменном виде.

Показания к применению. Туберкулез, гнойно-воспалительные процессы различной локализации.

Применение. Назначают взрослым по 0,5-1,0 г на прием (внутримышечно). Высшая суточная доза — 2,0 г. Для детей и подростков суточная доза — 0,015-0,02 г/кг (внутримышечно), однократно. Высшая суточная доза для детей — 0,5 г, для подростков — 1,0 г. Интратрахеально и в виде аэрозолей, взрослым — 0,5-1,0 г. Внутрикавернозно — инсуффляции в виде мелкодисперсного порошка и инсталляции 10 % раствора 1 раз в сутки не более 1,0 г (*только в условиях стационара!*). При инфекции нетуберкулезной этиологии суточную дозу вводят в 3-4 приема с интервалом 6-8 ч не более 14 дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, ботулизм, миастения, патология VIII пары черепно-мозговых нервов, нарушение функции почек, склонность к кровоточивости.

Ограничения к применению. Беременность, кормление грудью (на время лечения следует прекратить грудное вскармливание).

Побочные эффекты. Нарушение функции почек, судорожные сокращения мышц, глухота, поражение вестибулярного нерва (головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость походки); угнетение нейромышечной передачи (затруд-

нение дыхания, ночные апноэ); повышенная кровоточивость, полинейропатия, аллергические реакции (покраснение и боль в месте введения).

Тобрамицин (международное название — **Tobramycin**)

Фирменные названия: Brulamycin, Nebcin, Tobrex, Tobramycin sulfate.

Форма выпуска: раствор для инъекций в 1 мл — 0,01 г; 0,02 и 0,04 г активного вещества; глазные капли 0,3 %; глазная мазь 0,3 %.

Фармакологические свойства. Наиболее активен в отношении *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter species*, *species*, *E.coli*, *Klebsiella species*, *Morganella morganii*, *aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proviia species*, *Serratia species*.

Быстро всасывается при внутримышечном введении. Стах достигается через 30-90 мин. Однократная внутривенная или внутримышечная инъекция обеспечивает терапевтическую концентрацию в организме (4-6 мкг/мл) на 6-8 ч. Не связывается с белками плазмы. Проникает в мокроту, перитонеальную и синовиальную жидкости, содержимое абсцесса. Проходит через плаценту. Выделяется почками в неизменном виде (93 % в сутки). $T_{1/2}$ — 2 ч. Диализом удаляется 25-70 %.

Показания к применению. Тяжелые бактериальные инфекции: септицемия у новорожденных, детей и взрослых, инфекции нижних отделов дыхательного тракта, в том числе при муковисцидозе, эмпиема плевры, менингите, инфекции брюшной полости, в том числе перитонит, инфекции кожи и костей, осложненные и рецидивирующие инфекции мочевого тракта, инфекции глаза и его придатков.

Применение. Вводят внутримышечно, внутривенно, конъюнктивально. Для взрослых насыщающая доза — 0,0015-0,002 г/кг, поддерживающая — от 0,003 г/кг в сутки в 3 приема (каждые 8 ч) до 0,005 г/кг в сутки через 6 ч; для детей — 0,006-0,0075 г/кг в сутки в 3-4 приема, недоношенных и новорожденных — до 0,004 г/кг в сутки в 2 приема. Обычная продолжительность курса — 7-10 дней. Для внутривенных инфузий разводят в 50-100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы, вводят капельно в течение 20-60 мин. Глазные капли — конъюнктивально, по 1 капле в глаз, 5 раз в день, при острых инфекциях можно — через 0,5-1 ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, в том числе к другим аминогликозидам, миастения, паркинсонизм, хроническая почечная недостаточность, нарушение функции VIII пары черепных нервов, дегидратация, беременность, пожилой возраст.

Побочные эффекты. Необратимое поражение вестибулярной и слуховой ветвей VIII пары черепно-мозговых нервов с частичной или полной двусторонней глухотой, головокружение, шум в ушах, головная боль, нарушение ориентации, сонливость, парестезии, мышечные фасцикуляции, судороги, нарушение функции почек (олигурия, цилиндрурия, протеинурия, повышение уровня креатинина и азота мочевины), анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, эозинофилия, повышение активности АЛТ, АСТ и ЛДГ, уровня билирубина, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, лихорад-

ка, сыпь, кожный зуд, тошнота, диарея, анафилаксия. При конъюнктивальном применении — местные аллергические реакции в виде зуда, припухания век.

Передозировка. Проявляется острой почечной недостаточностью, слуховыми и вестибулярными нарушениями, нейромышечной блокадой, параличом дыхательной мускулатуры. Необходимо соблюдать меры предосторожности: пациенты должны находиться под строгим врачебным контролем из-за высокого потенциального риска нейротоксических и нефротоксических эффектов, рекомендуется регулярно проводить аудиометрические тесты. Следует иметь в виду, что у ряда пациентов необратимая частичная или полная глухота может сформироваться уже после окончания лечения. Пожилым больным и больным с почечной недостаточностью необходимо снизить дозу или увеличить интервалы между введениями. Показано регулярное определение уровня креатинина, азота мочевины, кальция, натрия, магния в плазме, относительной плотности мочи, белка в моче, мочевого осадка. Длительное местное применение может привести к суперинфекции, в том числе грибковой.

6. Ансамицины

Ансамицины — группа антибиотиков, образуемых лучистым грибом *Streptomyces mediterranei*. Трансформация химической структуры природных ансамицинов позволила получить полусинтетические производные, основным представителем которых является рифампицин. Препараты этой группы действуют бактерицидно за счет проникновения через клеточные мембраны и подавление синтеза РНК. При этом образуется комплекс с ДНК-зависимой РНК-полимеразой.

Рифампицин (международное название — Rifampicin)

Фирменные названия: Venemycin, R-Cm, Rimactane, Rifadin, Rifamor, Rifampicin, Rifogal, Riftan, Tibinil, Tibicin.

Форма выпуска: капсулы по 0,15 и 0,3 г; сухое вещество для инфузий по 0,15 г; раствор для внутримышечных инъекций или местного применения 1,5 мл — 0,125 г активного вещества и 3 мл — 0,25 г активного вещества; раствор для внутривенного введения 10 мл — 0,5 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Активен в отношении микобактерий туберкулеза, грамположительных: стафилококков, стрептококков, палочки сибирской язвы, клостридий, и некоторых грамотрицательных бактерий. Действует на возбудителей бруцеллеза, легионеллеза, сыпного тифа, лепры, трахомы.

Быстро и полно всасывается в ЖКТ. C_{\max} в крови достигается через 2-2,5 ч после приема внутрь. При внутривенном введении терапевтическая концентрация сохраняется в течение 8-12 ч. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, наибольшая концентрация создается в печени и почках. Выводится из организма с желчью и мочой.

Показания к применению. Туберкулез, остеомиелит, бронхит, пневмония, пиелонефрит, лепра, гонорея, отит, холецистит.

Применение. Назначают рифампицин внутрь (натошак) или парентерально. Лечение туберкулеза: средняя суточная доза для взрослых внутривенно и внутрь — 0,45 г 1 раз в день. Средняя суточная доза для детей старше 3 лет —

0,01 г/кг, но не более 0,45 г в сутки. Продолжительность приема при туберкулезе может составлять 12 мес. и более. При других инфекциях для взрослых — 0,9-1,2 г в сутки; кратность назначения — 2 раза. После исчезновения симптомов лечение продолжают еще 2-3 дня.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, заболевания печени и почек, беременность, кормление грудью (обязателен отказ от грудного вскармливания).

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, увеличение печеночных трансаминаз в крови, головная боль, артралгии, нарушение зрения, лейкопения, нарушения менструального цикла, крапивница, отек Квинке и другие аллергические проявления.

7. Тетрациклины

В группе тетрациклинов представлен ряд антибиотиков и их полусинтетических производных, родственных по химическому строению, антимикробному спектру и механизму действия. В основе их химического строения лежит конденсированная четырехциклическая система, имеющая общее название "тетрациклин". В основе механизма антибактериального действия тетрациклинов лежит подавление ими биосинтеза белка микробной клетки на уровне рибосом. В обычно применяемых дозах тетрациклины действуют бактериостатически. Отдельные препараты различаются между собой по силе действия, скорости всасывания и выведения из организма, метаболизму.

Тетрациклин (международное название — *Tetracycline*)

Фирменные названия: Imex, Tetramen, Tetracycline-Teva.

Форма выпуска: капсулы по 0,25 и 0,5 г; мазь, содержащая в 1 г — 0,3 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Характеризуется широким спектром действия. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, воздействует на спирохеты, лептоспиры, риккетсии, крупные вирусы.

После приема внутрь всасывается до 66 % принятой дозы. Связывается с белками на 65 %. Хорошо проникает в различные органы и ткани, а также биологические жидкости: желчь, синовиальную, асцитическую, цереброспинальную (в последней концентрация составляет 10-25 % от таковой в плазме), избирательно накапливается в костях, печени, селезенке, опухолях, зубах. Проходит через плаценту и в грудное молоко. Метаболизму не подвергается. Экскретируется почками и с желчью.

Показания к применению. Актиномикоз, бронхит, пневмония, бруцеллез, конъюнктивит, инфекции мочеполовых путей, гингивит, стоматит, средний отит, фарингит, синусит, пситтакоз, лихорадка скалистых гор, Ку-лихорадка, сифилис, трахома, дизентерия, ангина, коклюш, скарлатина, гонорея, туляремия, тиф, бактериальный эндокардит, гнойный менингит, холецистит, инфекции кожи и мягких тканей.

Применение. Назначают внутрь: взрослым — по 0,25-0,5 г 4 раза в сутки; детям старше 8 лет — по 0,00625-0,0125 г/кг каждые 6 ч или по 0,0125-0,025

г/кг каждые 12 ч. Курс лечения — 5-7 дней. Наружно применяют несколько раз в сутки, при необходимости накладывают слабую повязку. Интраконъюнктивально — 3-5 раз в день.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, нарушение функции печени и почек, беременность и период лактации (на время лечения прекращают грудное вскармливание), детский возраст (до 8 лет).

Побочные эффекты. Диспептические явления, поражения печени и почек, панкреатит, головокружение, светобоязнь, шаткость походки, пигментация кожи, слизистых оболочек, зубной эмали у детей, повышение внутричерепного давления, дисбактериоз, гиповитаминоз, фотосенсибилизация, аллергические реакции.

Доксициклин (международное название — Doxycycline)

Фирменные названия: Apo-Doxy, Vibramycin, Dovicin, Ppxal, Doxybene, Doximen, Doksiciklin, Doxycyclin, Doxycycline, Doxycyclin Nicomed, Doxycyclin Rivopharm, Doxycycline hydrochloride, Medomycine, Monocline, Novo-Doxylin, Etidoxin, Unidox solutab.

Форма выпуска: капсулы, таблетки по 0,05 г; 0,1 и 0,2 г; сироп в 1 мл — 0,01 г активного вещества; сухое вещество для инфузий 0,1 и 0,2 г во флаконах.

Фармакологические свойства. Производное тетрациклина, получаемое синтетически из оксотетрациклина. Антибактериальный спектр сходен с тетрациклином. Активен в отношении большинства грамположительные и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе микоплазм, хламидии, риккетсий, иерсиний, бруцелл, вибрионов, бактероидов, клостридий, фузобактерий, простейших (малярийный плазмодий, амеба и др.). Наиболее чувствительны *H. influenzae* и внутриклеточные патогенные микроорганизмы.

В сочетании с хинином высокоэффективен при лечении малярии. Блокирует металлопротеиназы матрикса (ферменты, катализирующие деградацию коллагена и протеогликанов) в хряще, приводит к уменьшению поражений при остеоартрозе (экспериментальные данные). Оказывает выраженный эффект при обострении бронхолегочной инфекции (обычно стафилококковой этиологии) у пациентов с муковисцидозом, синдроме Рейтера, обусловленном хламидиями, кожном лейшманиозе. Наиболее эффективен при лечении гранулоцитарного эрлихиоза. У пожилых пациентов проявляет эффект при эмпирической терапии острых простатитов и мочевого инфекции, вызванной бактериями *Escherichia*.

После приема внутрь практически полностью абсорбируется. C_{max} — 3,61 мкг/мл, константа скорости элиминации 0,049 в час. $T_{1/2}$ в плазме составляет 10-20 ч (в основном — 12-14 ч, в среднем — 16,3 ч). Пик содержания в крови отмечается в среднем через 2,6 ч. С белками плазмы связывается на 80-92 %. Проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в желчь, секрет околоносовых пазух, плевральный выпот, синовиальную и асцитическую жидкости, слюну. Накапливается в костях, зубах, печени, селезенке, предстательной железе, создает терапевтические концентрации в тканях глаза. Проникает через плаценту и обнаруживается в организме плода. В печени биотрансформируется 30-60 %. Концентрируется в печени, выделяется с желчью, мочой и фекалиями в больших количествах и биологически активной форме. 20-60 % дозы экскре-

тируется кишечником, остальные 35-60 % — почками (из них 20-50 % — в неизменном виде). Уровень почечного выделения составляет 40 % за 72 ч. Возможна кумуляция. Образует нерастворимые комплексы с кальцием в костях и зубах.

Показания к применению. Инфекции, вызванные *H. influenzae*, внутриклеточными патогенными микроорганизмами (хламидии, микоплазмы), риккетсиями, боррелиями (препарат выбора); Ку-лихорадка, пятнистая лихорадка скалистых гор, тифы, бруцеллез, иерсиниоз, бациллярная и амебная дизентерия, туляремия, холера, болезнь Лайма (I стадия), актиномикоз, малярия, лептоспироз, трахрома, пситтакоз, гранулоци-тарный эрлихиоз и др.; заболевания ЛОР-органов и нижних отделов дыхательных путей (синусит, отит, тонзиллит, острый бронхит, обострения хронического бронхита, пневмония, плеврит), холецистит, холангит, перитонит, проктит, периодонтит, инфекции мочевых путей, урогенитальный микоплазмоз, воспалительные заболевания органов малого таза в острой стадии у женщин (эндометрит), острый простатит, эpidидимит, гонорея, сифилис, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, угревая сыпь, инфекционные язвенные кератиты. Профилактика хирургических инфекций после медицинских аборт, операций на толстой кишке, профилактика малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, при кратковременных путешествиях (менее 4 мес.) на территории, где отмечена резистентность плазмодия к хлорохину и/или пириметамин-сульфадоксину. Высоко эффективен при пневмониях и острых бронхитах микоплазменной этиологии. При наличии показаний к антибактериальной терапии при обострении хронического бронхита, в том числе у больных с бронхиальной астмой, применяется как препарат первого ряда у пациентов до 65 лет без сопутствующих заболеваний (такие обострения чаще ассоциированы с *Haemophilus influenzae*). В офтальмологической практике используется для лечения язвенных кератитов стафило-, стрепто- и пневмококковой этиологии.

Применение. Назначают внутрь после еды (можно запивать молоком или кефиром), а также внутривенно капельно в течение 1-4 ч (первоначально содержимое ампулы (0,1 г) растворяют в 10 мл воды для инъекций, затем полученный раствор разбавляют в 1000 мл физиологического раствора). Начальная суточная доза для взрослых — 0,1-0,2 г (можно в 2 приема), в дальнейшем — 0,1 г. Для детей 9-12 лет — 0,004 г/кг в сутки в 1-й день и 0,002 г/кг — в дальнейшем.

При воспалительных заболеваниях малого таза у женщин в острой стадии — внутривенно 0,1 г каждые 12 ч, обычно в сочетании с цефалоспорином III поколения; возможно назначение внутрь (после предварительного парентерального введения клиндамицина и гентамицина) 0,1 г 2 раза в день в течение 14 дней.

Для профилактики инфекций после медицинского аборта — 0,1 г внутрь за 1 ч до аборта и 0,2 г внутрь через 30 мин после него. При первичном и вторичном сифилисе — 0,3 г в сутки не менее 10 дней. При гонорее — 0,1 г 2 раза в день в течение 2-4 дней, либо однократно 0,3 г. При угревой сыпи — 0,05 г в сутки, курс лечения — 6-12 недель.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, порфирия, тяжелая печеночная недостаточность, лейкопения, беременность (вторая половина), кормление грудью (на период лечения следует воздержаться от грудного вскармливания), детский возраст (до 9 лет — период развития зубов).

Побочные эффекты. Головокружение, потливость, коллапс, доброкачественная интракраниальная гипертензия, тошнота, рвота, анорексия, абдоминалгии, диарея, запор, дисфагия, глоссит, эзофагит, дисбактериоз, грибковые инфекции, реинфекции резистентными штаммами, эозинофилия, нейтропения, фотосенсибилизация, устойчивое изменение цвета зубной эмали, аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, отек Квинке).

Метациклин (международное название — *Metacycline*)

Фирменные названия: Metacyclin hydrochloride, Randomycin.

Форма выпуска: капсулы по 0,15 и 0,3 г.

Фармакологические свойства. Полусинтетический тетрациклин, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также спирохет, лептоспир, риккетсий, крупных вирусов и некоторых простейших.

После приема внутрь всасывается около 60 %, пища замедляет абсорбцию. Стах достигается через 2-4 ч. Связь с белками плазмы — 40 %. Хорошо проникает в различные органы и ткани и через плаценту, секретуруется в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 6-10 ч. Экскретируется в основном почками (10 % в неизменном виде).

Показания к применению. Вульгарные угри, актиномикоз, бронхит, бруцеллез, конъюнктивит, инфекции мочевыводящих путей, гингивит, стоматит, паховая гранулема, мягкий шанкр, средний отит, фарингит, пневмония, синусит, пситтакоз, Ку-лихорадка, лихорадка скалистых гор, тиф, сифилис, трахома, инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, уретрит, тропическая гранулема, хламидиоз, гонококковый артрит, гонорея, инфекции желчевыводящих путей, энтероколит, розацеа.

Применение. Назначают взрослым и детям старше 12 лет по 0,3 г 2 раза в сутки во время или сразу после еды. При тяжелых состояниях дозу увеличивают до 0,9 г в сутки. Детям 8-12 лет: в легких случаях — 0,0075-0,01 г/кг, в тяжелых — до 0,015 г/кг в 2-4 приёма во время или сразу после еды. Курс лечения — 7-10 Дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, печеночно-почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 8 лет), несахарный диабет, период лактации.

Побочные эффекты. Головокружение, светобоязнь, неустойчивость походки, симптомы внутричерепной гипертензии, диспептические явления (тошнота, рвота, диарея, боли в животе); гепатит, панкреатит, несахарный диабет, пигментация зубов и слизистых оболочек, фотосенсибилизация кожи, кандидоз, дисбактериоз, гиповитаминоз, аллергические реакции.

8. Амфениколы

Основной препарат этой группы — хлорамфеникол — продукт жизнедеятельности микроорганизма *Streptomyces venezuelae*. Антибактериальными свойствами обладает левовращающий стереоизомер (левомецетин). Механизм антимикробного действия хлорамфеникола связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов. Он блокирует полимеризацию активированных аминокислотных остатков, связанных с матричной РНК. В обычных дозах оказывает бактериостатическое действие. Устойчивость микроорганизмов к хлорамфениколу развивается относительно медленно. При этом, как правило, перекрестной устойчивости к другим химиотерапевтическим средствам не возникает.

Хлорамфеникол (международное название — Chloramphenicol)

Фирменные названия: Levomycetin, Syntomycin, Левомецетин-Дарница, Левомецетин-КМП.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; таблетки ретард по 0,65 г; капсулы по 0,25 г; линимент 1 % 5 и 10 % глазные капли 0,25 %.

Фармакологические свойства. Хлорамфеникол эффективен в отношении многих грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков), грамотрицательных кокков (гонококков и менингококков), бактерий (кишечной и гемофильной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, серраций, иерсиний, протей), анаэробов, риккетсий, спирохет, некоторых крупных вирусов (возбудителей трахомы, пситтакоза, пахового лимфогранулематоза и др.); действует на штаммы, толерантные к пенициллину, стрептомицину, сульфониламидам. Слабо активен в отношении кислотоустойчивых бактерий, синегнойной палочки, клостридий и простейших.

Препарат при приеме внутрь быстро всасывается в ЖКТ, C_{\max} в плазме крови достигается через 2-3 ч, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 4-5 ч, биодоступность — 75-90 %. Связывание с белками плазмы — 50-60 %. Проникает в органы и жидкости организма, проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, обнаруживается в материнском молоке. В ликворе концентрация в 2 раза меньше, чем в плазме. Основное количество подвергается биотрансформации в печени; образующиеся конъюгаты и около 10 % неизмененного хлорамфеникола выделяются почками, частично — с желчью и фекалиями. В кишечнике под действием кишечных бактерий гидролизуются с образованием неактивных метаболитов.

Показания к применению. Брюшной тиф, сыпной тиф, паратиф, бруцеллез, риккетсиоз, туляремия, дизентерия, коклюш, хламидиоз, менингит, абсцесс головного мозга, пневмония, сепсис, остеомиелит, гнойно-воспалительные заболевания кожи (фурункулы, карбункулы), гнойные раны, инфицированные ожоги, инфекционные заболевания глаз (конъюнктивит, кератит, блефарит, трахома).

Применение. Назначают внутрь за 30 мин до еды (в случае тошноты и рвоты — через 1 ч после еды). Режим дозирования индивидуальный. Разовая доза для взрослых — 0,25-0,5 г; суточная — 2,0 г (в особо тяжелых случаях — до 4,0 г под строгим наблюдением врача и контролем за состоянием крови и функцией почек). Суточную дозу делят на 3-4. Разовая доза для детей до 3 лет

— 10-15 мг/кг массы тела; старше 8 лет — по 0,2-0,3 г. Кратность назначения — 3-4 раза в сутки. Курс лечения — 7-10 дней (по показаниям, при условии хорошей переносимости — до 2 недель). Местно, на кожу наносят 5-10 % линимент на поврежденные участки кожи непосредственно или, пропитав линиментом, стерильные марлевые салфетки. Возможно применение с окклюзионной повязкой. Перевязки проводят через 1-3 дня (реже — через 4-5 дней) до полного очищения раны. Конъюнктивально при лечении гнойно-воспалительных заболеваний глаз применяют 1 % линимент или 0,25 % водный раствор.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, заболевания органов кроветворения, острая интермиттирующая порфирия, выраженные нарушения функции почек и печени, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, псориаз, экзема, грибковые заболевания кожи, беременность, кормление грудью (обязателен отказ от грудного вскармливания), ранний детский возраст (первые месяцы жизни).

Ограничения к применению. Заболевания сердечно-сосудистой системы, склонность к аллергическим заболеваниям.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, раздражение слизистых оболочек рта, зева, лейкопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, гипогемоглобинемия, агранулоцитоз, апластическая анемия, психомоторные расстройства, нарушения сознания, зрительные и слуховые галлюцинации, нарушение вкуса, снижение остроты слуха и зрения, дисбактериоз, суперинфекция (кандидомикоз, стафилококкоз и др.), кардиоваскулярный коллапс (у детей до 1 года), дерматит, аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек).

9. Карбапенемы

Карбапенемы — антибиотики группы β -лактамов. Устойчивы к пенициллиназам и цефалоспориномам. Взаимодействуют с рецепторами — специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозят синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки (вследствие структурного сходства с D-аланин-D-аланином ингибируют транспептидазу и угнетают образование поперечных сшивок между цепочками пептидогликана) и способствуют высвобождению аутолитических ферментов клеточной стенки, что вызывает ее повреждение и гибель бактерий.

Меропенем (международное название — Meropenem)

Фирменное название: Meronem.

Форма выпуска: порошок для инъекций во флаконах по 0,5 и 1,0 г.

Фармакологические свойства. Активен в отношении грамположительных аэробов: стафилококки золотистый и эпидермальный (в том числе β -лактамазопродуцирующие штаммы), *Streptococcus pneumoniae* (включая пенициллиноустойчивые штаммы), *Streptococcus viridans*; грамотрицательных микроорганизмов: кишечная палочка, *Acinetobacter*, *Aeromonas hydrophilia*, *Campylobacter*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *H. influenzae*, в том числе ампициллинрезистентные и β -лактамазопродуцирующие штаммы, *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae* и *oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, включая β -лактамазопродуцирующие штаммы, *Morganella morganii*, *Neisseria*

meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Serratia marcescens, Shigella, Yersinia enterocolitica и анаэробных бактерий — Bacteroides (distasonis, fragilis, ovatus, thetaiotaomicron), Clostridium (difficile, perfringens), Eubacterium lentum, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Prevotella (bivia, intermedia, melaninogenica), Porphyromonas asaccharolytica, Propionibacterium acnes.

После внутривенного введения, в зависимости от дозы (0,5 или 1,0 г), значения C_{max} составляют 23 мкг/мл и 45 мкг/мл соответственно. Связывается с белками плазмы на 2 %. Легко проникает в различные ткани и жидкости (включая спинномозговую) организма, бактерицидные концентрации создаются через 0,5-1,5 ч после начала инфузии. Подвергается незначительной биотрансформации в печени с образованием единственного метаболита (неактивного). $T_{1/2}$ — 1 ч. Экскретируется в основном почками (более 70 % в неизменном виде).

Показания к применению. Инфекции дыхательных путей и легких (включая госпитальные пневмонии), мочевыводящей системы, брюшной полости, гинекологические, кожи и мягких тканей; менингит, септицемия, эмпирическая терапия при подозрении на бактериальную инфекцию у взрослых больных с нейтропемией (монотерапия или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми препаратами).

Применение. Взрослым — по 0,5 г внутривенно каждые 8 ч, при внутрибольничных инфекциях — 1,0 г 3 раза в сутки, менингите — 2,0 г каждые 8 ч. При клиренсе креатинина от 26 до 50 мл/мин — в дозе 0,5-2,0 г каждые 12 ч, от 10 до 25 мл/мин — 1/2 рекомендуемой дозы каждые 12ч, менее 10 мл/мин — 1/2 обычной дозы 1 раз в сутки; детям от 3 мес. до 12 лет — 0,01-0,012 г/кг каждые 8 ч, при менингите — 0,04 г/кг 3 раза в сутки.

Препарат может вводиться внутривенно в виде болюса, при этом разводится из расчета 5 мл растворителя (изотонический раствор натрия хлорида или 5 % раствор глюкозы) на каждые 0,25 г и вводится медленно струйно в течение 5 мин или в виде капельной инфузии: в 50-250 мл растворителя и вводится за 15-30 мин.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, в том числе к другим β-лактамным антибиотикам, грудной возраст (до 3 мес.).

Побочные эффекты. Бессонница, повышенная возбудимость, беспокойство, депрессия, нарушения сознания, галлюцинации, эпилептиформные припадки, парестезии, сердечная недостаточность, тахи- или брадикардия, гипо- или гипертензия, синкопальные состояния, инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, диспноэ, тошнота, рвота, диарея, боль в эпигастральной области, псевдомембранозный колит, холестатический гепатит, дизурия, отеки, нарушение функций почек, гематурия, анемия, эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения или тромбоцитемия, повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ) и билирубина в крови, положительная проба Кумбса, кандидомикоз, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок), реакции в месте введения (флебит, тромбоз флебит).

Импипенем (международное название — Imipenem)

Фирменное название: Tienam.

Форма выпуска: сухое вещество для внутримышечных инъекций во флаконах по 0,5 г имипенема и циластатина натрия.

Фармакологические свойства. Тиенам — комбинированный препарат, состоящий из имипенема и циластатина натрия. Имипенем — антибиотик группы карбапенемов, а циластатин натрия — специфический ингибитор фермента, осуществляющего метаболизм имипенема в почках и в результате этого значительно повышающий концентрацию имипенема в мочевыводящих путях. Имипенем активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, грамположительных кокков, включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу и большинство метициллинрезистентных штаммов, а также листерий, клостридий и некоторых анаэробных микроорганизмов (бактероиды, пептококки, пептострептококки).

Показания к применению. Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции брюшной полости, заболевания дыхательных путей, инфекции мочеполовой системы, костей, суставов, кожи и мягких тканей, эндокардите, инфекционных заболеваниях, вызванных штаммами *Bacteroides fragilis*, устойчивых к аминогликозидам, цефалоспорином, пенициллину.

Применение. Рекомендуемый режим дозирования приведен в расчете на 70 кг массы тела и в пересчете на имипенем. Препарат вводят внутривенно. Взрослым при инфекции легкого течения — по 0,25 г каждые 6 ч; средней тяжести — по 0,5 г каждые 8 ч; тяжелой инфекции — 1,0 г каждые 8 ч. Суточная доза — 0,05 г/кг (не более 4,0 г). Детям (с массой менее 40 кг) препарат назначают из расчета 0,015 г/кг каждые 6 ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, а также к цефалоспорином и пенициллинам.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, эозинофилия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, понижение уровня гемоглобина, олигурия, анурия, острая почечная недостаточность.

10. Монобактамы

Группа антибиотиков-монобактамов структурно отличается от других β -лактамов отсутствием в молекуле конденсированного с β -лактамым ароматического кольца. Механизм антимикробной активности связан со специфическим комплексированием с β -лактамотропными белками (пенициллинсвязывающий белок) клеточной стенки, приводящем к лизису клетки (бактерицидное действие). Высокостабильны в присутствии β -лактамаз (пенициллиназ, цефалоспориноз, карбапенемаз). В отличие от других β -лактамных антибиотиков они не вызывают перекрестной алергизации, которая существенно ограничивает применение пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов.

Азтреонам (международное название — *Aztreonam*)

Фирменное название: Azactam.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций 0,5 и 1,0 г во флаконах.

Фармакологические свойства. Активен в отношении грамотрицательных бактерий. Допустимо применение при алергизации к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам). Сравнительно редко приводит к дисбактериозу.

При парентеральном, введении быстро всасывается. Проходит гистогематические барьеры и проникает в ткани. У пациентов с нормальной функцией почек $T_{1/2}$ — 1,7 ч (1,5-2 ч) независимо от дозы и пути введения (удлиняется при нарушении выделительной функции почек и в пожилом возрасте).

Показания к применению. Тяжелые генерализованные системные инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами: инфекции мочевых путей, септицемия, инфекции нижних дыхательных путей (в том числе пневмония, бронхиты), кожи и мягких тканей, органов малого таза, костей, локализованные паренхиматозные абсцессы, особенно у ослабленных больных и при нарушениях иммунной системы; профилактика послеоперационных инфекций.

Применение. Вводят внутримышечно и внутривенно (струйно и капельно). Дозы устанавливаются индивидуально в зависимости от локализации и тяжести инфекции, чувствительности возбудителя. Для взрослых разовая доза — 0,5-2,0 г (пациентам с выраженными нарушениями функции почек — 1/2 дозы) каждые 8-12 ч, максимальная суточная доза — 8,0 г; для детей старше 1 недели — по 0,03 г/кг, старше 2 лет — по 0,05 г/кг каждые 6-8 ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, беременность, период лактации, новорожденности.

Побочные эффекты. Головная боль, спутанность сознания, повышенное потоотделение, увеличение протромбинового времени, тромбоцитопения, понос, тошнота, рвота, нарушение вкуса, повышение уровня ЩФ, АЛТ и АСТ, боли в мышцах и костях, кожные высыпания, зуд, флебиты и тромбозы при внутривенном введении, неприятные ощущения в месте внутримышечного введения.

11. Гликопептиды

Ванкомицин (международное название — Vancomycin)

Фирменные названия: Vancoled, Vancomycin-Teva, Vancocin, Vanmixan.

Форма выпуска: сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,5 и 1,0 г.

Фармакологические свойства. Ванкомицин — высокомолекулярный углеводосодержащий антибиотик с бактерицидным действием. Образует комплекс с ацид-D-аланин-D-аланином мукопептида клеточной стенки бактерий и нарушает формирование оболочки микроорганизмов, проницаемость их цитоплазматической мембраны и синтез РНК. Влияет на грамположительную флору, активен в отношении стафилококков (включая пенициллиназообразующие и метициллинрезистентные штаммы), стрептококков, пневмококков, энтерококков (включая *E. faecium*), коринебактерий, листерий, актиномицетов и клостридий. Активно действует только на микроорганизмы, находящиеся в стадии размножения.

Практически не связывается с белками плазмы крови. Терапевтические концентрации в крови поддерживаются 8-10 ч после инъекции, $T_{1/2}$ — 1-4 ч. При многократном введении возможна кумуляция. Быстро проникает в полость

плевры и перикарда, синовиальную и асцитическую жидкости, достигая концентрации 50-100 % уровня в плазме крови. Обнаруживается в желчи и ликворе (при менингите). При парентеральном введении практически полностью (на 90 %) элиминируется через почки. При введении внутрь почти целиком выделяется с калом. У больных с нарушением почечной функции и пожилых выведение замедлено ($T_{1/2}$ - 7,5 дня).

Показания к применению. Тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ванкомицину возбудителями (при неэффективности и непереносимости пенициллинов, цефалоспоринов и других антибиотиков): сепсис, эндокардит, пневмония, абсцесс легких, остеомиелит, инфекции кожи, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, энтероколит, менингит.

Применение. Вводят внутривенно (капельно). Взрослым — по 0,5 г каждые 6 ч или по 1,0 г каждые 12 ч. Во избежание коллаптоидных реакций продолжительность инфузии должна быть не менее 60 мин. Детям назначают в суточной дозе 0,04 г/кг, каждая доза должна вводиться не менее 60 мин. У больных с нарушением выделительной функции почек дозу уменьшают с учетом значений клиренса креатинина. При псевдомембранозном колите назначают внутрь в виде раствора: взрослым — в суточной дозе 0,5-2,0 г в 3-4 приема, детям — 0,04 г/кг в 3-4 приема.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, неврит слухового нерва, беременность (I триместр), период лактации.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, горький вкус во рту, озноб, кожный зуд, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, тромбофлебит, васкулит, лихорадка, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения. При быстром внутривенном введении возможны чувство жжения, покраснение верхней части тела (синдром "красной шеи"), боль и мышечный спазм в области спины и груди, артериальная гипотензия, головокружение, шум в ушах. В редких случаях наблюдается ото- и нефротоксическое действие (понижение слуха вплоть до глухоты, почечная недостаточность, азотемия, интерстициальный нефрит).

12. Антибиотики разных групп

Грамицидин (международное название — Gramicidin)

Фирменное название: Gramicidin S.

Форма выпуска: таблетки защечные по 0,0015 г; раствор для местного применения 1 мл - 0,02 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Полипептидный антибиотик. Оказывает бактерицидное действие на большинство грамположительных микроорганизмов. Механизм действия связан с повышением проницаемости мембраны микробной клетки для неорганических катионов за счет формирования сети каналов в липидных структурах мембраны, что обуславливает осмотическую неустойчивость клетки. Предназначен только для местного использования, так как при парентеральном введении развивается генерализованный гемолиз и флебит.

Показания к применению. Инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, в том числе флегмоны, фурункулез, карбункул, пролеж-

ни, средний отит, ожоги кожи, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, блефарит, остеомиелит (применяется в виде раствора); фарингит, афтозные поражения полости рта и глотки, стоматит, гингивит, ангина (применяется препарат в форме защечных таблеток).

Применение. Местно — промывания, орошения, повязки, тампоны. Содержимое флакона извлекают шприцем и разводят 1 : 100 дистиллированной водой. Водный раствор грамицидина можно употреблять в течение 3 дней. Для приготовления спиртового раствора исходный 2 % раствор грамицидина разводят в 100 раз 70 % спиртом; для приготовления жирового раствора исходный 2 % раствор разводят касторовым маслом или ланолином в 25-30 раз. Курс лечения и кратность применения зависят от характера и степени поражения. Защечные таблетки — по 2 таблетки (одну за другой) в течение 20-30 мин 4 раза в день; на курс — 10-20 таблеток.

Противопоказания. Повышенная чувствительность, аллергические реакции в анамнезе, дерматозы.

Ограничения к применению. Беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают грудное вскармливание).

Побочные эффекты. Контактный дерматит, аллергические реакции (кожные высыпания и зуд, лихорадка, ангионевротический отек, крапивница, анафилактический шок).

Фузафунгин (международное название — Fusafungine)

Фирменное название: Bioparox.

Форма выпуска: дозированный аэрозоль для ингаляций, одна доза содержит 0,00295 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Антибиотик, выделенный из культуры *Fusarium lateritium*. Оказывает антибактериальное (широкого спектра) и противовоспалительное действие. Активен в отношении грамположительных (стрептококки группы А, С, G, *Streptococcus pneumoniae*; пневмококки; *Staphylococcus aureus*, в том числе метициллинрезистентные, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus subtilis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium pyogenes*) и грамотрицательных (*Branhamella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*) микроорганизмов, анаэробов (*Clostridium butyricum*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus mutans*), *Mycoplasma pneumoniae*, грибов (*Candida albicans*, *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*).

При местном применении не оказывает системного действия. Аэрозольная форма (в виде микрочастиц) обеспечивает полное покрытие дыхательных путей, проникновение в синусы и бронхиолы. После 4-кратной ингаляции через рот и/или через каждый носовой ход концентрации в легких (80 мкг/мл), трахее и бронхах (40 мкг/мл), носовой полости (60 мкг/мл) превышают МПК (менее 30 мкг/мл) для всех чувствительных микроорганизмов. Приобретенная или перекрестная устойчивость не развивается. Не снижает эффективности системной антибактериальной терапии.

Противовоспалительное действие обеспечивается за счет подавления образования свободных радикалов, уменьшения экссудации и отека слизистой оболочки дыхательных путей.

Показания к применению. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (синусит, ринит, ринофарингит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит), тонзиллэктомия (послеоперационный период).

Применение. Применяют ингаляционно, по 4-6 вдохов через рот и/или каждый носовой ход через 4 ч в течение 10 дней (не более).

Противопоказания. Повышенная чувствительность, ранний детский возраст (до 2,5 лет) в связи с высоким риском развития ларингоспазма.

Побочные эффекты. Раздражение носоглотки, местные реакции кожи и слизистых оболочек (отек и сыпь), приступы чихания, бронхоспазм, дисбактериоз и суперинфекции (при длительном назначении).

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Назовите препарат выбора для лечения активной фазы ревматизма у больного с непереносимостью пенициллинов:

- а) эритромицин;
- б) доксициклин;
- в) цефалексин;
- г) тиенам;
- д) офлоксацин.

2. Выберите препарат, при применении которого контроль картины периферической крови является обязательным:

- а) фузафунгин;
- б) карбенициллин;
- в) доксициклин;
- г) хлорамфеникол;
- д) цефтриаксон.

3. Для антибактериальной терапии пневмонии больному с хроническим гепатитом противопоказаны все препараты, кроме:

- а) цефалексина;
- б) доксициклина;
- в) амоксициллина;
- г) тетрациклина;
- д) рокситромицина.

4. Больным пожилого и старческого возраста нежелательно назначение антибиотиков группы:

- а) пенициллинов;
- б) аминогликозидов;
- в) цефалоспоринов;
- г) карбапенемов;
- д) макролидов.

5. Препаратом выбора для терапии острого пиелонефрита у беременной в I триместре является:

- а) линкомицин;
- б) норфлоксацин;
- в) амоксициллин;

- г) гентамицин;
- д) хлорамфеникол.

6. При применении какого препарата наблюдается фотосенсибилизация:

- а) гентамицина;
- б) доксициклина;
- в) цефуроксима;
- г) цефтриаксона;
- д) ровамицина?

III. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды были первыми синтетическими ХТС, которые нашли широкое применение в практической медицине, однако значения препараты этой группы не потеряли и сегодня. В ряде случаев успешно назначаются при инфекционных заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами. Сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Этот механизм связан с нарушением синтеза фолиевой кислоты, которую многие микроорганизмы не способны усваивать из наружной среды, а синтезируют самостоятельно. В синтезе фолиевой кислоты принимает участие парааминобензойная кислота (ПАБК). Сульфаниламиды являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты и конкурируют с ней за ферменты синтеза (дигидрофолатсинтетаза), что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты. Следствием этого является дефицит тетрагидрофолиевой кислоты, что ведет к нарушению образования азотистых оснований, необходимых для репликации и транскрипции ДНК и РНК, прекращению роста и размножения микроорганизмов.

По времени циркуляции в организме после однократного приема сульфаниламиды разделяют на 4 группы:

- * *короткого действия* (сульфаниламид, сульфадимидин) — до 10 ч;
- * *среднего действия* (сульфадиазин и др.) — 10-24 ч;
- * *длительного действия* (сульфапиридазин, сульфамонетоксин, сульфадиметоксин и др.) — 24-48 ч;
- * *сверхдлительного действия* (сульфален и др.) — более 48 ч.

Почти 65-летний период применения обусловил появление большого количества микробных штаммов, устойчивых к сульфаниламидам. Преодолеть устойчивость удастся, сочетая сульфаниламиды с триметопримом. Последний ингибирует дигидрофолатредуктазу и тормозит превращение появившейся в микробной клетке (несмотря на присутствие сульфаниламидов) дигидрофолиевой кислоты в ее коферментную форму — тетрагидрофолиевую, блокируется перенос одноуглеродистых фрагментов в синтезе пуринов и пиримидинов, результатом чего становится нарушение продукции РНК и ДНК. Созданы высокоэффективные комбинированные препараты, содержащие сульфаниламиды в сочетании с триметопримом (ко-тримоксазол).

3.1. Сульфаниламиды короткого действия

Сульфаниламид (международное название — Sulfanilamide)

Фирменное название: Streptocid.

Форма выпуска: таблетки по 0,3 и 0,5 г; мазь 10 %.

Фармакологические свойства. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: пневмококков, стафилококков, стрептококков, гонококков, палочки Фридендера, кишечной палочки, возбудителя дизентерии, трахомы.

Быстро и полно всасывается в ЖКТ. C_{\max} в крови создается через 1-2 ч, после приема внутрь равномерно распределяется по тканям. Через 4 ч обнаруживается в спинномозговой жидкости. В печени ацетируется с потерей антибактериальных свойств. Выделяется преимущественно (90-95 %) почками.

Показания к применению. Рожистое воспаление, цистит, пиелит, энтероколит.

Применение. Назначают внутрь: взрослым — по 0,5-1,0 г 5-6 раз в день; детям до 1 года — по 0,05-0,1 г на прием; 2-5 лет — по 0,2-0,3 г; 6-12 лет — по 0,3-0,5 г. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая — 2,0 г; суточная — 7,0 г. При поверхностных инфекционных заболеваниях кожи и слизистых оболочек полости носа и уха, при ожогах, язвах и т.п. применяют в виде 10 % мази. При глубоких ранениях сульфаниламид вносят в полость раны в виде тщательно измельченного простерилизованного порошка (5,0-15,0 г), одновременно назначают внутрь. В смеси с норсульфазолом, пенициллином и эфедрином иногда применяют местно (при остром насморке).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим сульфаниламидам), нефроз, нефрит, тиреотоксикоз, анемия, лейкопения.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, цианоз, лейкопения, агранулоцитоз, аллергические реакции.

Сульфадимидин (международное название — Sulfadimidine)

Фирменное название: Sulfadimizin.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г.

Фармакологические свойства. Тормозит размножение пневмококков, менингококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки и некоторых других микроорганизмов, в том числе анаэробов.

Быстро всасывается из ЖКТ (преимущественно в тонкой кишке), на 75-86 % связывается с белками плазмы. Хорошо проникает в ткани (в том числе в ткань легких), быстро выводится из организма, $T_{1/2}$ — 7 ч; элиминация осуществляется преимущественно почками путем клубочковой фильтрации. В печени подвергается биотрансформации (ацетилирование), ацетилированные метаболиты в кислой моче могут выпадать в осадок. Растворимость метаболитов улучшается при подщелачивании мочи.

Показания к применению. Пневмококковые, менингококковая, стрептококковые инфекции, заболевания, вызванные кишечной палочкой: ангина, бронхит, пневмония, гайморит, отит, менингит, воспалительные заболевания

желче- и мочевыводящих путей, раневая инфекция, пиодермия, гонорея, трахома, рожа, дизентерия, токсоплазмоз.

Применение. Применяют внутрь — по 1,0 г 4-6 раз в сутки; при пневмонии и менингите на 1 прием назначают 2,0 г; детям — из расчета 0,1 г/кг на 1 прием, затем — по 0,25 г/кг каждые 4, 6, 8 ч. Высшие дозы для взрослых: разовая — 2,0 г; суточная — 7,0 г; суточная доза детям до 1 года — 0,15 г/кг, старше 1 года — 0,1-0,15 г/кг; при дизентерии назначают по схеме: I цикл курса лечения — 25,0-30,0 г; II цикл — 18,0-21,0 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

Ограничения к применению. Заболевания кроветворной системы, нарушения функции почек, гипербилирубинемия у детей (из-за опасности развития билирубиновой энцефалопатии), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за опасности развития гемолитического криза), беременность, кормление грудью (следует прекратить грудное вскармливание).

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, кристаллурия, лейкопения, агранулоцитоз, аллергические реакции.

3.2. Сульфаниламиды длительного действия

Сульфадиметоксин (международное название — Sulfadimethoxine)

Фирменные названия: Sulfadimethoxine, Сульфадиметоксин-Дарница.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 и 0,5 г.

Фармакологические свойства. Тормозит размножение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: пневмококков, стафилококков, стрептококков, палочки Фридендера, кишечной палочки, возбудителей дизентерии. Активен в отношении вируса трахомы.

Относительно медленно всасывается из ЖКТ. После приема внутрь обнаруживается в плазме крови через 30 мин. C_{max} достигается через 8-12 ч. Необходимая терапевтическая концентрация в крови (у взрослых) отмечается при приеме 1,0-2,0 г в 1-й день и 0,5-1,0 г — в последующие дни.

Показания к применению. Ангина, бронхит, пневмония, гайморит, отит, менингит, дизентерия, воспалительные заболевания желче- и мочевыводящих путей, раневая инфекция, пиодермия, гонорея, трахома, рожа, дизентерия, токсоплазмоз.

Применение. Назначают внутрь 1 раз в сутки: взрослым в 1-й день — 1,0-2,0 г; затем — по 0,5-1,0 г в сутки. Детям — по 0,025 г/кг в сутки в 1-й и 0,0125 г/кг в сутки — в последующие дни.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

Ограничения к применению. Заболевания кроветворной системы, нарушения функции почек и печени, хроническая сердечная недостаточность.

Побочные эффекты. Головная боль, диспепсия, лихорадка, лейкопения, кожные высыпания.

Сульфаметоксипиридазин (международное название — Sulfamethoxyridazine)

Фирменное название: Sulfapyridazine.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 г.

Фармакологические свойства. Спектр действия включает грамположительные (пневмококки, стрептококки, энтерококки, стафилококки) и грамотрицательные (кишечная и дизентерийная палочки, некоторые штаммы протей, гонококк, менингококк) бактерии, вирус трахомы, некоторые простейшие (токсоплазмы, малярийные плазмодии).

Быстро всасывается в ЖКТ и легко проникает в органы и ткани (легкие, печень, почки и др.). Содержание в плевральной, асцитической, синовиальной жидкости составляет 50-80 % плазменного уровня. Проходит через гематоэнцефалический барьер (создает в спинномозговой жидкости терапевтические концентрации) и плаценту. После однократного приема в дозе 1,0 г терапевтическая концентрация в крови достигается через 1 ч и сохраняется в течение суток. C_{max} (8-10 мг%) определяется через 3-6 ч. В плазме большая часть связана с белками (альбуминами). Биотрансформируется в печени путем ацетилирования (скорость процесса зависит от генетических особенностей организма) и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Выводится с мочой в неизменном виде (30-60 %) и в ацетилированной форме (40-70 %), реабсорбируется в почках. При нарушении выделительной функции почек экскреция замедляется и увеличивается опасность развития токсических эффектов. Прием в недостаточной дозе или слишком раннее прекращение лечения может привести к появлению устойчивых штаммов. Эффективность снижается в средах с высоким содержанием ПАБК (гной, очаг тканевой деструкции).

Показания к применению. Пневмония, бронхиты, отиты, инфекции мочеполовых и желчных путей, дизентерия, энтероколиты, менингиты (менингококковые и пневмококковые), профилактика и лечение хирургических инфекций, лекарственноустойчивые формы малярии (в сочетании с противомаларийными препаратами, в том числе с хлоридином), лепра, инфекционные заболевания глаз (бактериальные конъюнктивиты, блефариты, кератиты, трахома и др.), ожоги, пролежни, экземы.

Применение. Назначают внутрь за 30-40 мин до еды; суточную дозу дают в один прием (с интервалом между очередными приемами 24 ч). Взрослым в первый день — 1,0-2,0 г; затем — 0,5-1,0 г в течение 5-7 дней (до 2 недель); после нормализации температуры продолжают терапию еще 2-3 дня. При гнойных менингитах и тяжелых формах бактериальных инфекций начальная доза составляет 2,0 г, а поддерживающая — 1,0 г. Лечение легких и среднетяжелых инфекций, профилактика инфекций: первый прием — 1,0 г; затем — по 0,5 г в сутки. Детям в 1-е сутки — по 0,025 г/кг, затем — по 0,0125 г/кг.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим сульфаниламидам) и производным ПАБК (новокаин, новокаионамид), тяжелые заболевания печени и почек, декомпенсация сердечной деятельности, болезни кроветворной системы.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, лейкопения, невриты, нарушения функции ЦНС, токсико-аллергические реакции (сульфаниламидная эритема, кожные высыпания, лекарственная лихорадка, отек Квинке, анафилактический шок), кристаллурия.

3.3. Сульфаниламиды сверхдлительного действия

Сульфален (международное название — Sulfalene)

Фирменные названия: Sulfalene, Sulfalene-meglumine.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; активное вещество sulfalene-meglumine — раствор для инъекций 18,5 % в ампулах по 5 мл.

Фармакологические свойства. Тормозит размножение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (пневмококков, стрептококков, стафилококков, менингококков, гонококков), возбудителей трахомы и паратрахомы, малярии, а также анаэробов.

После приема внутрь быстро всасывается, C_{\max} в крови обнаруживается через 4-6 ч. В меньшей степени, чем другие сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия, связывается белками плазмы, что обеспечивает его высокую концентрацию в крови в свободной активной форме. Хорошо проникает в жидкости и ткани организма. В высоких концентрациях обнаруживается в желчи. Длительно циркулирует в крови. $T_{1/2}$ составляет в среднем 65 ч. 60 % введенной дозы выводится в течение 9 дней. Медленное выведение из организма обусловлено интенсивной реабсорбцией в почечных канальцах.

Показания к применению. Инфекции органов дыхания (бронхит, очаговая и крупозная пневмония, бронхопневмония и др.), желчевыводящих путей (холестит, холангит), мочевыводящих путей (пиелит, цистит, уретрит и др.), отит, синусит и др.; малярия — в комбинации с противомалярийными препаратами, особенно при формах, устойчивых к монотерапии, токсоплазмоз.

Применение. Назначают внутрь за 30 мин до еды. Ежедневно при острых и быстропротекающих инфекциях взрослым в первый день — 1,0 г; затем — по 0,2 г в сутки; 1 раз в 7-10 дней (в разовой дозе — 2,0 г) при хронических, длительно текущих инфекциях. Внутримышечно, внутривенно (струйно) или капельно вводят по 5 мл раствора в 1-й день, в последующие дни — по 2 мл 1 раз в сутки; курс лечения — 7-10 дней. При тяжелых формах заболевания в 1-й день — 10 мл раствора, в последующие дни — по 2 мл 1 раз в сутки; курс лечения — 10 дней. При лечении гнойных менингитов применяют по 1 мл 1 раз в сутки в течение всего курса лечения.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, почечная недостаточность, азотемия, беременность.

Побочные эффекты. Тошнота, аллергические реакции, головная боль, лейкопения.

3.4. Сульфаниламиды местного действия

Сульфациетамид (международное название — Sulfacetamide)

Фирменные названия: Sulfacil-sodium.

Форма выпуска: глазные капли 20 % или 30 флаконах по 5 мл или в тубиках-капельницах по 1,5 мл.

Фармакологические свойства. Спектр действия включает грамположительные и грамотрицательные патогенные кокки, шигеллы, холерный вибрион,

клостридии, возбудители сибирской язвы, чумы, хламидии, актиномицеты, простейшие.

Показания к применению. Конъюнктивит, блефарит, гнойные язвы роговицы, гонорейные заболевания глаз у новорожденных и взрослых.

Применение. Применяют в виде глазных капель по 2-3 капли 5-6 раз в день. Для профилактики бленнореи у новорожденных закапывают в глаза по 2 капли непосредственно после рождения и по 2 капли через два часа.

Противопоказания. Токсико-аллергические реакции на сульфаниламиды в анамнезе.

Побочные эффекты. Местное раздражение тканей.

3.5. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника

Фталилсульфатиазол (международное название — Phthalylsulfathiazole)

Фирменные названия: Phthalazol, Фталазол-Дарница.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 г.

Фармакологические свойства. Активен в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов — возбудителей кишечных инфекций. Фталилсульфатиазол антимикробной активностью (*in vitro*) не обладает. После приема внутрь практически не всасывается. В тонком кишечнике под влиянием аминопептидаз постепенно отщепляет сульфатиазол, который, не успевая адсорбироваться, обеспечивает высокую антимикробную эффективность при кишечных инфекциях. Выводится главным образом с каловыми массами. Небольшое (всосавшееся) количество (5-10 % от дозы) равномерно распределяется в организме, ацетируется в печени и экскретируется с мочой.

Показания к применению. Дизентерия (острая и хроническая в стадии обострения), колиты, гастроэнтериты; профилактика инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах на кишечнике.

Применение. При острой дизентерии взрослым в 1-2-й дни — по 6,0 г в сутки (каждые 4ч — по 1,0 г), в 3-4-й дни — по 4,0 г (каждые 6 ч — по 1,0 г), в 5-6-й дни — по 3,0 г в сутки (каждые 8 ч — по 1,0 г). Средняя курсовая доза — 25,0-30,0 г. Через 5-6 дней проводят второй цикл лечения: 1-2-й дни — по 1,0 г через 4 ч (ночью — через 8 ч), 3-4-й дни — по 1,0 г через 4 ч (ночью не дают) — всего 4,0 г в сутки, 5-й день — 3,0 г в сутки. Общая доза во втором цикле составляет 21,0 г; при легком течении — 18,0 г. Высшие дозы для взрослых: разовая — 2,0 г; суточная — 7,0 г. Детям до 3 лет — по 0,2 г/кг в сутки в 3 приема в течение 7 дней; детям старше 3 лет — по 0,4-0,75 г (в зависимости от возраста) на прием 4 раза в сутки. При других инфекциях взрослым в первые 2-3 дня — по 1,0-2,0 г каждые 4-6 ч, а в следующие 2-3 дня — 1/2 дозы; детям — по 0,1 г/кг в сутки равными дозами через 4 ч (с ночным перерывом), в следующие дни — по 0,2-0,5 г каждые 6-8 ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим сульфаниламидам).

Побочные эффекты. Системные побочные эффекты, характерные для сульфаниламидов, редки в связи с низкой биодоступностью. Возможны аллергические реакции (сыпь, лихорадка, агранулоцитоз, апластическая анемия).

3.6. Сульфаниламиды комбинированного состава

Ко-тримоксазол (международное название — Co-trimoxazole)

Фирменные названия: Apo-Sulfatrim, Bactekod, Bactoreduct, Bactrim, Berlocid 240/480/960, Biseptol, Blexon, Co-trimoxazole, Co-trimoxazole-Teva, Cotrimoxazole, Septrim, Sinersul, Sumetrolim, Trimezol, Eхpazol.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 и 0,02 г сульфаметоксазола и триметоприма; 0,4 и 0,08 г; 0,8 и 0,16 г соответственно; суспензия или сироп для приема внутрь 5 мл — 0,2 и 0,04 г соответственно; раствор для инъекций в ампулах по 3 мл — 0,8 и 0,16 г; концентрат для инфузий — 0,4 и 0,08 г соответственно.

Фармакологические свойства. Активен в отношении ряда грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*) и грамотрицательных (*Enterobacteriaceae* — *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Yersinia* spp.; *Haemophilus ducreyi*, некоторых штаммов *influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Brucella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., некоторых штаммов *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Citrobacter* spp., *Neisseria* spp.) микроорганизмов, а также *Moraxella catarrhalis*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, в том числе устойчивых к сульфаниламидам.

Механизм бактерицидного действия обусловлен двойным блокирующим влиянием на метаболизм бактерий (см. выше). В связи с угнетением жизнедеятельности кишечной палочки уменьшается синтез тиамина, рибофлавина, никотиновой кислоты и других витаминов группы В в кишечнике.

Оба компонента быстро и почти полностью абсорбируются в ЖКТ. C_{\max} в крови достигается через 1–4 ч, антибактериальная концентрация сохраняется в течение 7 ч; спустя 24 ч после однократного приема в плазме определяются небольшие количества. Равновесная концентрация в плазме регистрируется через 2–3 дня. 44 % триметоприма и 70 % сульфаметоксазола находятся в связанном с белками плазмы состоянии. Оба вещества биотрансформируются в печени (ацетилирование) с образованием неактивных метаболитов. Равномерно распределяются в организме, проходят через гистогематические барьеры, создают в легких и моче концентрации, превышающие содержание в плазме. В меньшей степени накапливаются в бронхиальном секрете, влагалищных выделениях, секрете и ткани предстательной железы, жидкости среднего уха, спинномозговой жидкости, желчи, костях, слюне, водянистой влаге глаза, грудном молоке, интерстициальной жидкости. Имеют одинаковую скорость элиминации, $T_{1/2}$ — 10–11 ч. У детей $T_{1/2}$ существенно меньше и зависит от возраста: до 1-го года — 7–8 ч; 1–10 лет — 5–6 ч. У пожилых и пациентов с нарушением функции почек $T_{1/2}$ увеличивается. Выводятся почками в форме метаболитов и в неизменном виде (50–70 % триметоприма и 10–30 % сульфаметоксазола) посредством гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции.

Показания к применению. Инфекции дыхательных путей (острый и хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* у больных СПИДом — лечение и профилактика), в том числе инфекции мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелит, пиелонефрит, простатит, эпидидимит; урогенитальные инфекции: гонорея, мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема, паховая гранулема); инфекции ЖКТ (бактериальная диарея, шигеллез, холера — в составе комбинированной терапии), брюшной тиф и паратиф (в том числе бактерионосительство), холецистит, холангит, гастроэнтериты, вызванные энтеротоксичными штаммами *E. coli*; кожи и мягких тканей: акне, фурункулез, пиодермия, рожа, раневые инфекции, абсцессы мягких тканей; ЛОР-органов (средний отит, синусит, ларингит; хирургические; септицемия, менингит, острый и хронический остеомиелит), абсцесс головного мозга, острый бруцеллез, южно-американский бластомироз, малярия (*Plasmodium falciparum*), токсоплазмоз и коклюш (в составе комплексной терапии).

Применение. Внутрь, внутримышечно, внутривенно (капельно) 2 раза в сутки (через 12 ч). Разовая доза: взрослые и дети старше 12 лет — по 0,96 г; дети 2-6 мес. — по 0,12 г (или 2,5 мл детской суспензии); от 6 мес. до 5 лет — по 0,24 г (или 5 мл детской суспензии), 6-12 лет — по 0,48 г (или 10 мл детской суспензии). Лечение острых инфекций продолжают до исчезновения клинических симптомов и в последующие 2 дня, средняя продолжительность — не менее 5 дней; длительность курса при инфекциях мочевыводящих путей, обострении хронического бронхита, остром среднем отите, мягком шанкре, паховом лимфогранулематозе — 10-14 дней; шигеллезе, диарее путешественников — 5 дней; неосложненных инфекциях нижнего отдела мочевыводящих путей — 1-3 дня; остром бруцеллезе — 3-4 недели; брюшном тифе и паратифе — 1-3 мес.; хроническом простатите — 3 мес. Парентерально (при тяжелых инфекциях): взрослым и детям старше 12 лет — по 3 мл внутримышечно 2 раза в сутки; детям 6-12 лет — по 1,5 мл внутримышечно 2 раза в сутки, или внутривенно (капельно) по 10-20 мл в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы 2 раза в день, детям 6-12 лет — по 0,018 г/кг (0,015 г сульфаметоксазола и 0,003 г триметоприма) 2 раза в сутки. Средняя продолжительность — 5 дней, затем — пероральный прием.

При лечении пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, применяют высшие дозы: 0,015-0,02 г/кг триметоприма и 0,075-0,1 г/кг сульфаметоксазола в сутки в 4 приема, в течение 14-21 дня перорально или парентерально. Для профилактики пневмоцистной пневмонии — обычные дозы в течение периода возможного рецидива.

Неосложненная гонорея — по 0,48 г 2 раза в день (2 дня) или на первый прием — 2,4 г (5 табл.) и через 8 ч еще 2,4 г, или однократный прием 3,84 г (8 табл.).

При гонококковой инфекции носоглотки — по 0,96 г 3 раза в сутки в течение 7 дней.

При малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, назначают по 1,92 г (4 табл.) 2 раза в сутки в течение 2 дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, в том числе к другим сульфаниламидам или триметоприму, печеночная или почечная недостаточность, В₁₂-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность, период лактации (на время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание), детский возраст (до 2 мес. — для перорального, до 6 лет — для парентерального введения), гипербилирубинемия у детей.

Побочные эффекты. Диспепсия, тошнота, рвота, анорексия, редко — холестатический и некротический гепатиты, повышение трансаминаз и билирубина, псевдомембранозный энтероколит, панкреатит, стоматит, глоссит, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, мегалобластическая анемия, гипопротромбинемия, метгемоглобинемия, эозинофилия, кристаллурия, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, повышение креатинина плазмы, токсическая нефропатия с олигоурией и анурией, крапивница, сыпь, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, аллергический миокардит, мульти-формная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, зуд, покраснение склер, повышение температуры тела, гиперкалиемия, гипонатриемия, асептический менингит, периферические невриты, головная боль, депрессия, артралгии, миалгии, слабость, фотосенсибилизация.

При появлении сыпи, кашля, артралгии и других симптомов прием следует немедленно прекратить. Длительное назначение проводится при систематическом контроле клеточного состава периферической крови, функционального состояния печени и почек. Для предупреждения кристаллурии рекомендуется обильное щелочное питье (2-3 л жидкости в сутки).

Следует избегать чрезмерного солнечного и УФ-облучения. Риск побочных эффектов значительно выше у больных СПИДом. Одновременное назначение фолиевой кислоты ВИЧ-инфицированным пациентам повышает вероятность развития резистентности к сульфаниламидам у штаммов *Pneumocystis carinii*.

Не рекомендуется применять при тонзиллитах и фарингитах, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А из-за широко распространенной резистентности штаммов.

IV. Фторхинолоны

Фторхинолоны — производные 4-хинолона, содержащие в положении 7 хинолинового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 — атом фтора.

Соединения этой группы (норфлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин и др.) являются активными антибактериальными средствами и в последнее время широко применяются в медицинской практике.

Все фторхинолоны активны в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, к ним чувствительны большинство штаммов стафилококков (стреп-

тококки более устойчивы); степень чувствительности и устойчивости зависит от вида бактерий и особенностей того или иного препарата.

В механизме действия фторхинолонов особое значение имеет их влияние на метаболизм ДНК бактерий. Эти соединения ингибируют ДНК-гиразу (класс топоизомераз), контролирующую структуру и функции ДНК в бактериальных клетках, а именно переход ДНК нуклеотида из суперспирализованного в релаксированное состояние. Эта трансформация жизненно необходима как для функционирования генов, так и для осуществления репликации. Ее блокада приводит к гибели бактерий (бактерицидный эффект); причем, фторхинолоны активны в отношении как размножающихся, так и покоящихся микробов. Не исключают влияние фторхинолонов на РНК бактерий и синтез бактериальных белков, на стабильность мембран и на другие жизненные процессы бактериальных клеток.

Норфлоксацин (международное название — Nofloxacin)

Фирменные названия: Vactinor, Gyrablock, Negaflox, Nolicin, Normax, Noroxin, Norfloxin, Norfloxacin, Sofasin, Spectrama, Urobacid, Utibid.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; 0,4 и 0,8 г; капли глазные/ушные в 1 мл — 0,002 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Активен в отношении золотистого стафилококка (включая стафилококки, резистентные к метициллину), эпидермального стафилококка, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, кишечной палочки, *Citrobacter* spp., клебсиелл, энтеробактерий, *Hafnia*, протеев (индолположительных и индолотрицательных штаммов), сальмонелл, шигелл, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas plesiomonas*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, хламидий, легионелл. Вариабельной чувствительностью к норфлоксацину обладают энтерококки, стрептококки *pyogenes*, *pneumoniae* и *viridans*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma hominis pneumoniae*, микобактерии туберкулеза, а также *Mycobacterium fortium*. Не чувствительны к норфлоксацину большинство штаммов *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*, анаэробных бактерий (например, *Bacteroides* spp., пептококки, пептострептококки, *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium difficile*), *Treponema pallidum*.

При пероральном приеме хорошо всасывается в ЖКТ (показатель абсорбции — более 20-40 %), пища задерживает абсорбцию. Терапевтическая концентрация достигается в плазме через 1 ч после приема внутрь. Связь с белками плазмы — 10-15 %.

Распределяется в паренхиме почек, яичках, жидкости семенных канальцев, предстательной железе, матке, органах брюшной полости и малого таза, желчи, материнском молоке. Проницаемость через гематрэнцефалический и плацентарный барьеры высокая. Метаболизируется в небольшой степени в печени и выводится с желчью, и мочой. Экскреция почками осуществляется за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. В течение суток 32 % дозы экскретируется с мочой, около 30 % — с фекалиями; 5-8 % выделяется в виде метаболитов.

Показания к применению. Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, неосложненная гонорея), половых органов (простатит, цервицит, эндометрит и др.), ЖКТ (сальмонеллез, шигеллез, диарея путешественников), глаз, отит, профилактика инфекций у больных с гранулоцитопенией.

Применение. Назначают внутрь за 1 ч до или через 2 ч после еды. При неосложненных инфекциях мочевых путей — по 0,4 г 2 раза в день в течение 7-10 дней, при неосложненном цистите — 3-7 дней, при осложненных инфекциях мочевых путей — по 0,4 г 2 раза в день в течение 10-20 дней, при хронической рецидивирующей инфекции мочевых путей — до 12 недель. При остром неосложненном гонококковом уретрите, фарингите, проктите, цервиците — однократно 0,8-1,2 г. При остром бактериальном гастроэнтерите — 5 дней, для профилактики бактериальных гастроэнтеритов — по 0,4 г в сутки, при брюшном тифе — до 0,4 г 3 раза в сутки в течение 14 дней. Для профилактики сепсиса при нейтропении — по 0,4 г 2-3 раза в сутки. Длительность, противомикробного действия — около 12 ч. Пациентам с нарушением функции почек при клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин дозу уменьшают до 0,4 г в сутки. Пациентам, находящимся на гемодиализе, назначают половину терапевтической дозы.

Назначают норфлоксацин местно — по 1-2 капли в глаз 4 раза в день. В зависимости от степени инфицирования доза в первый день может быть 1-2 капли через каждые 2 ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность (у плода возможно развитие артропатий), период лактации (необходимо прекратить грудное вскармливание), детский и подростковый возраст (до 15 лет).

Ограничения к применению. Атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия и судорожный синдром, нарушения функции почек и печени.

Побочные эффекты. Диспептический синдром (анорексия, тошнота, рвота, горечь во рту, боли в животе, диарея); нарушения функции мочевыводящей системы (гломерулонефрит, дизурия, полиурия, протеинурия, кристаллурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, уретральные кровотечения); со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, бессонница, галлюцинации, обмороки); сердечно-сосудистой системы (тахикардия, нарушения сердечного ритма, артериальная гипотония); органов зрения (жжение и боль в глазу, гиперемия конъюнктивы, хемоз, светобоязнь и др.); опорно-двигательной системы (тендиниты, разрывы сухожилий, артралгия); васкулит, псевдомембранозный колит, дисбактериоз, кандидоз, синдром Стивенса-Джонсона, лейкопения, эозинофилия, снижение гематокрита, транзиторное повышение печеночных ферментов в сыворотке крови, аллергические реакции (кожный зуд, крапивница, отеки).

Офлоксацин (международное название — Ofloxacin)

Фирменные названия: Zanocin, Kiroll, Ofloxacin, Sinflox, Tarivid.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 и 0,2 г; таблетки, покрытые оболочкой по 0,2 г; раствор для инфузий 0,2 %.

Фармакологические свойства. Имеет широкий спектр действия. Влияет преимущественно на грамотрицательные и некоторые грамположительные микроорганизмы. Эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Возможна перекрестная резистентность бактерий к офлоксацину и другим фторхинолонам. Спектр действия включает: *E. coli*, *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Yersinia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* spp., в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas hydrophilia*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella* spp., в том числе *Klebsiellapneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Shigella sonnei*, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Vibrio* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia* spp., *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Mycobacterium tuberculosis* (включая мультирезистентные штаммы).

Полностью всасывается в ЖКТ (около 95 %), абсолютная биодоступность — 96 %. C_{max} достигается через 1-2 ч, зависит от дозы: после приема внутрь 0,1 г; 0,3 и 0,6 г она составляет 1; 3,4 и 6,9 мг/л. С белками плазмы связывается около 25 %. Кажущийся объем распределения 100 л. $T_{1/2}$ (независимо от дозы) — 4,5-7 ч. Проникает в клетки (лейкоциты, альвеолярные макрофаги) большинства органов и тканей, создает высокие концентрации в моче, желчи, слюне, мокроте, секрете предстательной железы, почках, печени, желчном пузыре, коже, легких, проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. В печени (около 5 %) превращается в N-оксид офлоксацина и деметилофлоксацин. Выводится преимущественно почками в неизмененном виде (80-90 %); небольшая часть выделяется с желчью, фекалиями, грудным молоком (внепочечный клиренс составляет менее 20 %). После однократного применения внутрь 0,2 г в моче обнаруживается в течение 20-24 ч. При заболеваниях печени и/или почек экскреция может замедляться. Повторное назначение не приводит к кумуляции.

Показания к применению. Тяжелые инфекции дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, обострение хронического бронхита), ЛОР-органов (кроме острого тонзиллита), кожи и мягких тканей, костей и суставов, брюшной полости, органов малого таза, почек, мочевыводящих путей, половых органов (в том числе гонорея, простатит), хламидийные инфекции, септицемия, бактериальные язвы роговицы, конъюнктивит; комплексная терапия туберкулеза, профилактика инфекций у пациентов с иммунодефицитом.

Применение. Назначают внутрь: взрослым — по 0,2-0,4 г 2 раза в сутки или 0,4-0,8 г 1 раз в сутки (не более) в течение 7-10 дней; при гонорее — 0,4 г однократно. Внутривенно вводят (капельно, в течение 1 ч) при тяжелых инфекциях — 0,2 г в 5 % растворе глюкозы. На фоне заболеваний печени суточная

доза не должна превышать 0,4 г. При заболеваниях почек доза зависит от клиренса: при клиренсе креатинина 20-50 мл/мин первая доза — 0,2 г; затем 0,1 г каждые 24 ч, при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин — 0,2 г; далее 0,1 г каждые 48 ч. В офтальмологии назначают по 2 капли 0,3 % раствора в глаз каждые 2-4 ч в течение 2 дней, затем — 4 раза в сутки (до 5 дней).

Противопоказания. Повышенная чувствительность (в том числе к другим фторхинолонам), эпилепсия, нарушение функции ЦНС с понижением порога судорожной готовности (после черепно-мозговой травмы, инсульта, воспалительных процессов ЦНС), беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают), детский и юношеский возраст (до 18 лет).

Побочные эффекты. Диспепсия, тошнота, рвота, диарея, анорексия, боль в животе, сухость во рту, псевдомембранозный колит; головокружение, головная боль, бессонница, беспокойство, снижение скорости реакций, возбуждение, повышение внутричерепного давления, тремор, судороги, ночные кошмары, галлюцинации, психоз, парестезии, фобии, нарушение координации, вкуса, обоняния, зрения, диплопия, расстройства цветового восприятия, потеря сознания, транзиторное повышение уровня билирубина и печеночных ферментов в плазме крови, кардиоваскулярный коллапс, острый интерстициальный нефрит, нарушение выделительной функции почек с повышением уровня мочевины и креатинина, гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом), гепатит, желтуха, васкулиты, тендиниты, миалгии, артралгии, вагинит, гемолитическая и апластическая анемия, тромбоцитопения, включая тромбоцитопеническую пурпуру, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, дисбактериоз, суперинфекция, фотосенсибилизация, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивница, многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический некроз кожи, анафилактический шок). При использовании в офтальмологии: ощущение жжения и дискомфорта в глазах, покраснение, зуд и сухость конъюнктивы, слезотечение.

Ципрофлоксацин (международное название — *Ciprofloxacin*)

Фирменные названия: Afenoxin, Quintor, Medociprin, Ciprova, Cefobac, Ciprinol, Ciprobay, Ciprobid, Ciprobac, Ciprolet, Cipromed, Cipromid, Cipropan, Ciprosun, Ciprofloxacin, Cyprocynal, Citeral, Ciflosin, Cifran.

Форма выпуска: таблетки по 0,25; 0,5 и 0,75 г; фильм-таблетки по 0,25 г; 0,5 и 0,75 г; раствор для инъекций, в 1 мл — 0,01 и 0,02 г активного вещества; раствор для инфузий, в 1 мл — 0,001 и 0,002 г активного вещества; глазные капли, в 1 мл — 0,003 г активного вещества; глазная мазь, в 1 г — 0,003 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Обладает широким спектром противомикробного действия, наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий, менее выражено влияние на анаэробов. Оказывает действие на *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus*

influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Acinetobacter* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas caviae*, *Aeromonas hydrophila*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus ducreyi*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella enteritidis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*. В кислой среде активность снижается. Резистентность развивается медленно и постепенно ("многоступенчатый" тип).

Быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ, абсорбция осуществляется преимущественно в 12-перстной и тощей кишке. Абсолютная биодоступность — 60-80 %. C_{max} достигается через 1-1,5 ч и при дозах 0,25 г; 0,5 и 0,75 г составляет ОД; 0,2 и 0,4 мкг/мл соответственно. Прием пищи замедляет всасывание, но не изменяет C_{max} и биодоступность. После 60 мин внутривенной инфузии в дозах 0,2 г и 0,4 г C_{max} — 2,1 и 4,6 мкг/мл, концентрация в плазме через 12 ч — 0,1 и 0,2 мкг/мл соответственно. С белками плазмы связывается 20-40 %. Проникает в ткани, жидкости и клетки, создавая высокие концентрации в почках, желчном пузыре, печени, легких, слизистой бронхов и синусов, женских половых органах, фагоцитирующих клетках (полинуклеарах, макрофагах), моче, мокроте, желчи, обнаруживается в предстательной железе, спинномозговой жидкости (менее 10 % уровня в плазме, при менингите — до 45 % и более), слюне, коже, жировой ткани, мышцах, костях, хрящах, проходит через плаценту. $T_{1/2}$ при приеме внутрь — 3,5-5 ч, при внутривенном введении — 5-6 ч. Общий клиренс — около 35 л/ч. Биотрансформируется в печени (15-30 %) с образованием малоактивных метаболитов (деэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин). Выводится в основном почками (путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции) в неизменном виде (при приеме внутрь — 40-50 %, после внутривенного введения — 50-70 %) и в виде метаболитов (при приеме внутрь — 15 %, при внутривенном введении — 10 %), остальная часть — через ЖКТ (с желчью и фекалиями); небольшое количество экскретируется лактирующими молочными железами. Не выявлено кумуляции после приема внутрь в дозе 0,5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней или внутривенного введения по 0,1 г; 0,15 и 0,2 г 2 раза в сутки в течение 7 дней. При хроническом циррозе печени фармакокинетика не изменяется, у пациентов с почечной недостаточностью удлиняется $T_{1/2}$.

Показания к применению. Инфекции ЛОР-органов (средний отит, синусит, мастоидит, тонзиллит, фарингит), нижних дыхательных путей (бронхит острый и обострение хронического, пневмония, кроме пневмококковой, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз), органов малого таза (цистит, пиелонефрит, простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, тазовый перитонит), кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, инфекции наружного слухового прохода, абсцессы, целлюлиты),

костей и суставов (остеомиелит, септический артрит), венерические (гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз), брюшной полости (желчного пузыря и желчевыводящих путей, внутрибрюшинные абсцессы, перитонит, сальмонеллез, в том числе брюшной тиф, кампилобактериоз, йерсиниоз, шигеллез, холера), бактериемия, септицемия, тяжелые инфекции на фоне иммунодефицита и нейтропении, профилактика инфекций при хирургических вмешательствах. Местно — инфекционно-воспалительные заболевания глаз (конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, кератит, кератоконъюнктивит, бактериальная язва роговицы).

Применение. Внутрь (не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости) по 0,25 г (при тяжелых инфекциях — по 0,5-0,75 г) 2-3 раза в сутки; внутривенно — по 0,2 г (при тяжелых инфекциях — 0,4 г) 2 раза в сутки. Продолжительность инфузии составляет 30 мин при дозе 0,2 г и 60 мин — при дозе 0,4 г. Курс лечения — от 7-14 дней при острых инфекциях до 4-6 недель и более при остеомиелите и сальмонеллоносительстве. При острой гонорее — однократно внутрь 0,25-0,5 г или внутривенно 0,1 г. Местно назначают по 1-2 капли в глаз каждые 4 ч, при тяжелых инфекциях — по 2 капли в глаз каждый час.

Для профилактики инфекций после хирургических вмешательств за 30-60 мин до операции внутрь 0,5-0,75 г или внутривенно — 0,2-0,4 г. При длительных операциях повторное введение проводят через 4 ч. Пациентам с выраженным нарушением функции почек суточную дозу уменьшают вдвое, пожилым пациентам — на 1/3.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим фторхинолонам), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, детский и подростковый возраст (до окончания периода интенсивного роста), беременность, кормление грудью (на период лечения прекращают).

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, нарушение аппетита, диарея, запор, псевдомембранозный колит, эпигастральные и абдоминальные боли, дискомфорт в животе, икота, язвы, сухость и болезненность слизистой оболочки полости рта, метеоризм, кровотечения из ЖКТ, панкреатит, холестатическая желтуха, гепатит, некроз клеток печени, головная боль, головокружение, возбуждение, ощущение беспокойства, бессонница, кошмарные сны, депрессия, фобии, чувство усталости, нарушение зрения (хроматопсия, диплопия, нистагм, боль в глазах), вкуса, обоняния, шум в ушах, транзиторное нарушение слуха, изменение настроения, нарушение походки, повышение внутричерепного давления, парестезия, потливость, атаксия, тремор, судороги, токсический психоз, паранойя, галлюцинации, гиперпигментация, эозинофилия, лихорадка, фотосенсибилизация, лейкопения, лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, изменение уровня протромбина, транзиторное повышение печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, сывороточных триглицеридов, глюкозы, калия, билирубина, гипотония, обморок, кардиоваскулярный коллапс, аритмии, церебральный тромбоз, пароксизмальная тахикардия, легочная эмболия, диспноэ, дыхательный дистресс, бронхоспазм, выпот в плевру, артралгия, миалгии, тендовагинит, частое мочеиспускание, кристаллурия, гематурия, цилиндрурия, полиурия, протеинурия, ацидоз, задержка мо-

чи, геморрагический цистит, нефрит, вагинит, гинекомастия, сыпь, петехии, пузыри, папулы, кожный васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, кожный зуд, отек губ, лица, шеи, конъюнктивы, конечностей, ангио-невротический отек, крапивница, анафилактический шок, дисбактериоз, кандидоз; при внутривенном введении — боль, чувство жжения, флебит.

Левофлоксацин (международное название — Levofloxacin)

Фирменное название: Tavanic.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; раствор для инфузий во флаконах по 100 мл, содержащий 0,005 г активного вещества в 1 мл.

Фармакологические свойства. Эффективен в отношении *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus agalactiae*, Viridans group streptococci, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Clostridium perfringens*.

При введении внутрь быстро и практически полностью всасывается. Биодоступность составляет 99 %. Прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции. C_{max} достигается через 1-2 ч и при дозах 0,25 и 0,5 г составляет 2,8 и 5,2 мкг/мл соответственно. С белками плазмы связывается 30-40 %. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, половые органы, полиморфноядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетируется. Выводится из организма медленно ($T_{1/2}$ — 6-8 ч), преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Менее 5 % левофлоксацина экскретируется в виде продуктов биотрансформации. В неизмененном виде с мочой в течение 24 ч выводится 70 % и за 48 ч — 87 %. Почечный клиренс составляет 70 % общего. Равновесная концентрация после повторных аппликаций достигается через 3 дня. После внутривенной 60-минутной инфузии в дозе 0,5 г C_{max} равна 6,2 мкг/мл. При внутривенном однократном и многократном введении кажущийся объем распределения после той же (0,5 г) дозы составляет 89-112 л, C_{max} — 6,2 мкг/мл, $T_{1/2}$ — 6,4 ч.

Показания к применению. Инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, пневмония), ЛОР-органов (синусит, средний отит), мочевыводящих путей, почек, половых органов (острый пиелонефрит, урогенитальный хламидиоз), кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы).

Применение. Внутрь (до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости) по 0,25-0,5 г 1-2 раза в сутки в зависимости от тяжести заболевания. Внутривенно (медленно) в дозе 0,5 г 1-2 раза в сутки, через несколько дней возможен переход на прием внутрь в той же дозе. При заболеваниях почек — по 0,25-0,5 г 1-2 раза в сутки, затем дозу снижают в соответствии с тяжестью заболевания: при клиренсе креатинина 20-50 мл/мин — по 0,125-0,25 г 1-2 раза в сутки, 10-19 мл/мин — 0,125 г 1 раз в 12-48 ч, меньше 10 мл/мин — 0,125 г через 24 или 48 ч. Длительность лечения — 7-10 (не более 14) дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим фторхинолонам), эпилепсия, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении фторхинолонами, беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают), детский и подростковый возраст (период роста).

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита, боли в животе, нарушение пищеварения, кровавый понос, псевдомембранозный колит, понижение АД, усиленное сердцебиение, сосудистый коллапс, гипогликемия, "волчий" аппетит, испарина, дрожь, обострение порфирии, головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, парестезии, беспокойство, страх, нарушения зрения, слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги, тендинит, суставные и мышечные боли, разрывы сухожилий, мышечная слабость, рабдомиолиз, повышение активности АЛТ, АСТ, билирубина и креатинина в сыворотке крови, гепатит, интерстициальный нефрит, эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии, стойкая лихорадка, тонзиллит, дисбактериоз, суперинфекция, фотосенсибилизация, зуд, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, экссудативная многоформная эритема, спазм бронхов, удушье, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

Гатифлоксацин (международное название — Gatifloxacinum)

Фирменные названия: Tebris, Zicvin.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 и 0,4 г, раствор для инфузий по 0,4 г.

Фармакологические свойства. Обладает активностью в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Хорошо абсорбируется из ЖКТ после приема внутрь и может применяться независимо от приема пищи. Абсолютная биодоступность составляет 96 %. C_{max} в плазме крови обычно отмечается через 1-2 ч после приема внутрь. Фармакокинетика является линейной в диапазоне доз 0,2-0,8 г, применяемых до 14 дней. Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 20 % и не зависит от концентрации. Средний объем распределения в равновесном состоянии варьирует от 1,5 до 2 л/кг. Быстрое распределение в тканях приводит к достижению более высоких его концентраций в большинстве "целевых" тканей и органов, чем в сыворотке крови. Выделяется преимущественно почками в не-

измененном виде (более 70 % в течение 48 ч после перорального и внутривенного применения), менее 1 % выводится с мочой в виде этилендиаминового и метилэтилендиаминового метаболита, 5 % выводится с калом. $T_{1/2}$ варьирует от 7 до 14 ч и не зависит от дозы и способа применения.

Показания к применению. Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: хронический бронхит, острый синусит, внегоспитальная пневмония, неосложненные инфекции мочевых путей, неосложненный гонококковый уретрит и цервицит.

Применение. Обычно назначают по 0,4 г 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Курс лечения — 7-10 дней. В случае неосложненного гонококкового уретрита у мужчин, эндоцервицита и проктита у женщин применяется однократно в дозе 0,4 г; при неосложненных инфекциях мочевых путей — по 0,4 г однократно или 0,2 г в течение 3 дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату и другим фторхинолонам, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Тошнота, вагинит, диарея, головная боль, головокружение, аллергические реакции, озноб, лихорадка, тахикардия, боль в спине и груди, боль в животе, запор, кандидоз слизистой оболочки полости рта, стоматит, язвы в полости рта, рвота, периферические отеки, нарушение сна, нарушение зрения, вкуса, тремор, парестезия, шум в ушах, нейтропения, повышение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина и амилазы в сыворотке крови, электролитные нарушения.

Тема №4. Клиническая фармация в кардиологии

1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Артериальная гипертензия (АГ: сАД > 140 мм рт.ст. и/или дАД > 90 мм рт.ст.) обнаруживается у 30-40 % взрослого населения промышленно развитых стран мира. Например, в США ею страдают более 50 млн человек. Распространенность АГ в популяции с возрастом увеличивается. Среди лиц 18-29 лет распространенность АГ составляет 4 %; в возрасте 50-59 лет — 44 %; среди лиц 60-69 лет — 54 %, а в возрасте 70 лет и старше — 65 %. Информированы о своем заболевании лишь 35 % пациентов. Из них получают медикаментозное лечение — 49 % и всего у 21 % больных терапия обеспечивает снижение АД ниже 140/90 мм рт.ст.

ВОЗ занимается проблемой АГ с 1950 года. Нынешний Комитет экспертов приоритетными считает следующие направления:

- * повышение информированности о проблеме АГ;
- * обобщение опыта популяционных программ по борьбе с АГ;
- * разработка оптимальной стратегии профилактики и лечения АГ.

Несмотря на революционные изменения в подходах к лечению АГ, появление в арсенале врача новых высокоэффективных АГЛС, само лечение АГ до настоящего времени носит эмпирический характер. Причина тому — существующие АГЛС снижают АД, не воздействуя на причину заболевания. Иначе говоря, на сегодняшний день не существуют АГЛС, которые обеспечивают этиотропное лечение АГ. В то же время, снижение АД при АГ не следует рассматривать как симптоматическое лечение, поскольку большинство АГЛС воздействуют на механизмы, ведущие к прогрессированию этой патологии.

Лечение больных с АГ преследует следующие цели:

- * снижение АД до желаемого уровня. Целевой уровень АД необходимо поддерживать изо дня в день на протяжении 24 ч в сутки, не допуская при этом чрезмерного снижения АД на максимуме действия АГЛС;

- * предупреждение поражений органов-мишеней (в первую очередь сердца и почек) и/или обеспечение обратного развития возникших изменений;

- * увеличение продолжительности жизни больного. Отсутствие лечения при АГ приводит к возрастанию риска развития ИБС, инсультов, поражений почек и увеличения общей смертности. Высокое АД может быть причиной таких грозных осложнений, как образование и разрыв аневризмы артериальных сосудов; геморрагический/ишемический инсульт; острая левожелудочковая недостаточность с развитием отека легких и т.д. Правильная и своевременная фармакотерапия АГ обеспечивает снижение риска этих осложнений. Таким образом, проводя адекватную фармакотерапию АГ, врач решает серьезную медико-социальную проблему профилактики ее фатальных осложнений.

Лекарственные средства, снижающие системное АД и используемые для лечения ГБ и симптоматических АГ, относятся к АГЛС. В настоящее время арсенал АГЛС очень широкий (за последние 10 лет количество кардиоваскуляр-

ных ЛС на фармацевтическом рынке Украины увеличилось в разных фармакологических группах в 3,8-5,6 раза), что делает сложным выбор наиболее подходящего для больного препарата. Появление новых АГЛС усложняет не только задачу правильного выбора того или иного средства соответственно клинко-патогенетическому варианту и стадии ГБ, но также и задачу точной оценки степени эффективности лекарственных средств назначенных больному АГЛС и их безопасности.

Трудным становится также прогнозирование результата взаимодействия этих АГЛС с другими лекарственными средствами. Понимание механизмов действия АГЛС, их клинической фармакологии, существенно облегчает эту задачу.

Классификация АГЛС

АГЛС первого ряда:

1. *Диуретики*
2. *Блокаторы β -адренорецепторов*
3. *Антагонисты кальция*
4. *Ингибиторы АПФ*
5. *Блокаторы рецепторов АТП первого типа*

АГЛС второго ряда:

1. *Центрального действия*
2. *Ганглиоблокаторы*
3. *Симпатолитики*
4. *Блокаторы α -адренорецепторов*
6. *Блокаторы α - и β -адренорецепторов*
7. *Вазодилататоры*
8. *ЛС других групп*

Рекомендации по выявлению и лечению АГ

1. Общая стратегия борьбы с АГ должна состоять из двух основных направлений деятельности:

- *раннее выявление и эффективное лечение АГ;
- * снижение уровня АД в популяции в целом.

2. Для повышения выявляемости и охвата лечением АГ каждому человеку, обратившемуся за медицинской помощью вообще, необходимо измерить АД стандартными методами.

3. Поскольку АД подвержено значительным колебаниям, прежде чем поставить диагноз АГ (или ГБ), необходимо подтвердить повышение АД путем повторных измерений в течение нескольких недель или месяцев.

4. Прежде чем решить вопрос о назначении АГЛС пациентам с мягкой и пограничной АГ, необходимо провести повторные измерения АД в течение нескольких недель или месяцев. У больных с более тяжелой формой АГ решение о медикаментозной терапии необходимо принимать как можно быстрее.

5. Более чем у 95 % больных АГ причина повышения АД неизвестна (эссенциальная АГ). Если же причина АГ установлена, требуется особая тактика лечения заболевания, вызвавшего развитие АГ.

6. Лечение больных с начальными признаками диабетической нефропатии необходимо начинать при более низких уровнях АД: сАД — 130 мм рт.ст., дАД — 85 мм рт.ст.

7. Во всех случаях целью гипотензивной терапии должно быть снижение сАД до 120-130 мм рт.ст. и дАД до 80 мм рт.ст. Это касается лиц молодого и среднего возраста. У взрослых и пожилых АД необходимо снижать до 140/90 мм рт.ст.

8. Решение вопроса, когда надо начинать лечение лиц с АГ, зависит не только от уровня сАД и дАД, но и от риска сердечно-сосудистых заболеваний. Чем выше риск, тем ниже уровень АД, при котором необходимо начинать лечение.

9. Немедикаментозное лечение необходимо проводить всем лицам, имеющим повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от того, больны они АГ или нет. В ряде случаев пограничной и мягкой АГ немедикаментозное лечение может помочь обойтись без АГЛС. Установлено, что к снижению АД могут привести такие меры, как снижение избыточной массы тела, ограничение потребления алкоголя, повышение физической активности и ограничение потребления соли.

10. Препаратами выбора для лечения АГ являются диуретики, β -адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Другие классы препаратов можно использовать лишь в особых случаях, например, при беременности или для лечения социально незащищенных лиц.

11. При выборе АГЛС необходимо принять во внимание социально-экономические факторы, т.е. насколько тот или иной препарат доступен широким слоям населения в той или иной стране. В основном же выбор препарата определяется конкретным клиническим статусом больного, в частности, уровнем сердечно-сосудистого риска, наличием органических поражений, сопутствующих заболеваний, а также побочными эффектами препарата.

12. Для успешного лечения АГ необходимо установить эффективный лечебный контакт с пациентом. Поэтому для приобретения современных навыков общения и лечения врачам и другому медицинскому персоналу необходимы образовательные программы различного уровня.

13. Необходимо шире внедрять как в популяции, так и в клиническую практику мероприятия по здоровому образу жизни (изменение диеты, повышение физической активности и ограничение потребления алкоголя). Необходимо ориентировать работников и руководителей пищевой индустрии на выпуск пищевых продуктов с низким содержанием соли и жира. Для облегчения выбора соответствующих продуктов на них должно быть указано содержание тех или иных ингредиентов.

14. Для повышения осведомленности о причинах АГ и ее осложнений, а также методах профилактики и лечения этого заболевания, необходимы образовательные программы, как для населения, так и для медицинского персонала и больных.

15. В развивающихся странах для предупреждения прогнозируемых эпидемий сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ, крайне необходимо внедрить популяционный подход по изменению или улучшению образа жизни.

16. Популяционный и индивидуальный подход в борьбе с АГ дополняют и усиливают друг друга, и поэтому они должны быть включены в национальные программы по борьбе с АГ. Эти программы должны быть адекватны проблемам и ресурсам здравоохранения конкретной страны. Программы по борьбе с АГ должны быть интегрированы со всеми уровнями медицинской помощи и особенно с первичным (амбулаторно-поликлиническим) звеном здравоохранения.

17. При планировании и внедрении национальных программ по борьбе с АГ необходимы совместные усилия руководителей здравоохранения и обществ (или лиц) по изучению АГ.

18. Составными частями политики здравоохранения должны стать контролирование уровня АД путем изменения образа жизни, применения эффективных и недорогих АГЛС, а также внедрение медицинских образовательных программ для населения. Все это, однако, должно рассматриваться в контексте интегрированного подхода в борьбе с различными заболеваниями.

19. Оценка экономической эффективности борьбы с АГ производится менеджерами программы. Систематическому анализу должны подвергаться затраты и эффективность всех элементов как индивидуального, так и популяционного подхода. Это очень важно, поскольку позволяет каждой стране с учетом имеющихся экономических возможностей принять ту стратегию борьбы с АГ, которая наиболее оптимальна как в плане эффективности, так и в плане затрат.

20. Кроме анализа экономической эффективности, необходимо провести специальное научное исследование с целью оценки методов и результатов программы борьбы с АГ. В свою очередь результаты этих научных исследований дают возможность оптимальной модификации программ по борьбе с АГ с учетом человеческих и экономических ресурсов той или иной страны. Рекомендуемые подходы для оценки различных данных следующие: мониторинг заболеваемости и смертности от ИБС и инсультов; изучение распространенности АГ, осведомленности об этом заболевании и эффективности ее лечения; медицинская проверка индивидуальных случаев лечения пациентов; мониторинг удовлетворенности больных лечением; оценка знаний врачей и их отношения к тем или иным методам лечения или препаратам; изучение динамики потребности в лекарствах и пище.

Ежегодно в Украине при обращении людей впервые в лечебно-профилактические учреждения выявляется около 430 тыс. больных с АГ. По результатам эпидемиологических исследований АГ в стране страдает 13 млн человек, у 50% из них зарегистрирован пограничный уровень АД.

1. Диуретики

В качестве АГЛС используются салуретические средства, т.е. те, которые первично усиливают выведение почками солей и вторично—воды. Механизм

салуретического эффекта связан с угнетением реабсорбции ионов различными средствами на разных уровнях канальца нефрона—структурно-функциональной единицы почек. Функция нефрона заключается в образовании первичной мочи, обязательной (проксимальной), а также факультативной (дистальной) реабсорбции гломерулярного фильтрата, в результате чего образуется вторичная моча. Процесс факультативной реабсорбции ионов (Na^+ , K^+ , Cl^- и др.) и воды осуществляется в канальцевом аппарате почек, причем в разных отделах канальцев его интенсивность неодинакова. Транспорт ионов через апикальную мембрану эпителиальных клеток обеспечивается системой котранспорта, а через базальную мембрану в капилляр — Na^+ , K^+ -АТФазой за счет гидролиза АТФ. Салуретический эффект возникает за счет подавления функции ко-транспортной системы на апикальной мембране. В результате уменьшения реабсорбции ионов (особенно Na^+) усиливается их выведение, а с ними выводится эквивалентное количество воды, т.е. возникают салуретический и мочегонный эффекты. Интенсивность мочегонного эффекта зависит от локализации этого процесса. Он наиболее выражен при использовании петлевых диуретиков, оказывающих влияние на уровне восходящей части петли Генле. Меньший мочегонный эффект наблюдается при применении тиазидных диуретиков, нарушающих процесс реабсорбции ионов в корковом отделе петли и начальном отделе дистальных канальцев.

Диуретики, действующие на конечные отделы дистальных канальцев, являются наименее активными салуретическими средствами. Антигипертензивная активность салуретиков не находится в прямой корреляционной зависимости от их мочегонного эффекта; по антигипертензивной активности тиазидные салуретики превосходят петлевые.

Механизм антигипертензивного действия мочегонных средств, видимо, является не только следствием потери организмом Na^+ . Тем не менее повышение натрийуреза — ведущий эффект салуретиков, обеспечивающий антигипертензивное действие. Действительно, истощение запасов Na^+ в организме приводит не только к уменьшению ОЦК, но и к уменьшению концентрации Na^+ в тканях сосудов, что способствует нарушению обмена внутриклеточного Na^+ на внеклеточный Ca^{2+} . В результате уменьшаются концентрация Ca^{2+} внутри гладкомышечных клеток стенки сосудов и кальцийзависимые механизмы их сокращения. Также потеря клетками Na^+ приводит к понижению чувствительности сосудов к действию эндогенных веществ, способных вызывать вазоконстрикцию (норадреналин, АТII, антидиуретический гормон, кортикостероиды и др.).

Антигипертензивный эффект салуретиков обусловлен также их способностью повышать концентрацию простагландинов путем ингибирования активности ферментов (9-кеторедуктазы и 15-гидрокси-ПГ-дегидрогеназы), инактивирующих ПГ. Влияние диуретиков на АД посредством накопления ПГ в организме подтверждается уменьшением гипотензивного эффекта при одновременном их использовании с НПВП, ингибирующими циклооксигеназу, нарушающими синтез ПГ.

Следует помнить, что при использовании салуретических средств может развиваться состояние гипонатриемии и гипокалиемии.

Это требует соответствующей тактики врача: контроль уровня калия в крови, восполнение его потери препаратами калия (панангин или аспаркам) в случае необходимости. Обычно для предупреждения гипокалиемии назначают 0,5 г калия на каждые 0,02 г гипотиазид. С целью профилактики гипокалиемии также рекомендуют диету, богатую калием. Совместное применение с калийсберегающими диуретиками снижает вероятность возникновения гипокалиемии.

Нужен взвешенный подход к комбинированию с другими АГЛС (например, ИАПФ) у больных, получающих терапию салуретиками. В этом случае следует назначать меньшие дозы препарата (см. выше). При длительном использовании диуретиков, даже в небольших дозах, особенно если они не комбинируются с другими АГЛС, возможно развитие гиперхолестеринемии с атерогенным сдвигом липопротеидного спектра крови (увеличение концентрации ЛПОНП и ЛПНП). Наиболее выражено эти изменения отмечаются при использовании больших доз диуретиков.

Достаточно высокая антигипертензивная активность салуретиков, в частности тиазидных, послужила поводом к использованию их в качестве самостоятельных АГЛС на первой стадии лечения больных с ГБ. При недостаточной эффективности такого лечения дозу диуретика увеличивали. Очевидно, что такой подход (монотерапия диуретиками) нерациональный, и более того — ошибочный. Потеря организмом Na^+ возбуждает механизмы, направленные на его удержание, т.е. ведет к активизации РАС, что влечет снижение эффективности салуретиков. Отмечено, что меньшие дозы салуретиков снижают АД более эффективно, чем высокие. Таким образом, использование диуретиков для лечения больных с ГБ рационально в составе комбинированной терапии.

1.1. Петлевые диуретики

Фуросемид (международное название — furosemide)

Фирменные названия: Apo-furosemid, Difurex, Lasix, Novo-Semide, Urix, Urifur, Florix, Frusemide, Furo, Furosemix, Furon, Furorese, Furosemid, Furosemide, Furosemide-Teva, Fursemid.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г; 0,02 г; 0,04 г; 0,08 г и 0,5; 1 % и 10 % раствор в ампулах по 2 мл.

Фармакологические свойства. Оказывает угнетающее действие на систему котранспорта на уровне восходящей части петли Генле, нарушая таким образом реабсорбцию ионов Na^+ , K^+ , Cl^- . Вызывает выраженный диуретический, натрийуретический и хлоруретический эффекты. Увеличивает экскрецию ионов калия, кальция и магния, одинаково эффективен при ацидозе и алкалозе. После принятия препарата натощак диурез начинается через 45-60 мин, достигает максимума через 2 ч и продолжается после однократного приема 4-6 ч.

Показания к применению. АГ, в том числе и купирование гипертонических кризов, отек легких и мозга, эклампсия, хроническая сердечная недостаточность, портальная гипертензия.

Применение. При АГ фуросемид, как правило, назначают в дозе 0,04-0,08 г утром натощак 1 раз в день. При выраженном отежном синдроме разовая доза

может составлять 0,12-0,16 г. Максимальная разовая доза — 2,0 г. Детям назначают внутрь в дозе 0,001-0,002 г на килограмм массы тела; максимальная суточная доза — 0,003 г. Суточная доза для парентерального применения — 0,001 г на килограмм массы тела.

Противопоказания. Острый гломерулонефрит, острая почечная недостаточность с анурией, гипокалиемия, алкалоз, прекоматозное состояние, печеночная кома, диабетическая кома.

Побочные эффекты. Гиповолемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз и как следствие этих нарушений — артериальная гипотония, головокружение, сухость во рту, жажда, аритмия, мышечная слабость, судороги. Возможны тошнота, рвота, диарея, дерматит, гиперурикемия (вероятно обострение подагры), гипергликемия. При применении высоких доз препарата у больных с выраженными нарушениями выделительной функции почек могут развиваться глухота, нарушения зрения, парестезии.

Этакриновая кислота (международное название — etacrinic acid)

Фирменное название: Uregit.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

Фармакологические свойства. Производное дихлорфеноксисукусной кислоты. Угнетая реабсорбцию ионов на уровне восходящей части петли Генле, вызывает выраженный диуретический эффект с увеличением экскреции с мочой ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} . Не влияет на активность карбоангидразы, не повышает экскрецию бикарбонатов. Диуретический эффект развивается быстро: начинается через 20-30 мин, достигает максимума через 1-2 ч, продолжается после однократного приема 6-9 ч. Оказывает гипотензивный эффект.

После приема внутрь быстро и хорошо абсорбируется из тонкого кишечника. Связывание с белками плазмы крови — более 90 %. Метаболизируется в печени. Период полувыведения — 1-4 ч. В неизменном виде (20-30 %) и виде конъюгатов экскретируется преимущественно с мочой (60-80 %), остальная часть — через кишечник.

Показания к применению. АГ, отечный синдром различного генеза, нефротический синдром, синдром портальной гипертензии.

Применение. Начальная доза препарата обычно составляет 0,05 г, которая при необходимости может быть увеличена; максимальная суточная доза — 0,2 г. Препарат назначается 1 раз в день (утром, после еды). Детям в возрасте старше 2 лет препарат назначают, начиная обычно с суточной дозы 0,025 г.

Противопоказания. Анурия, выраженные нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия, печеночная кома, лактация, возраст до двух лет, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Возможно развитие острого панкреатита (редко). При длительном приеме в больших дозах — высокая вероятность развития нарушений водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия и т.п.), кислотно-щелочного равновесия (метаболический алкалоз).

1.2. Тиазидные диуретики

Гидрохлортиазид (международное название — hydrochlorotiazide).

Фирменные названия: Apo-Hydro, Hydrothiazid, Dizalunil.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г.

Фармакологические свойства. Нарушает реабсорбцию ионов на уровне коркового отдела петли Генле и начального отдела дистальных извитых канальцев. Диуретический эффект наступает через 2 ч, достигает максимума через 4 ч и продолжается около 12 ч. Обладает диуретическим эффектом средней выраженности, а также существенным антигипертензивным действием. Гидрохлортиазид не метаболизируется печенью и выводится из организма в неизменном виде.

Показания к применению. АГ, отеки, вызванные сердечной, почечной, печеночной недостаточностью, задержка жидкости при ожирении, несахарный диабет.

Применение. При АГ в начале лечения назначают в суточной дозе 0,0125-0,05 г (однократно утром или в 2 приема). Для поддерживающего лечения назначают 0,025 г в день или через день. Назначают препарат длительно, чаще с другими АГЛС.

Противопоказания. Выраженные нарушения функции почек, печеночная недостаточность, тяжелые формы подагры и сахарного диабета, беременность (первый триместр), период лактации, повышенная чувствительность к сульфонидамидам.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, слабость, утомляемость, головокружение. Длительный прием в больших дозах может приводить к гипокалиемии, гипохлоремическому алкалозу, гиперурикемии, гипергликемии и гиперкальциемии. Редко наблюдаются нейтропения, тромбоцитопения, аллергические дерматиты, расстройства зрения, панкреатит.

1.3. Нетиазидные сульфонидамиды

Клопамид (международное название — cloramide)

Фирменные названия: *Brinaldix, Cloramide*.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 и 0,02 г.

Фармакологические свойства. Клопамид относится к нетиазидным сульфонидамидам, оказывающим угнетающее действие на реабсорбцию ионов на уровне петли Генле. Относится к активным диуретикам, диуретический эффект препарата начинается через 1-2 ч после приема и продолжается в течение 10-24 ч.

Показания к применению. АГ, отеки, вызванные сердечной, почечной, печеночной недостаточностью, задержка жидкости при ожирении, несахарный диабет.

Применение. При АГ препарат назначают в начальной дозе 0,02 г 1 раз в сутки (утром) в течение 7 дней. При достижении желаемого гипотензивного эффекта уменьшают дозу до 0,01 г в сутки.

Противопоказания. Выраженные нарушения функции почек, печеночная недостаточность, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. При назначении в высоких дозах возможны нарушения электролитного баланса, артериальная гипотония.

1.4. Калийсберегающие диуретики

Спиронолактон (международное название — spironolactone)

Фирменные названия: Aldacton, Verospiron, Practon 50, Spirix, Spiro, Spironaxan, Spironobene, Spironol, Spironolakton, Spironolacton, Spironolacton-Ratiopharm.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г; 0,05 и 0,1 г.

Фармакологические свойства. Механизм действия спиронолактона обусловлен его конкурентно-антагонистическими взаимоотношениями с альдостероном. Последний стимулирует образование белковых молекул транспортной системы (потенциалнезависимых Na^+ -каналов) в конечных отделах дистальных канальцев нефрона. Верошпирон же, являясь структурным аналогом альдостерона, конкурирует с ним в этом процессе, нарушает его и уменьшает количество Na^+ -каналов. В связи с этим уменьшается реабсорбция ионов натрия, возникают натрийуретический и диуретический эффекты. Поскольку поступление Na^+ в эпителиальные клетки уменьшается, то апикальная мембрана этих клеток гиперполяризуется и потенциалзависимые K^+ -каналы переходят в непроводящее состояние. Это способствует уменьшению экскреции K^+ и сохранению его в организме ("калийсберегающий" эффект). Спиронолактон является малоактивным диуретиком; диуретический эффект появляется на 3-4-й день лечения. Гипотензивный эффект препарата слабый и нестойкий, наиболее четко проявляется при гиперсекреции альдостерона.

Препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ (90 %), однако в связи с эффектом "первого прохождения" через печень биодоступность составляет 30 % (может увеличиваться при приеме спиронолактона после еды). Связь с белком — 90 %. Период полувыведения составляет 10-35 ч, но может возрастать при застойной сердечной недостаточности и циррозе печени. С мочой выводится 20-35 % препарата в неизмененном виде.

Показания к применению. АГ (препарат используют не только в комплексном лечении ГБ с другими АГЛС, но также для профилактики гипокалиемии при использовании более активных диуретиков), отечный синдром, обусловленный сердечной, печеночной недостаточностью, нефротический синдром, церебральные и идиопатические отеки.

Применение. Назначают спиронолактон в суточной дозе 0,075-0,3 г в зависимости от уровня эндогенного альдостерона. Коррекцию дозы следует проводить с учетом значений концентрации калия в плазме. Суточную дозу делят на 2-3 приема.

Противопоказания. Гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, беременность (первый триместр).

Побочные эффекты. Могут отмечаться тошнота, рвота, диарея, головокружение. В редких случаях — сонливость, атаксия, кожная сыпь, повышение концентрации в крови мочевины, креатинина, мочевой кислоты. При длитель-

ном применении описаны случаи гинекомастии, нарушение эрекции у мужчин; у женщин — нарушения менструального цикла, аменорея, изменение голоса.

Триамтерен (международное название — triamteren)

Фирменные названия: Ameteren, Diutac, Diuterен, Dyren, Dytac, Pterofen, Reviten, Urocaudal.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

Фармакологические свойства. Триамтерен прямо блокирует потенциалнезависимые Na^+ -каналы апикальных мембран эпителиальных клеток конечных отделов дистальных канальцев нефрона. В результате этого угнетается реабсорбция натрия, развиваются натрийуретический и диуретический эффекты. Как и при использовании спиронолактона, в результате гиперполяризации апикальных мембран и перехода потенциалзависимых K^+ -каналов в непроводящее состояние уменьшается экскреция ионов K^+ с мочой. Мочегонное действие развивается через 1,5-2 ч и продолжается 6-8 ч.

Показания к применению. АГ (препарат используют не только в комплексном лечении ГБ с другими АГЛС, но и для профилактики гипокалиемии при использовании более активных диуретиков), отечный синдром, обусловленный сердечной, печеночной недостаточностью.

Применение. При самостоятельном применении триамтерена его назначают в дозе 0,05-0,1 г в 1-2 приема (после еды). Комбинированная терапия позволяет использовать более низкие дозы (0,025 г).

Противопоказания. Гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, беременность.

Побочные эффекты. Возможны тошнота, рвота, головная боль, развитие гиперкалиемии.

2. β -адреноблокаторы

β -адреноблокаторы находят свое применение в клинической практике как антигипертензивные, антиангинальные и противоаритмические лекарственные средства. Здесь рассмотрены только те эффекты и механизмы действия β -адреноблокаторов, которые имеют отношение к их антигипертензивному действию.

Как правило, в органах представлены оба типа β -адренорецепторов (β_1 и β_2) с преимущественным преобладанием одного из них. Возбуждение β -адренорецепторов медиатором (или адреномиметиком) сопровождается стимуляцией фермента АЦ, которая способствует повышению внутриклеточной концентрации цАМФ и активации цАМФ-зависимых протеинкиназ. В результате этого усиливается сократительная способность миокарда (β_1 -эффект), расширяются сосуды скелетных мышц, расширяются бронхи, подавляются ритмические сокращения беременной матки (β_2 -эффекты) и др.

Вещества, способные оккупировать β -адренорецепторы (β -адреноблокаторы), делают невозможным взаимодействие НА с этими рецепторами. В результате этого устраняется влияние на мембранную аденилатциклазу и задерживается образование цАМФ. ЛС, блокирующие как β_1 -, так и β_2 -

адренорецепторы (неселективные β -адреноблокаторы) способны устранять эффекты эндогенных катехоламинов, вызываемые их влиянием на оба типа β -адренорецепторов.

Препараты, способные блокировать только β_1 -адренорецепторы, называются кардиоселективными (селективными β_1 -адреноблокаторами).

Они устраняют преимущественно влияние симпатомиметиков, оказываемое на сердце. Влияние этих лекарственных средств на β_2 -адренорецепторы в терапевтических дозах практически не наблюдается, но может отмечаться при увеличении дозы препарата. С клинко-фармакологической точки зрения также большое значение имеет характеристика β -адреноблокаторов как веществ, обладающих или не обладающих внутренней симпатомиметической активностью. Под внутренней симпатомиметической активностью β -адреноблокаторов понимается их способность не только блокировать, но и активировать β -адренорецепторы (частичный агонизм). Внутренняя симпатомиметическая активность β -адреноблокаторов значительно уступает адреномиметическому действию эндогенного медиатора НА. В то же время, благодаря этой активности, некоторые β -адреноблокаторы не проявляют выраженного кардиодепрессивного действия, обладают меньшей способностью вызывать бронхоспазм и брадикардию. Это имеет существенное значение при использовании названных средств у больных с нарушениями сократительной функции миокарда и бронхообструктивными заболеваниями.

Механизм антигипертензивного действия β -адреноблокаторов неоднозначен. Лекарственные вещества этой группы, не имеющие собственной симпатомиметической активности, уменьшают ЧСС (на 10-30 %), а также сократимость миокарда. В результате этого уменьшается сердечный выброс. Вероятно, уменьшение сердечного выброса не является единственным механизмом, обеспечивающим β -адреноблокаторам антигипертензивное действие. Снижение АД при применении пропранолола развивается намного позже, чем уменьшение сердечного выброса. В то же время β -адреноблокаторы, не обладающие кардиодепрессивным действием (пиндолол, окспренолол, ацебутолол), сердечный выброс практически не уменьшают.

В начальный период применения β -адреноблокаторов ОПСС повышается за счет вазоконстрикции, обусловленной подавлением вазодилатации, реализуемой через β -адренорецепторы. Через неоккупированные α -адренорецепторы эндогенные катехоламины реализуют свое сосудосуживающее действие. Кроме того, β -адреноблокаторы увеличивают высвобождение катехоламинов надпочечниками, что объясняет возникающее в начальный период их применения повышение ОПСС. Уменьшение ОПСС при использовании β -адреноблокаторов развивается после их длительного применения. Считают, что снижение ОПСС связано с возбуждением компенсаторных ауторегулирующих механизмов в ответ на уменьшение сердечного выброса. Антирениновое действие β -адреноблокаторов также, видимо, не является определяющим в их гипотензивном эффекте. Отмечено, что возникающее в ответ на применение β -адреноблокаторов снижение активности ренина плазмы крови не всегда сопровождается гипотензивным эффектом. Не обнаружено корреляции между сни-

жением АД и изменением АРП. В ряде случаев, в частности, на фоне предшествующей терапии диуретиками, отмечено повышение активности ренина плазмы. Считается также, что антигипертензивная активность β -адреноблокаторов частично обусловлена уменьшением высвобождения ренина из ЮГА почек, в том числе высвобождения, стимулируемого β -адренергическими агонистами (адреналином и др.) или индуцируемого путем истощения запасов Na^+ в организме (при приеме диуретиков).

Следовательно, механизм антигипертензивного действия β -адреноблокаторов остается неясным. Вероятно, этот механизм включает в себя в той или иной степени ряд перечисленных факторов, а также еще неизвестные в настоящее время аспекты действия β -адреноблокаторов. При применении неселективных β -адреноблокаторов антигипертензивное действие возникает через некоторое время (1,5-2 недели), что характеризуется снижением сАД. В дальнейшем, при длительном приеме препаратов, через 6-8 недель развивается отдаленный гипотензивный эффект, характеризуемый также снижением дАД. Вероятно, этот механизм обусловлен усиленным высвобождением ПГ Е2 из стенок сосудов, одним из свойств которого является вазодилатация, обусловленная подавлением чувствительности α_1 -адренорецепторов; снижением активности ренина плазмы крови и за счет этого — уменьшением прессорных эффектов АТП; уменьшением активности СНС, следовательно, снижением ОПСС. Таким образом, окончательная оценка антигипертензивной эффективности назначенных больному β -адреноблокаторов, т.е. уточнение их дозировки, должны осуществляться только спустя несколько дней (как правило, не раньше конца первой недели с начала лечения).

2.1. β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (кардионеселективные) без внутренней симпатомиметической активности

Пропранолол (международное название - propranolol)

Фирменные названия: Anaprilinum, Anapriline, Apo-Propranolol, Apotex, Inderal, Novo-Pranol, Obsidan, Propra-ratiopharm, Propranobene, Пропранолол Фармахим.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г; 0,02 г; 0,04 г; 0,08 г; капсулы ретард по 0,16 г; 0,1 % раствор в ампулах по 1 и 5 мл.

Фармакологические свойства. Уменьшает ЧСС, силу сокращения миокарда и сердечный выброс, замедляет АВ-проводимость, уменьшает потребность миокарда в кислороде. Гипотензивное действие стабилизируется к концу второй недели курсового назначения препарата.

Показания к применению. АГ, ИБС, тахиаритмии, эссенциальный тремор, симптоматическое лечение гипертиреоза.

Применение. При артериальной гипертонии назначают по 0,04 г 2 раза в сутки; при недостаточном эффекте дозу увеличивают до 0,04 г 3 раза в сутки или до 0,08 г 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 0,32 г. Дальнейшее увеличение дозы нерационально.

Противопоказания. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты, выраженная брадикардия (ЧСС — менее 55 ударов в минуту), синдром слабости си-

нусового узла, АВ-блокада II и III степени, синоаурикулярная блокада, хроническая сердечная недостаточность IIБ и III стадии, острая сердечная недостаточность, вазомоторный ринит, болезнь Рейно и другие облитерирующие заболевания сосудов, метаболический ацидоз.

Побочные эффекты. Брадикардия, АВ-блокада, бронхоспазм, сердечная недостаточность, мышечная слабость. Довольно редко развивается головная боль, астения, снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям, бессонница, кошмарные сновидения, возбуждение, депрессия, тошнота, диарея, запор, кожные аллергические реакции, обострение псориаза, гипогликемия, нарушения зрения, кератоконъюнктивит и др.

2.2. β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (кардионеселективные) с внутренней симпатомиметической активностью

Оксспренолол (международное название - oxprenolol)

Фирменное название: Trasicor.

Форма выпуска: таблетки по 0,02 и 0,08 г.

Фармакологические свойства. Мало изменяет ЧСС в покое, препятствует значительному возрастанию ЧСС при физической и эмоциональной нагрузке. У больных с артериальной гипертензией понижает АД в положении стоя и лежа.

Внутренняя симпатомиметическая активность окспренолола уменьшает риск развития сердечной недостаточности, бронхоспазма и нарушений периферического кровообращения. Окспренолол, так же как и все кардионеселективные β -адреноблокаторы, способствует развитию гипогликемического состояния у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты.

Показания к применению. АГ, ИБС, нарушения сердечного ритма (тахикардии различной этиологии, предсердные и желудочковые экстрасистолы, нарушения сердечного ритма при передозировке сердечных гликозидов).

Применение. Принимают внутрь, начиная с 0,02 г 3 раза в день. При необходимости увеличивают суточную дозу до 0,08-0,12 г.

Противопоказания. АВ-блокада II и III степени, синоаурикулярная блокада, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, кетоацидоз.

Побочные эффекты. Брадикардия, АВ-блокада, гипотония, бронхоспазм, сердечная недостаточность, спазмы периферических сосудов, похолодание конечностей, головокружение, слабость, быстрая утомляемость при физической нагрузке, расстройства сна. Довольно редко наблюдаются аллергические кожные реакции, желудочно-кишечные расстройства.

2.3. β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные) без внутренней симпатомиметической активности

Атенолол(международное название — atenolol)

Фирменные названия: Apo-Atenolol, Atenil, Atenobene, Atenova, Atenolol, Atenolol-Teva, Atenosan, Atkardil, Betakard, Blocotenol, Vascoten, Dignobeta, Catenol, Novo-Atenol, Ormidol, Pantalol, Prinorm, Synarome, Tenolol, Tenormin, Uniloc, Falitonsin.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г.

Существуют комбинированные таблетированные препараты, содержащие 0,1 г атенолола и 0,025 г хлорталидона (Tenoretic, Tenoric); Tenoric выпускается также в таблетках, содержащих 0,05 г атенолола и 0,0125 г хлорталидона.

Фармакологические свойства. Атенолол являясь кардиоселективным β_1 -адреноблокатором, преимущественно блокирует β_1 -адренорецепторы. Поэтому при применении в средних терапевтических дозах атенолол оказывает менее выраженное влияние на гладкие мышцы бронхов и сосудов, чем неселективные β -адреноблокаторы. Уменьшает ЧСС и сократимость миокарда. Гипотензивный эффект препарата стабилизируется к концу второй недели курсового лечения.

Показания к применению. АГ, ИБС, синусовая тахикардия (в том числе при тиреотоксикозе), суправентрикулярные и желудочковые аритмии, в том числе спровоцированные физической нагрузкой или приемом симпатомиметиков, нейроциркуляторная дистония.

Применение. При АГ лечение начинают с назначения 0,05 г препарата 1 раз в сутки. При недостаточной выраженности гипотензивного эффекта дозу постепенно увеличивают до 0,2 г в сутки в 1-2 приема. При использовании атенолола у больных с выраженным нарушением выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования: при значениях клиренса креатинина 15-35 мл/мин назначают по 0,1 г атенолола через день; при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин препарат назначают по 0,1 г 1 раз в 4 дня.

Побочные эффекты. В начале лечения атенололом больные могут отмечать усталость, головокружение, депрессию, головную боль, усиление потоотделения, нарушение сна, тошноту, запоры, диарею, аллергические кожные проявления, ощущение холода и парестезии в конечностях, снижение реакции при физических и умственных нагрузках. Реже отмечается брадикардия, гипотония, нарушения АВ-проводимости, появление симптомов сердечной недостаточности, уменьшение секреции слезной жидкости, конъюнктивит, сухость во рту, снижение потенции, гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом.

Метопролол (международное название — metoprolol)

Фирменные названия: Betaloc, Vasocardin, Corvitol, Lopresol, Metohexal, Metalol, Metaprolol-Teva, Metoprolol-ratiopharm, Spesicor, Egilok.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г; 0,1 г, таблетки ретард по 0,2 г; 0,1% раствор в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. Блокирует преимущественно β_1 -адренорецепторы. Умеренно уменьшает ЧСС (не только в покое, но также при физической и психоэмоциональной нагрузке), сократимость миокарда и сердечный выброс.

Снижение АД наблюдается к концу второй недели курсового назначения препарата (снижение дАД наблюдается через несколько недель). Уменьшает активность ренина плазмы крови.

Показания к применению. АГ, ИБС, тахиаритмия, профилактическое лечение мигрени, симптоматическая терапия при тиреотоксикозе.

Применение. В начале лечения метопролол назначают внутрь по 0,05 г 2 раза в сутки. Инъекционная лекарственная форма для лечения АГ не используется. В случае недостаточного гипотензивного эффекта суточную дозу увеличивают постепенно — каждую неделю на 0,1 г до достижения оптимального результата. Обычно эффективная доза составляет 0,1-0,2 г в сутки, при необходимости может достигать 0,4 г в 2 приема. Использование доз выше 0,2 г уменьшает кардиоселективность метопролола.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, брадикардия, гипотензия, АВ-блокада, головокружение, одышка, аллергические кожные проявления, утомляемость, слабость, депрессия, головная боль, нарушения сна.

2.4. β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные) с внутренней симпатомиметической активностью

Ацебутолол (международное название — acebutolol)

Фирменные названия: Acebutolol, Sectral..

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; 0,4 г; 0,5% раствор в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. В связи с наличием внутренней симпатомиметической активности ацебутолол, блокируя β_2 -адренорецепторы, не изменяет ЧСС, сократительную способность миокарда и сердечный выброс в покое. Препятствует возрастанию ЧСС при физической и эмоциональной нагрузке, а также вызывает уменьшение сердечного выброса. Ацебутолол оказывает гипотензивное действие, которое стабилизируется к концу второй недели курсового лечения. Терапевтические дозы препарата существенно не влияют на β_2 -адренорецепторы бронхов и гладких мышц сосудов, в связи с чем бронхоспазм и нарушения периферического артериального кровообращения в этих случаях практически не наблюдаются. Средние терапевтические дозы ацебутолола также не влияют на углеводный и липидный обмен. Препарат способен нормализовать активность ренина плазмы крови.

Показания к применению. АГ, ИБС, тахиаритмия, симптоматическая терапия при тиреотоксикозе.

Применение. Назначают ацебутолол в средней суточной дозе 0,4 г, которая в случае недостаточной эффективности может быть увеличена до 0,8 г (максимальная суточная доза). Доза 0,4 г может быть принята в 1-2 приема.

Противопоказания. АВ-блокада II и III степени, выраженная брадикардия (менее 50 ударов в минуту), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, беременность и лактация.

Побочные эффекты. Побочные эффекты наблюдаются довольно редко, из них могут отмечаться синдром Рейно, появление признаков сердечной недостаточности, АВ-блокада, выраженная брадикардия, резкое снижение АД, парестезии конечностей, астения, бронхоспазм, гипогликемия, кожные аллергические реакции.

2.5. β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (кардионеселективные) с α_1 -адреноблокирующей активностью

Карведилол (международное название — carvedilol)

Фирменные названия: Coriol, Dilatrend.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 и 0,05 г.

Фармакологические свойства. Карведилол — неселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Принадлежит к третьему поколению β -адреноблокаторов. Препарат обладает вазодилатирующей активностью за счет одновременной блокады α_1 -адренорецепторов. Карведилол обладает антиоксидантным и цитопротективным эффектами, что проявляется в защите эндотелиальных клеток от повреждения свободными радикалами (за счет их связывания). Препарат также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, опосредованную макрофагами и эндотелиальным фактором роста.

Показания к применению. АГ, ИБС, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, профилактика инфаркта миокарда.

Применение. Начальная доза препарата — 0,0125 г в сутки (утром) или по 0,00625 г 2 раза в сутки. В дальнейшем дозу можно увеличивать до 0,025 г 1 раз в сутки (утром) или до 0,0125 г 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 0,05 г в 2 приема.

Противопоказания. AV-блокада II-III степени, выраженная брадикардия, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, период беременности и кормления грудью, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. В начале лечения (эффект первой дозы) и при повышении дозы возможно выраженное снижение АД. При применении карведилола возможны общая слабость, повышенная утомляемость, головная боль, брадикардия, повышение тонуса и моторики кишечника; реже отмечается нарушение периферического кровотока, а также аллергическая экзантема, кожный зуд, крапивница. В отдельных случаях отмечается нарушение сна, парестезии, "заложенность" носа, тромбоцитопения, лейкопения, повышение трансаминаз в сыворотке крови.

2.6. β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные) с вазодилатирующей активностью

Небиволол (международное название - nebivololum)

Фирменное название: Nebilet.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г.

Фармакологические свойства. Невиволол обладает исключительной β_1 -селективностью, которая превосходит таковую у бисопролола и метопролола в 10-12 раз. Отличительной особенностью небиволола является его способность стимулировать высвобождение NO эндотелием сосудов, который, диффундируя к гладкомышечным клеткам, стимулирует продукцию цГМФ. В результате уменьшается концентрация свободных ионов кальция, и тонус гладких мышц сосудов снижается. Таким образом, гипотензивный эффект небиволола обеспечивается селективной блокадой β_1 -адренорецепторов и влиянием на NO систе-

му. В результате уменьшается артериальное и венозное сосудистое сопротивление. Небиволол не обладает α -адреноблокирующим действием и соответственно не вызывает ортостатическую гипотензию. В терапевтических дозах препарат не обладает ни внутренней симпатомиметической активностью, ни мембраностабилизирующим действием.

Показания к применению. Эссенциальная АГ.

Применение. Средняя доза небиволола — 5 мг в сутки. Назначают препарат однократно в сутки. У лиц пожилого возраста при наличии патологии печени и почек рекомендуется начинать терапию препаратом с дозы 2,5 мг в сутки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к небивололу, тяжелые заболевания печени, период беременности и кормления грудью, кардиогенный шок, декомпенсированная сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II и III степени, бронхиальная астма и бронхоспазм в анамнезе, метаболический ацидоз, нелеченная феохромоцитома.

Побочные эффекты. Наиболее часто отмечаются головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, парестезии, диарея, запор, тошнота, одышка, периферические отеки; реже (менее чем в 1 % случаев) — брадикардия, артериальная гипотензия, нарушение АВ-проводимости или АВ-блокада, нарушение зрения, импотенция, психоз, спутанность сознания.

3. Антагонисты кальция

Не углубляясь в полемику по поводу терминологии, вещества, препятствующие эффектам кальция в сократительных (миокардиоциты, гладкомышечные клетки), пейсмекерных и проводящих структурах сердца, будем называть "антагонисты кальция". Диапазон механизмов действия антагонистов кальция, как известно, намного шире, чем только блокада кальциевых каналов. Многие из них способны оказывать непосредственное влияние на кальмодулин, ингибировать фосфодиэстеразу, угнетать высвобождение кальция из внутриклеточных депо (саркоплазматического ретикулума) и др. Одно из основных свойств этих веществ — ингибирование функции ионов кальция в электромеханическом сопряжении как гладкомышечных клеток сосудов, так и миокардиоцитов, что в большей степени свидетельствует в пользу термина "антагонисты кальция".

В настоящей главе рассматриваются вопросы, касающиеся только механизмов и эффектов, вызываемых антагонистами кальция и приводящих к снижению АД. Поэтому при клинико-фармакологической характеристике препаратов будут отмечаться аспекты, касающиеся только их использования в качестве АГЛС.

Известно, что оба типа сокращения гладких мышц стенки артерий (фазическое и тоническое) находятся в зависимости от свободных ионов кальция, которые либо поступают из внеклеточного пространства через потенциалзависимые или связанные с рецепторами кальциевые каналы, чувствительные к электрическим, механическим или фармакологическим воздействиям, либо высвобождаются из внутриклеточных депо механизмом, который не связан с элект-

трическим возбуждением. Антагонисты кальция блокируют потенциалзависимый вход кальция, угнетая его трансмембранное движение. Таким образом, антагонисты кальция угнетают все типы сократительной активности гладких мышц. Наиболее значительно сосудорасширяющее действие этих препаратов проявляется в коронарных сосудах и в периферических артериолах большого круга кровообращения.

В результате уменьшения содержания свободных ионов кальция в гладких мышцах стенки сосудов при использовании антагонистов кальция происходит разобщение электромеханического сопряжения. Понижается кальцийзависимый тонус, устраняются спастические сокращения и спазм сосудов. Расслабление гладких мышц резистивных сосудов системного кровообращения способствует снижению ОПСС и, следовательно, снижению АД. Эффект этот, как правило, дозозависим, в то же время дилатация сосудов при действии антагонистов кальция происходит уже при дозах, находящихся в пределах 10-30 %, необходимых для развития отрицательного инотропного эффекта в сердце *in situ*.

Антагонисты кальция обладают различной тканевой специфичностью. Нифедипин и дилтиазем в большей степени тропны к гладким мышцам сосудов, чем верапамил. Также среди антагонистов кальция выделяются ЛС, оказывающие преимущественное влияние на сосуды головного мозга (нимодипин, циннаризин, флунаризин). Антагонисты кальция уже давно (около 30 лет) с успехом используются в качестве АГЛС, антиангинальных и антиаритмических средств.

Верапамил (международное название — *verapamil*)

Фирменные названия: Azupamil, Verapmil, Veranorm, Verapabene, Verapamil, Verapamil-ratiopharm, Dignover, Isoptin, Isoptin SR 120 mg, Isoptin SR 240 mg, Lekoptin, Novo-Veramil, Falicard, Finoptin.

Форма выпуска: таблетки (или драже) по 0,04 г; 0,08 г; 0,12 г; таблетки депо 0,2 г; таблетки ретард 0,12 г, 0,24 г; капсулы ретард 0,12 г; 0,18 г; 0,24 г; 0,25% раствор в ампулах по 2 мл.

Фармакологические свойства. Снижение АД связано в первую очередь со снижением тонуса гладких мышц периферических артерий, уменьшением ОПСС. Препарат также способен уменьшать ЧСС, сократительную способность миокарда, что, однако имеет большее значение для его антиангинального действия.

Показания к применению. Препарат в таблетированной форме применяют при стенокардии напряжения, стенокардии Принцметала, ранней постинфарктной стенокардии; пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, тахисистолической форме мерцания или трепетания предсердий, экстрасистолии, АГ.

В форме инъекций — при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, тахисистолических формах мерцания и трепетания предсердий, желудочковых экстрасистолах.

Применение. Для лечения АГ верапамил назначают внутрь в начальной дозе 0,04-0,08 г 3 раза в день или по 0,12 г (0,2 или 0,24 г) 2 раза в сутки (для

пролонгированных форм). При длительном лечении верапамилом АГ возможен переход на однократное назначение пролонгированной формы препарата. Максимальная суточная доза препарата — 0,48 г. Принимают препарат во время или сразу после еды.

Противопоказания. Выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, АВ-блокада II-III степени, синдром WPW хроническая сердечная недостаточность II-III стадии, острая сердечная недостаточность.

Побочные эффекты. Тошнота, головокружение, головная боль, покраснение лица, запоры. Редко отмечаются повышенная утомляемость, раздражительность, снижение физической и психической реакции. При применении больших доз препарата, особенно у предрасположенных пациентов, возможно развитие выраженной брадикардии, АВ-блокады, артериальной гипотонии, появление симптомов сердечной недостаточности.

Нифедипин (международное название — nifedipine)

Фирменные названия: Adalat, Adalat SL, Apo-Nifed, Depin-E, Dignokonstant, Calcigard, Cordafen, Cordaflex, Cordipin, Cordipin retard, Corinfar, Nifadil, Nifehtxal, Nifedipat, Nifedipat 10, Nifedipat retard, Nifedipine, Nifedipine-ratiopharm, Nifecard, Nifelat, Nifesan, Nificard, Novo-Nifedin, Pidilat, Ronian, Sanfidipin, Fenamon, Fenihidine, Fenihydin, Escopidin.

Форма выпуска: таблетки и капсулы по 0,005 г; 0,01 г; 0,02 г; драже по 0,01 г; таблетки ретард 0,01 г; 0,02 г; 0,04 г; капсулы ретард 0,02 г; таблетки рапид-ретард 0,02 г; драже ретард 0,02 г; капли содержат в 1 мл — 0,01 или 0,02 г.

Показания к применению. Эссенциальная и симптоматическая АГ, стабильная стенокардия напряжения, стенокардия Принцметала.

Применение. В качестве АГЛС нифедипин назначают в начальной дозе по 0,01 г 3-4 раза в сутки. В случае недостаточной эффективности препарата дозу увеличивают до 0,02 г в 3-4 приема. При тяжелой артериальной гипертензии на короткое время дозу можно увеличить до 0,03 г на прием (3-4 раза в день). Максимальная суточная доза — 0,12 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность, кардиогенный шок, выраженная сердечная недостаточность, тяжелый аортальный стеноз, период беременности и лактации.

Побочные эффекты. Возможны гиперемия кожных покровов, ощущение тепла, головная боль, снижение сенсомоторных реакций, тошнота, отеки голеней, кожная сыпь, тахикардия, артериальная гипотония, увеличение суточного диуреза. При длительном приеме нифедипина в больших дозах возможны парестезии, боли в мышцах, тремор, расстройства зрения, диспептические явления. В редких случаях у больных с сопутствующей ИБС, могут усиливаться приступы стенокардии (феномен "коронарного обкрадывания", см. далее), а также ухудшение состояния функции печени и почек. Описаны единичные случаи лейкопении, тромбоцитопении, развития гиперплазии десен, гинекомастии.

Амлодипин (международное название — amlodipine)

Фирменные названия: Amdepin, Norvasc, Amlo, Stamlo.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 и 0,01 г.

Фармакологические свойства. Уменьшает ОПСС за счет уменьшения тонуса гладких мышц периферических артерий. Не вызывает рефлекторной тахикардии. У больных с АГ разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч как в положении лежа, так и в положении стоя.

Показания к применению. Эссенциальная и симптоматическая АГ, ИБС.

Применение. Для лечения артериальных гипертензий назначают в начальной дозе 0,005 г 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции больного эта доза может быть увеличена до 0,01 г в сутки на один прием.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к производным дигидропиридина.

Побочные эффекты. Возможны головная боль, усталость сонливость, головокружение, отеки, тошнота, гиперемия, диспепсия.

Дилтиазем (международное название — diltiazem)

Фирменные названия: Aldizem, Altiazem RR, Angizem, Apo-Diltiaz, Blocalcin, Herbesser, Diazem, Dilacor XR, Delay Tiazem SR, Dilzem, Dilzem for injection, Dilzem retard, Diltiazem, Diltiazem hydrochlorid, Diltiazem-ratiopharm, Diltiazem-Teva, Dilrene, Cardil, Cortiazem Retard, Novo-Diltiazem, Tiakem, Etizem.

Форма выпуска: таблетки по 0,03; 0,06; 0,09 и 0,12 г; таблетки ретард по 0,06; 0,09 и 0,12 г; капсулы по 0,03 и 0,06 г; капсулы ретард 0,09; 0,12; 0,18; 0,2 и 0,3 г; сухое вещество для инъекций во флаконах, содержащих по 0,01 г и 0,025 г вещества.

Фармакологические свойства. Преимущественно влияет на сократительную активность мышечной стенки сосудов, хотя по фармакологическому действию он ближе к верапамилу, чем к нифедипину. Для снижения АД имеет значение способность дилтиазема уменьшать тонус гладких мышц периферических сосудов и ЧСС. Препарат не оказывает существенного влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений при их нормальных исходных значениях. Препарат не оказывает существенного угнетающего влияния на сократимость миокарда, что позволяет назначать его больным со снижением сократимости левого желудочка.

Показания к применению. Эссенциальная и симптоматическая АГ, стабильная и нестабильная стенокардия, стенокардия Принцметала, суправентрикулярная тахикардия.

Применение. Назначают препарат по 0,03 г 4 раза в сутки до еды. При недостаточной эффективности суточную дозу препарата можно постепенно (с интервалом 1-2 суток) повышать до 0,24-0,36 г.

Противопоказания. Синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II-III степени, синусовая брадикардия, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Возможно появление пастозности, отеков голеней и стоп, а также возникновение аритмий. В отдельных случаях у больных с застойными явлениями в легких возможно развитие острого инфаркта миокарда. Могут отмечаться головная боль, повышенная утомляемость, тошнота, крапивница, зуд.

Лекарственные средства, влияющие на функциональное состояние ренин-ангиотензиновой системы

В настоящее время в клинической практике используются две группы ЛС, изменяющих функциональное состояние РАС: ИАПФ и блокаторы АП II первого типа (АТ1). В стадии клинических испытаний находятся представители ингибиторов синтеза и/или высвобождения ренина — эналакирен, ремикарен и занкирен. Внедрение (в перспективе) этих ЛС в практику расширит возможности врача в плане контроля над участием РАС в формировании и прогрессировании АГ.

4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Около 30 лет назад было обнаружено, что смесь пептидов из яда бразильской гадюки способна ингибировать АПФ в легких собаки. Дальнейшие исследования привели к синтезу в 1974 году первого ИАПФ — каптоприла. Внедрение в клиническую практику в 70-80-е гг. XX ст. ИАПФ — одно из главных достижений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ. В течение последних 10 лет ИАПФ являются препаратами первого ряда в лечении ХСН. В литературе встречаются различные названия этой группы веществ: ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Следует отметить, что все они правомочны.

РАС занимает одно из ключевых мест в гуморальной биохимической регуляции тонуса сосудов и АД (рис. 2.1). Суть ее определяется тем, что в ответ на высвобождение ренина юкстагломерулярными клетками при ишемии почек происходит отщепление от субстрата ангиотензиногена биологически малоактивного декапептида АЛ, который под влиянием АПФ (ангиотензин-1-конвертирующий фермент или киназа II) трансформируется в один из наиболее мощных эндогенных вазоконстрикторов — октапептид АТ II. Данное превращение происходит в результате отщепления ферментом двух аминокислотных остатков от С-концевого участка молекулы АТ I. Другая функция АПФ заключается в инактивации брадикинина (в этом случае говорят о киназе): после отщепления двух аминокислотных остатков от С-концевого участка молекулы брадикинина он утрачивает свою биологическую активность. Роль ККС в регуляции сосудистого тонуса проявляется вазодилатирующими эффектами как собственно брадикинина, так и за счет усиления высвобождения последним вазодилатирующих простагландинов (ПГЕ₂ и ПGI₂) и эндотелиального фактора расслабления, а также уменьшением образования мощного вазоконстриктора эндотелина-1. Таким образом, АПФ и киназа-II — это различные названия одного и того же фермента, которые используются в зависимости от того, идет речь о РАС или о ККС.

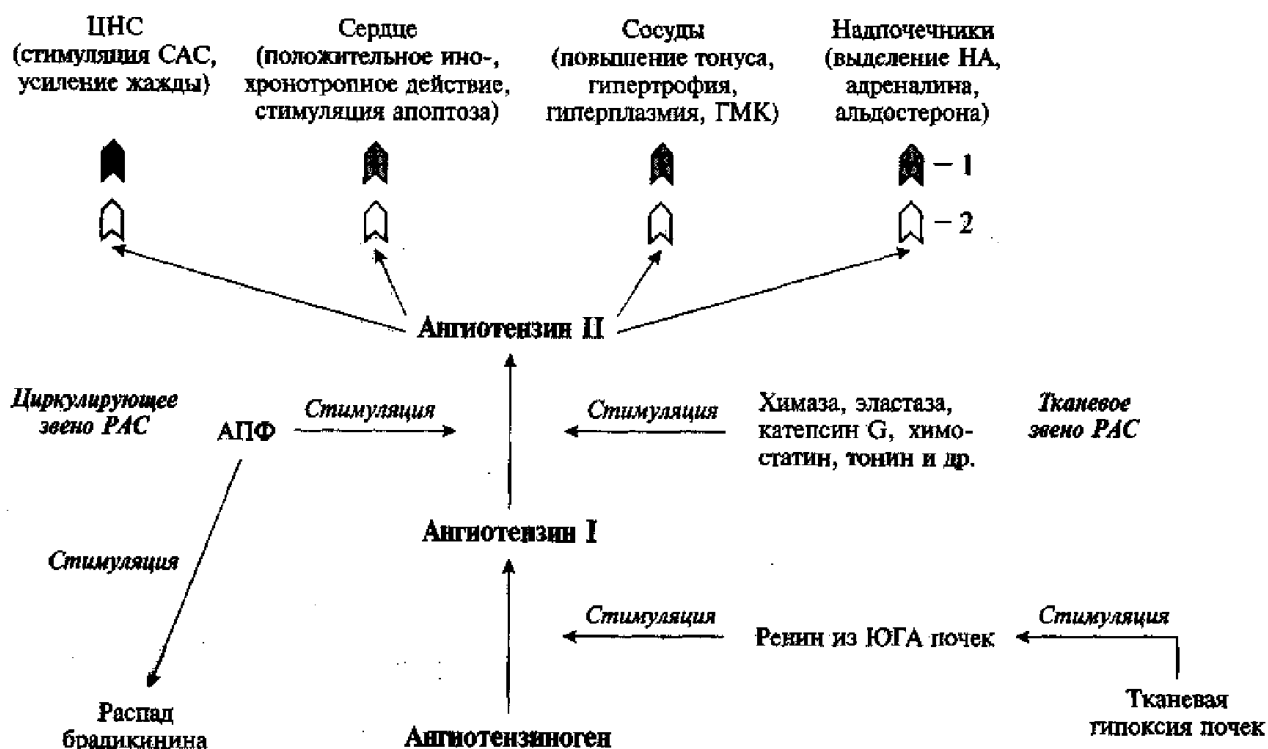


Рис. 2.1. Значение ренин-ангиотензиновой системы в формировании артериальной гипертензии: 1 — рецепторы ангиотензина II первого типа; 2 — ангиотензин II

Образующийся в кровяном русле АПГ оказывает влияние на органы и ткани путем взаимодействия со специфическими рецепторами (рис. 2.1). В настоящее время идентифицированы два основных типа рецепторов АПГ - АТ1 и АТ2. Основные эффекты АПГ, приводящие к повышению АД и морфологическим изменениям внутренних органов, реализуются через АТ1-Р. В частности, воздействие АПГ на АТ1-Р различных органов вызывает следующие эффекты:

- * *сосуды*: вазоконстрикция, гипертрофия, гиперплазия, пролиферация гладкомышечных клеток; гиперпродукция фиброзной ткани в меди; усиление проникновения ЛПНП в медию; синтез эндотелиоцитами проагрегантов и вазоконстрикторов;

- * *сердце*: положительное инотропное и хронотропное действие, гипертрофия кардиомиоцитов; фиброз стромы; стимуляция апоптоза;

- * *надпочечники*: стимуляция синтеза и высвобождение альдостерона и катехоламинов;

- * *почки*: реабсорбция натрия и воды в канальцах; гипертрофия и пролиферация мезангия; калийурез, торможение секреции ренина;

- * *ЦНС*: стимуляция секреции антидиуретического гормона и кортикотропина;

- * повышение активности САС.

Применение ИАПФ обеспечивает антигипертензивное действие не только за счет снижения активности процесса трансформации АТ1 в АПГ и, следовательно, уменьшения эффектов АПГ, но и за счет уменьшения деградации брадикинина и усиления его действия (повышение активности ККС, выполняющей вазодилатирующую функцию). Кстати, именно накоплением брадикинина объ-

ясняется один из самых частых побочных эффектов ИАПФ — сухой кашель (рис. 2.2), который наблюдается у 25 % больных, а по некоторым данным — у 44 %. Накоплением брадикинина при использовании ИАПФ объясняется увеличение высвобождения простагландинов (ПГЕ2 и ПП2) и эндотелиального фактора расслабления, которые оказывают натрийуретическое и сосудорасширяющее действие. Одновременно уменьшается образование эндотелина-1.

При АГ также имеют значение физиологические эффекты АТП, которые реализуются через АТ2-Р, а именно вазодилатация и торможение пролиферации кардиомиоцитов, фибробластов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Таким образом, АТП при стимуляции АТ2-Р частично ослабляет собственные эффекты, связанные со стимуляцией АТ1-Р. Считают, что в условиях блокады АТ1-Р гепатоцитов и клеток ЮГА почек утрачиваются механизмы отрицательной обратной связи в РАС, что приводит к реактивной активации РАС, проявляющейся повышением уровня ангиотензиногена (соответственно АТП) и ренина. Эта активация РАС в условиях блокады АТ1-Р рассматривается как позитивный момент, поскольку начинают преобладать механизмы стимуляции АТ2-Р. В то же время рассчитывать на весомый вклад этого механизма в условиях блокады АТ1-Р, видимо, не следует, поскольку избыток АТ II способен нивелировать действие блокатора АТ1-Р.

Устранение эффектов АТП, приводящих к повышению АД и, в конечном счете, к АГ может быть прервано на различных уровнях: снижение активности АПФ и блокада АТ1-Р (рис. 2.2). В то же время следует учитывать, что образование АТП осуществляется не только с участием АПФ. В этом процессе принимают участие специфические серологические протеиназы (химазы), например, сердечная химазы (сериновая протеиназа), тонин, катепсин G, эндотелиальная клеточная пептидилпептидаза, почечная карбоксипептидаза и др. Понимание того, что тканевое содержание АТП в значительно большей степени является важным в определении степени активности РАС, нежели его концентрация в плазме крови, определило необходимость пересмотра организации РАС. В конце 1980-х гг. была сформулирована концепция двухкомпонентности РАС, согласно которой выделяют циркулирующее и локальное звенья, имеющие определенные функциональные различия.

Циркулирующее звено РАС является системой "быстрого реагирования" и обеспечивает кратковременный контроль, а также длительное регулирующее влияние за состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза. Чрезмерная активность циркулирующего звена РАС, возникающая при АГ, как правило, снижается до исходного уровня при достижении клинической компенсации. Тканевое (локальное) звено РАС, представленное в различных органах, является системой исключительно длительного реагирования, обеспечивающей тоническое, медленное модулирующее действие на структуру и функцию органов и тканей. Их активность остается высокой в сердце и почках даже в случае нормализации концентраций ренина и АТП в плазме крови.

Таким образом, при использовании средств, снижающих активность АПФ — ИАПФ (каптоприл, эналаприл и др.), полностью устранить образование АТП не представляется возможным. В то же время устранение активации РАС при

блокаде АТ1-Р может быть обеспечено использованием ИАПФ. Следовательно, для устранения чрезмерной активности РАС рациональным представляется

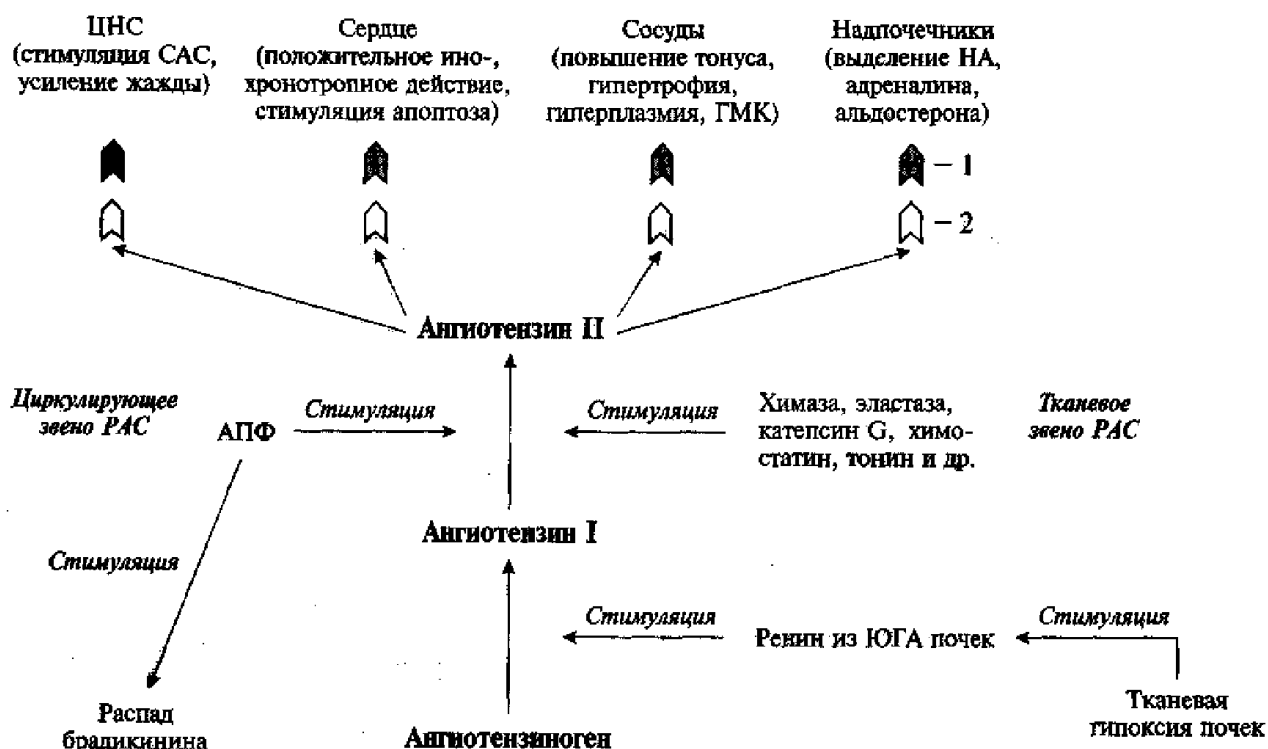


Рис. 2.1. Значение ренин-ангиотензиновой системы в формировании артериальной гипертензии: 1 — рецепторы ангиотензина II первого типа; 2 — ангиотензин II

комбинированное применение ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-Р.

Важно понимать, что ИАПФ за счет угнетения активности последнего способствуют уменьшению преобразования ангиотензина-1 в АТII (т.е. предотвращают синтез АТII). Это приводит к разобщению цепочки ренин — ангиотензин — альдостерон и снижению влияния этого механизма поддержания высокого АД.

Возникающее в результате этого уменьшение образования и высвобождения альдостерона приводит к повышению натрийуреза (за счет уменьшения реабсорбции в канальцевом аппарате почек); выведение Na^+ из организма не сопровождается потерей K^+ , что может способствовать увеличению концентрации K^+ при длительном применении ингибиторов АПФ. Потеря Na^+ организмом, в частности тканями сосудов, приводит к снижению чувствительности сосудов к АТII, что в свою очередь обеспечивает повышение эффективности ингибиторов АПФ. Это объясняет целесообразность их комбинирования с диуретическими средствами или назначения гипонатриевой диеты. ИАПФ в свою очередь предотвращают повышение синтеза АТII, возникающее вследствие увеличения синтеза ренина, обусловленное потерей натрия (например, при использовании диуретиков).

Следовательно, для потенцирования антигипертензивного действия ИАПФ, их комбинирование с диуретиками рационально, но не рекомендуется

использовать калийсберегающие диуретики, так как это увеличивает риск развития гиперкалиемии.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины присутствуют следующие ИАПФ:

ПРЕПАРАТ	СУТОЧНАЯ ДОЗА	ХАРАКТЕРИСТИКА
Каптоприл	50 – 150 мг	Прием 2-4 раза в день
Эналаприл	10 - 40 мг	Прием 1 - 2 раза в день
Лизиноприл	5 - 40 мг	1 -2 р/с
Периндоприл	2 - 16 мг	1 р/с
Рамиприл	1,5 20 мг	1 р/с
Трандалоприл	1 - 4 мг	1 р/с
Фозиноприл	5 – 10 мг	1 р/с

Противопоказания для назначения ингибиторов АПФ

Абсолютные:

- беременность, лактация
- двухсторонний стеноз почечных артерий
- стеноз почечной артерии единственной функционирующей почки
- ангионевротический отек
- гиперчувствительность к любому компоненту препарата
- тяжелый аортальный стеноз
- анурия
- гипотензия (АД < 70 мм рт. ст.)

Относительные:

- коолагенозы
- гиповолемия
- комбинация с калийсберегающими диуретиками
- тяжелая ХПН
- гиперкалиемия
- анестезия и хирургические заболевания.

Каптоприл (международное название - Captopril)

Фирменные названия: Alkadil, Angiopril, Apo-Capto, Capoten, Captopril, Katopil, Novo-Captopril, Rilcapton, Systopril, Tensiomin.

Форма выпуска: таблетки по 0,0125 г; 0,025 г; 0,05 и 0,1 г.

Рациональность совместного использования каптоприла и тиазидных диуретиков нашла свое воплощение в создании таких комбинированных препаратов, как **Капозид (Capozide)** (0,025 г каптоприла и 0,025 г гидрохлортиазида); **Capozide 50, Каптопрес-Дарница** (0,05 г каптоприла и 0,025 г гидрохлортиазида); **Капотиазид-КМП** (0,05 г каптоприла и 0,0125 г гидрохлортиазида).

Фармакологические свойства. Каптоприл, ингибируя АПФ, уменьшает образование АТП и ослабляет его вазоконстрикторное действие, а также вызываемое АТП повышение секреции альдостерона. Каптоприл замедляет инактивацию брадикинина. Вызывая снижение тонуса артериол и венозных сосудов,

понижает ОПСС, что способствует снижению АД. Препарат уменьшает пред- и постнагрузку сердца, снижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения.

Для фармакокинетики каптоприла характерна быстрая абсорбция из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после приема; при приеме препарата с пищей всасывание снижается на 30-40 %. В связи с этим лучше назначать каптоприл за 1 ч до еды. Метаболиты каптоприла не обладают фармакологической активностью, однако могут трансформироваться обратно в каптоприл. Элиминация препарата осуществляется преимущественно (75 %) через почки, что может привести к его кумуляции в организме при нарушении их выделительной функции. Остальные 25 % препарата выводятся через ЖКТ. В суточной моче обнаруживают 38 % неизмененного каптоприла и 62 % метаболитов. Период полувыведения каптоприла от 45 мин до 2 ч, его метаболитов — 9-12 ч. Препарат проникает через плацентарный барьер, в низких концентрациях (менее 1 % концентрации в плазме крови) определяется в материнском молоке.

Показания к применению. Различные формы АГ, в том числе резистентные к другим АГЛС. Используют препарат при почечных и реноваскулярных артериальных гипертониях, а также при сахарном диабете или бронхиальной астме.

Применение. Как правило, начинают с назначения 0,0125 г 3 раза в сутки в течение 2 недель; при недостаточном гипотензивном эффекте дозу увеличивают до 0,05 г 3 раза в сутки. Суточная доза обычно составляет 0,15 г, которую не рекомендуется превышать. При реноваскулярной и почечной гипертензии каптоприл назначают по 0,00625-0,0125 г 3 раза в сутки с возможным увеличением дозы до 0,0125 г в 3-4 приема. При сниженной функции почек суточную дозу уменьшают в зависимости от значений клиренса креатинина. При сердечной недостаточности также целесообразно начинать прием каптоприла с дозы 0,00625 г в 2-3 приема, затем постепенно увеличивать дозу. В случаях выраженного нарушения функции почек применение препарата следует начинать с более низких доз (0,00625 г в 2-3 приема), а увеличение дозы должно проводиться осторожно и постепенно. Перед началом терапии, а затем ежемесячно следует контролировать уровень протеинурии. Если протеинурия превышает 1 г/сут или прогрессивно нарастает, то продолжение лечения препаратом должно быть тщательно обосновано. Детям суточную дозу назначают из расчета 0,001-0,002 г на килограмм массы тела.

Противопоказания. Выраженное нарушение функции почек, азотемия, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, состояние после трансплантации почки, первичный гиперальдостеронизм, стеноз устья аорты, беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться нефротический синдром, протеинурия, преходящая выраженная артериальная гипотония, тахикардия, нейтропения и агранулоцитоз. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются анорексия, ощущение металлического и соленого вкуса во рту, афтозный стоматит, тошнота, рвота, гастралгии, диарея, запоры, увеличение активности

печеночных трансаминаз, холестаза. Также возможны головная боль, головокружение, нарушение сна, парестезии, экзантема, отек Квинке, увеличение остаточного азота, креатинина, калия в сыворотке крови.

Эналаприл (международное название — enalapril)

Фирменные названия: Apo- Enalapril, Berlipril 5, Vasolapril, Kalpiren, Prilenap, Renitec, Ednit, Enalapril, Enam, Enap, Envas.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г; 0,01 и 0,02 г; 0,125 % раствор в ампулах по 1 мл.

Создан комбинированный препарат, содержащий эналаприла малеат (0,01 г) и гидрохлортиазид соответственно 0,025 и 0,0125 г (Co-renitec, Enap H, Enap HL).

Фармакологические свойства. Уменьшая образование АТП, снижает ОПСС, что способствует снижению АД. Снижение ОПСС и уменьшение МОС уменьшают пред- и постнагрузки сердца. Эналаприл, возможно, в несколько раз активнее каптоприла и его активность сохраняется в течение 24 ч на 25 % и более. После приема внутрь около 60 % принятой дозы абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация эналаприла в сыворотке крови достигается через 3-4 ч после приема. После абсорбции из ЖКТ препарат подвергается гидролизу, в результате чего образуется эналаприлат, обладающий выраженной фармакологической активностью. Таким образом, эналаприл, по сути, является неактивным "пролекарством". Через 4 дня после начала приема препарата период полужизни эналаприла стабилизируется и составляет 11ч.

Показания к применению. АГ любой степени тяжести (в том числе рено-васкулярная).

Применение. Начальная доза составляет 0,005 г, которая назначается 1 раз в сутки. При недостаточной эффективности дозу можно увеличить до 0,01-0,02 г в 2 приема. Поддерживающая доза, как правило, — не более 0,02 г в сутки, хотя для большинства пациентов может быть 0,005-0,01 г в 1 прием. При реноваскулярной гипертензии эналаприл назначают в дозе 0,005 г в сутки или меньше; в дальнейшем дозу постепенно увеличивают. Максимальная суточная доза — 0,04 г, реже — 0,08 г в 2 приема. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Для лечения тяжелой АГ в условиях стационара возможно внутривенное введение препарата в дозе 0,00125 г; продолжительность введения — 5 мин, кратность — каждые 6 ч. Для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин разовая доза — 0,000625 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату и другим ИАПФ, ангионевротический отек в анамнезе, период беременности и лактации.

Побочные эффекты. Большинство побочных эффектов имеют временный характер и не требуют отмены препарата. Иногда возникают головокружение, головная боль, усталость, повышенная утомляемость, тошнота, сухой кашель. Возможно развитие ортостатической гипотонии. Редко отмечаются боли в области сердца, сердцебиение, боли в животе, диарея, кожная сыпь, отек Квинке, нарушение функции почек (протеинурия) и печени (повышение активности печеночных трансаминаз, а также концентрации билирубина в плазме крови),

нейтропения, мышечные судороги. При использовании высоких доз может наблюдаться бессонница, депрессия, парестезии, выпадение волос, импотенция.

5. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Идея создания конкурентных (конкурентных) антагонистов рецепторов АП II не нова, хотя ее реальное воплощение осуществлено относительно недавно. Попытка внедрения в клиническую практику саралазина (Saralasin) потерпела неудачу. Связано это с тем, что данный препарат, имеющий структурное сходство с АП II, не был лишен свойств агониста рецепторов АП II, т.е. он является парциальным агонистом/антагонистом. Это проявляется тем, что вместо ожидаемой блокады рецепторов АП II и соответственно снижения АД при определенных условиях (повышенная чувствительность рецепторов и др.) возникает АП II-подобное действие и повышение АД. В начале 1990-х гг. в клиническую практику вошел лозартан, первый антагонист рецепторов АП II, относящихся к АТ1-типу.

Фармакодинамика ИАПФ и блокаторов АТ1-Р во многом сходна. Это связано с тем, что представители этих групп ЛС в конечном итоге уменьшают эффекты АП II. В то же время следует понимать, что блокаторы АТ1-Р устраняют эффекты АП II, образующегося как в циркулирующем звене РАС, так и в тканевом (рис. 2.2). ИАПФ не способны препятствовать эффектам АП II в тканевом звене РАС, так как образование АП II в нем осуществляется альтернативными (без участия АПФ) путями.

Целесообразность комбинированного применения ИАПФ и блокаторов АТ1-Р очевидна. Благодаря комбинации представителей этих групп препаратов появляется возможность практически полного фармакологического контроля над активностью РАС.

Современные блокаторы АТ1-Р:

Препарат	Дозировка	Кратность приема
Лозартан	50 - 100 мг	1 – 2
Валсартан	80 - 160 мг	1
Ирбесартан	75 - 150 мг	1
Эпросартан	400-800	1
Кандесартан	8-32	1
Олмесартан	20-40	1
Телмисартан	20-80	1

Лозартан (международное название — losartan)

Фирменное название: Cozaar.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

Под названием **Нузаар** выпускается препарат комбинированного состава (0,05 г лозартана и 0,0125 г гидрохлортиазида).

Фармакологические свойства. Избирательно блокирует АТ1-Р, через которые АТII реализует свои многочисленные эффекты. В результате этого понижается тонус гладких мышц сосудов, уменьшается ОПСС, выработка альдостерона, катехоламинов и т.п. Максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 3-6 недель после начала терапии.

Показания к применению. Эссенциальная и симптоматическая АГ.

Применение. Начальная доза препарата, а также поддерживающая доза для большинства больных составляет 0,05 г 1 раз в день. В случае недостаточного эффекта доза может быть увеличена до 0,01 г 1 раз в сутки. Больным, у которых назначению лозартана предшествовало лечение диуретиками, обычно назначают 0,025 г в сутки. Также более низкая доза (0,025 г в сутки) назначается больным с циррозом печени, так как концентрация лозартана в этом случае значительно повышается. Нет необходимости коррекции дозы препарата у лиц пожилого возраста.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к лозартану, период беременности и кормления грудью.

Побочные эффекты. Препарат в большинстве случаев хорошо переносится. Возникающие побочные эффекты (головокружение, кожная сыпь), связанные с приемом лозартана, носят преходящий характер и не требуют отмены препарата. Крайне редко наблюдается ангионевротический отек, включая отек лица, губ и языка. В контролируемых клинических испытаниях в 1,5 % случаев отмечалась гиперкалиемия. Сведения о передозировке у людей ограничены; наиболее вероятное проявление передозировки — гипотензия и тахикардия. В случае возникновения гипотензии необходимо проводить поддерживающую терапию.

Особые указания. Во втором и третьем триместрах беременности препараты, воздействующие на РАС, могут вызвать смерть плода. В связи с этим в период беременности прием лозартана следует немедленно прекратить. Нет данных об экскреции препарата с грудным молоком. Имея в виду возможное вредное воздействие на грудного ребенка, следует принять решение либо о прекращении кормления, либо о прекращении лечения препаратом, принимая во внимание важность препарата для матери.

6. Лекарственные средства, используемые при гипертонических кризах

Гипертонический криз рассматривается как любое внезапное и значительное повышение АД, которое сопровождается усугублением имеющихся или возникновением новых признаков нарушения мозгового и/или коронарного кровообращения с развитием нейрососудистых, а также гуморальных изменений, связанных с резким возбуждением симпатoadреналовой системы.

Рассмотрим ЛС, используемые для лечения гипертонических кризов, состояний, требующих безотлагательного вмешательства.

Препарат	Доза и способ введения	Начало действия
Нифедипин	10-20 мг сублингвально	5-10 минут
Клофелин, гемитон	0,075-0,3 мг per os, 0,01% 0,5-2,0 в/м	30-60 минут
Каптоприл	12,5-50 мг сублингвально	5-10 минут
Дибазол	1% 3,0-8,0 в/м	10-30 минут
Фуросемид	40-200 мг сублингвально	15-40 минут

7. Принципы комбинированного использования антигипертензивных лекарственных средств

Современная фармакотерапия при АГ (эссенциальной и симптоматической) основана на принципе комбинированного применения АГЛС с разными механизмами действия. Как уже отмечалось, использование АГЛС не приводит к изолированному изменению только одного показателя, определяющего АД, а именно минутного объема кровотока и ОПСС. Изменение одного из показателей рано или поздно влечет за собой изменение другого: ингибиторы АПФ, вызывая натрийурез, уменьшают МОС, но снижение содержания натрия в организме способствует снижению ОПСС. Препарат также может оказывать влияние сразу на оба показателя. Те же ингибиторы АПФ снижают ОПСС за счет уменьшения образования АПГ и уменьшают МОС за счет возрастающего выведения натрия. Такое влияние на различные звенья одной цепи имеет позитивное значение. Вместе с тем имеются средства, которые снижают АД за счет влияния на один из определяющих факторов, изменяют показатели другого в противоположном направлении настолько, что нивелируют свой гипотензивный эффект. Например, артериолярный вазодилататор гидралазин понижает ОПСС, но за счет рефлекторного возбуждения симпатической нервной системы увеличивает МОС практически вдвое. Правильное представление врача о механизмах главного и побочного эффектов позволит выбрать правильную тактику в комбинировании АГЛС.

К комбинированному принципу использования АГЛС прибегают также в случаях, когда гипотензивное действие при монотерапии оказывается незначительным, а дальнейшее увеличение дозы повышает риск возникновения (или усугубления) побочных и/или токсических эффектов. Комбинирование АГЛС позволяет врачу не увеличивать дозу используемого препарата, а достигнуть необходимого антигипертензивного действия за счет включения в схему лечения дополнительного средства, снижающего АД за счет других механизмов. Более того, комбинированное применение АГЛС дает возможность использовать препараты в меньшей дозе, но с лучшими результатами. Комбинирование

различных АГЛС более эффективно при условии, что каждый из них действует на различные физиологические механизмы регуляции АД. Таким образом, цель комбинированного использования АГЛС — потенцирование антигипертензивного действия используемых средств и предупреждение побочных и токсических эффектов каждого из них.

К числу рациональных комбинаций АГЛС следует отнести сочетание β -адреноблокаторов и некоторых антагонистов кальция, в частности нифедипина, который способен повышать ЧСС. В то же время нежелательно комбинировать β -адреноблокаторы с верапамилем, поскольку возможно потенцирование отрицательного дромотропного эффекта с развитием выраженной брадикардии и угнетением функций проводящей системы сердца. Нерациональными комбинациями являются сочетание β -адреноблокаторов и каптоприла, так как развивается резкое угнетение активности РАС, а также комбинация β -адреноблокаторов с резерпином.

При тяжелом течении АГ, когда антигипертензивное действие двух препаратов оказывается недостаточным, возможно использование комбинаций трех препаратов.

В настоящее время использование комбинаций различных АГЛС является одним из наиболее приемлемых подходов к лечению АГ, а также следствием отсутствия АГЛС, оказывающих действие на различные патогенетические механизмы развития болезни при минимальных побочных эффектах.

Комбинированное применение АГ

Предпочтительные комбинации

Диуретик + β -блокатор

Диуретик + ИАПФ (или блокатор АТ1-Р)

Антагонист кальция (дигидропиридины) + β -блокатор

Антагонист кальция + ИАПФ

арадреноблокатор + β -адреноблокатор

Менее предпочтительные комбинации

Антагонист кальция + диуретик

β -блокатор + ИАПФ

Нерекомендуемые комбинации

β -блокатор + верапамил или дилтиазем

Антагонист кальция + α_1 -адреноблокатор

8. Особенности выбора антигипертензивных лекарственных средств у лиц с сопутствующей патологией

Сопутствующая АГ патология может существенно усложнить выбор АГЛС для конкретного больного. Обдумывая выбор АГЛС, следует учитывать возможность усугубления течения сопутствующего заболевания. Фармакотерапия сопутствующего заболевания также может оказать влияние на результаты проводимой гипотензивной терапии.

АГ является одной из основных причин ХСН. У пациентов с АГ и ХСН более высокий риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Полноценный медикаментозный контроль АД, включая меры по изменению образа жизни, улучшают функцию сердца и предотвращают развитие ХСН. Многочисленными исследованиями продемонстрировано уменьшение смертности в этой группе больных при применении ИАПФ, β -адреноблокаторов (бисопролол, метопролол, карведилол и небиволол). Установлена безопасность применения амлодипина и фелодипина для лечения стенокардии и АГ у пациентов с выраженной левожелудочковой дисфункцией при использовании комбинации ИАПФ, диуретиков или дигоксина.

Наличие ИБС у больных с АГ является свидетельством очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, который прямо пропорционален степени повышения АД. Установлено, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, β -адреноблокаторы на 25 % уменьшают риск повторного инфаркта и внезапной смерти. Применение коротко действующих антагонистов кальция увеличивает риск повторных осложнений.

Препараты для начальной терапии у пациентов с АГ и сахарным диабетом подбирают на основании общих принципов антигипертензивной терапии с учетом метаболических эффектов АГЛС. Тиазидные диуретики в высоких дозах и β -адреноблокаторы (особенно неселективные) могут приводить к развитию дислипидемии и усугублению инсулинорезистентности. В то же время нельзя не отметить, что применение диуретиков у больных сахарным диабетом продемонстрировало уменьшение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, β -адреноблокаторы потенциально могут маскировать симптомы гипогликемии. У больных сахарным диабетом рекомендуется избегать комбинированной терапии тиазидными диуретиками и β -адреноблокаторами. Целесообразной является комбинация диуретиков и ИАПФ. Преимущества блокаторов АТ1-Р перед препаратами других групп не доказаны. Их целесообразно использовать при непереносимости ИАПФ. Считают, что антагонисты кальция метаболически нейтральны. Однако целесообразность их применения при сахарном диабете требует подтверждения. Рекомендуется использовать препараты длительного действия и избегать назначения дигидропиридинов больным, у которых в анамнезе отмечались трофические язвенные изменения стопы.

Сочетание АГ и дислипидемии увеличивает сердечно-сосудистый риск. Это требует активного лечения обоих состояний. Для достижения целевых уровней АД и липидов крови необходимо использовать комплекс немедикаментозных и фармакотерапевтических мероприятий. Первый шаг предусматривает снижение массы тела, снижение потребления животных жиров, поваренной соли, жидкости, алкоголя, а также увеличение физической активности.

Применение тиазидных диуретиков и β -адреноблокаторов в высоких дозах может привести к повышению содержания в крови ХС, триглицеридов, ХС в ЛПНП и ЛПОНП. Нивелировать эти нежелательные эффекты диуретиков можно путем назначения тиазидов в низких дозах и соблюдения диеты, β -адреноблокаторы рекомендуют комбинировать с α_1 -адреноблокаторами, которые способствуют снижению ОХС, а также повышают его уровень в ЛПВП. Считают, что ИАПФ и блокаторы АТ1-Р не влияют на липидный обмен. Однако существуют убедительные данные, позволяющие говорить о позитивном воздействии этих АГЛС на содержание общего ХС, триглицеридов, а также уровень ХС в липопротеидах различной плотности.

Активное лечение дислиппротеидемии, особенно статинами, является эффективным методом первичной и вторичной профилактики ИБС.

АГ довольно часто встречается у больных с бронхиальной астмой и может быть следствием хронической гипоксии, а также лечения β -адреномиметиками и глюкокортикоидами. β -адреноблокаторы могут вызвать приступ удушья, поэтому их не следует назначать в данной ситуации. Реактивность бронхов на гистамин и кинины не изменяется на фоне лечения ИАПФ, применение которых безопасно у большинства больных астмой. Возникновение кашля при лечении ИАПФ является поводом для перехода на прием блокаторов АТ1-Р. Возможно применение антагонистов кальция.

Гиперурикемия часто наблюдается у больных АГ и может привести к снижению почечного кровотока. При наличии подагры противопоказаны диуретики, так как они повышают уровень мочевой кислоты в крови. Гиперурикемия, обусловленная приемом диуретиков, при отсутствии подагры и уратных камней не требует специального лечения.

АГ наблюдается у 8-10 % беременных и является одной из основных причин осложнений у матери и плода. Это определяет особую важность адекватного контроля АД во время беременности. При диагностике АГ у беременных следует помнить, что в первой половине беременности АД снижается. Эта тенденция сохраняется у женщин с предшествующей беременности АГ. При нормальной беременности ОЦК повышен (физиологическая гиперволемия), а у беременных с АГ он снижается, что может привести к нарушению перфузии плаценты. Если уровень АД 170/110 мм рт. ст., то значительно возрастает риск инсульта или эклампсии. Целесообразность лечения при более низком АД остается спорной. Во всяком случае, повышение АД 150/100 мм рт. ст. является поводом для госпитализации.

При беременности безопасно применение метилдопы, нифедипина (желательно пролонгированных форм), гидралазина и лабеталола. β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол) эффективны и безопасны в третьем триместре беременности. В более ранние сроки β -адреноблокаторы могут вызвать задержку роста плода. Для купирования гипертонических кризов целесообразно внутривенное введение сульфата магния, гидралазина или лабеталола. Диуретики используют ограниченно из-за опасности уменьшения ОЦК, не рекомендуется их применение при преэклампсии. Во время беременности проти-

вопоказаны ИАПФ, блокаторы АТ1-Р. Некоторые авторы считают, что они могут вызвать смерть плода и дают тератогенный эффект.

Вопросы и задания для самоконтроля

1 *Больным с АГ и бронхиальной астмой противопоказано назначение:*

- а) анаприлина;
- б) фуросемида;
- в) амлодипина;
- г) эналаприла;
- д) лозартана.

2. *Какой из нижеперечисленных препаратов может спровоцировать периферический ангиоспазм:*

- а) резерпин;
- б) клонидин;
- в) лозартан;
- г) анаприлин;
- д) нифедипин?

3. *Противопоказанием для назначения калийсберегающих диуретиков является:*

- а) гипонатриемия;
- б) острая почечная недостаточность;
- в) хроническая почечная недостаточность;
- г) беременность;
- д) все перечисленное выше.

4. *Не является противопоказанием к назначению нифедипина:*

- а) бронхиальная астма;
- б) коллапс;
- в) выраженная тахикардия;
- г) кардиогенный шок;
- д) инфаркт миокарда.

5. *Какая комбинация АГЛС является нерациональной:*

- а) каптоприл + триамтерен;
- б) эналаприл + фуросемид;
- в) амлодипин + гипотиазид;
- г) атенолол + фуросемид;
- д) нифедипин + лозартан?

6. *Для купирования гипертонического криза у курильщика с жалобами на кашель и периодическую экспираторную одышку могут применяться все перечисленные ниже препараты, кроме:*

- а) клофелина;
- б) дибазола;
- в) нитропруссид натрия;
- г) пропранолола;
- д) нифедипина.

7. У больного В. 46 лет (диагноз: гипертоническая болезнь II ст.) ухудшение самочувствия (жалобы на головную боль, головокружение) возникло после повышенной физической нагрузки. При осмотре — состояние относительно удовлетворительное, АД 170/100 мм рт. ст., ЧСС 69 ударов в минуту. В данном случае больному показано:

- а) сублингвально 10 мг нифедипина;
- б) перорально 40 мг пропранолола;
- в) перорально 80 мг фуросемида;
- г) внутривенно 1 мл 5 % раствора пентамина;
- д) перорально 20 мг дротаверина гидрохлорида.

8. У больной Г. 53 лет (диагноз: гипертоническая болезнь II ст.; НК I ст.; хронический обструктивный бронхит, ст. ремиссии; эмфизема легких; пневмосклероз; ДН I ст.; варикозное расширение вен нижних конечностей) после 3-недельного приема 10 мг эналаприла появился сухой мучительный кашель. Дополнительно больная принимает 80 мг фуросемида 2 раза в неделю, троксерутин 300 мг 2 раза в день.

1. С чем может быть связано появление кашля:

- а) приемом эналаприла;
- б) обострением хронического бронхита;
- в) приемом фуросемида;
- г) приемом троксерутина;
- д) развитием аллергической реакции?

2. Какие действия необходимо предпринять в данном случае:

- а) продолжать терапию;
- б) назначить противокашлевые препараты;
- в) назначить антибактериальные и отхаркивающие препараты;
- г) назначить антигистаминные препараты;
- д) отменить эналаприл?

II. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лечение больных со стенокардией зависит в первую очередь от тяжести ее проявления, течения болезни и особенностей патофизиологических механизмов возникновения приступов стенокардии различных форм.

Ишемическая болезнь сердца имеет два основных клинических проявления — стенокардия (приступы за грудиной боли) и инфаркт миокарда (повреждение структуры кардиомиоцитов вплоть до гибели клеток), в основе которых лежит дисбаланс между доставкой сердцу кислорода и потребностью миокарда в кислороде. Иными словами, происходит ухудшение коронарной перфузии, уменьшение объёмной скорости кровотока (ОСК), в результате чего потребность миокарда в кислороде превышает его реальную доставку.

Известно, что потребность миокарда в кислороде преимущественно зависит от ЧСС, состояния сократительной системы и напряжения стенок полостей сердца (на которое влияет уровень АД). При гипертрофии желудочков и сердечной недостаточности эти параметры изменяются, вызывая увеличение потребности миокарда в кислороде. Чаще всего ИБС является следствием коронарного атеросклероза (около 95 % случаев). Считают, что диаметр коронарной артерии должен уменьшиться, по крайней мере, на 50-70 %, прежде чем коронарный кровоток станет недостаточным для обеспечения метаболических потребностей миокарда. Коронарные сосуды также могут быть подвержены и неатероматозным изменениям (врожденные аномалии, эмболия, аневризмы и расщепление, воспалительные поражения). На коронарный кровоток также влияет тонус коронарных сосудов, АД (в частности, диастолическое перфузионное давление) и факторы, связанные с кровью (ОЦК, гематокрит, вязкость, константа диссоциации гемоглобина и кислорода, состояние свертывающей системы и тромбоцитов). В ряде случаев причиной стенокардии может быть спазм коронарных сосудов. Этиология спазма коронарных сосудов неясна; одной из причин могут быть изменения активности СНС (при эмоциональном стрессе, физической нагрузке).

Таким образом, несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой является следствием уменьшения ОСК при сохранной потребности миокарда либо невозможности увеличения ОСК при возросшей потребности в кислороде. Возможно также сочетание этих причин — нерациональное повышение потребности миокарда в кислороде с одновременным уменьшением коронарного кровотока.

Лекарственные средства, используемые для купирования или профилактики ишемии миокарда (приступов стенокардии как проявления ишемии), называются антиангинальными.

Большинство авторов выделяют три основные группы антиангинальных препаратов:

- * органические нитраты;
- * β -адреноблокаторы;

* антагонисты кальция.

Для купирования (устранения) приступов стенокардии необходимо использовать ЛС, действие которых развивается очень быстро (через 1-3 мин). Профилактику приступов предпочтительно проводить препаратами, действующими продолжительно (несколько часов).

1. Органические нитраты

Основным представителем органических нитратов является нитроглицерин, выпускаемый фармацевтической промышленностью в большом разнообразии лекарственных форм, обеспечивающих как очень быстрое (в течение 1-3 мин), так и продолжительное (до нескольких часов) развитие антиангинального действия. Все это позволяет использовать препараты нитроглицерина (в зависимости от лекарственных форм) для купирования и профилактики приступов стенокардии. Нитроглицерин относится к числу "долгожителей", он известен человечеству уже более 150 лет. Клиническая эффективность при стенокардии была отмечена врачом William Murrell в 1879 году. Механизм антиангинального действия нитроглицерина долгое время был спорным, но в настоящее время уже накопилось достаточное количество знаний, позволяющих представить этот многокомпонентный механизм в полном объеме.

Нитроглицерин (международное название - nitroglycerin)

Фирменные названия: Nitroglycerin, Maycor Nitrospray, Nitromint, Nitrolingual-Spray.

Форма выпуска: таблетки по 0,00025 и 0,0005 г; капсулы, содержащие масляный раствор, по 0,0005 г; 1 % спиртовой раствор для приема внутрь, содержащий в 1 мл 0,01 активного вещества, флаконы по 10 мл; дозированный аэрозоль для сублингвального применения, в одной дозе — 0,0004 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Нитроглицерин (глицеролтринитрат) имеет в составе своей молекулы 3 группы N02; в процессе метаболизма нитроглицерина (как и некоторых других нитратов) образуется оксид азота (NO). Именно это при использовании нитроглицерина обуславливает возникновение эффектов, подобных тем, которые вызывает эндогенный эндотелиальный релаксирующий фактор, представляющий собой оксид азота. Эндогенный релаксирующий фактор синтезируется эндотелиальными клетками и является мощным активатором гуанилатциклазы, превращающей ГТФ в цГМФ. Роль последнего заключается в активизации процессов, способствующих расслаблению гладких мышц стенки сосудов. В частности, он способствует снижению внутриклеточной концентрации кальция (за счет снижения активности фосфолипазы C и уменьшения образования инозитолтрифосфата), усилению поглощения кальция эндоплазматическим ретикулумом, а также дефосфорилированию легких цепей миозина и дезагрегации актомиозина. В результате расслабляются гладкие мышцы сосудов, в первую очередь вен; понижается тонус артериальных сосудов.

Вследствие увеличения венозной емкости и уменьшения венозного возврата к сердцу снижается минутный объем кровотока, что определяет уменьшение выполняемой сердцем работы (снижение преднагрузки), а, следовательно, и уменьшение потребности миокарда в кислороде. Генерализованная дилатация сосудов способствует снижению АД. Улучшение коронарного кровотока может происходить за счет релаксации коронарных сосудов. Снижение постнагрузки обеспечивается расширением артериол большого круга кровообращения и снижением общего периферического сопротивления сосудов. В результате этого сердце в систолу работает с меньшим напряжением, что ведет к уменьшению его потребности в кислороде. Именно уменьшение потребности миокарда в кислороде в большей степени обеспечивает устранение его ишемии, так как при сниженной потребности в кислороде имеющийся уровень кровоснабжения сердца оказывается достаточным.

Таким образом, в механизме антиангинального действия нитроглицерина ведущую роль играет снижение под его влиянием потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения пред- и постнагрузки сердца.

При сублингвальном приеме препарат устраняет приступ в течение первых 3-5 мин, однако, у 6-8 % больных он оказывается неэффективным. Высокая надежность действия нитроглицерина при стенокардии позволила использовать его для дифференциальной диагностики инфаркта миокарда: отсутствие быстрого антиангинального эффекта препарата может свидетельствовать о наличии у больного инфаркта миокарда.

Если приступ стенокардии купирован, но при этом в полости рта больного остается часть принятой таблетки, то для прекращения дальнейшего всасывания препарата необходимо выплюнуть таблетку или проглотить ее (в результате этого препарат метаболизируется при "первом прохождении" через печень). Такой прием позволит уменьшить концентрацию нитроглицерина в крови.

Период полувыведения нитроглицерина — 4,5-7,5 мин. Концентрация препарата после сублингвального введения в обычных дозах очень мала — десятые доли нанограмма; терапевтическая концентрация нитроглицерина в крови — 0,5 нг/мл. После сублингвального приема препарата пик его концентрации в плазме крови достигается через 2-3 мин, далее к 7-й минуте она снижается на 50% и уже через 16-20 мин нитроглицерин практически не определяется в крови. Вследствие быстрого метаболизма и малых концентраций препарата определение его в крови затруднено. Необходимо учитывать, что концентрация препарата в артериальной крови выше, чем в венозной (из-за выраженного метаболизма в печени).

Для профилактики приступов стенокардии используют нитроглицерин в лекарственных формах, обеспечивающих его пролонгированное действие:

* *пероральные* (изготовлены методом микрокапсулирования): Nit-Ret, Nitro Mack, Nitro Mack Retard, Nitrolingual Retard, Nitromint, Nitrong, Sustac mite, Sustac forte, Sustonit;

* *аппликационные* (закрепляются на слизистой оболочке или на коже): Deponit, Nitradisk, Nitroderm TTS, Nitro-Dur, Nitro;

* *инъекционные* (для внутривенного введения): Nirmin, Nitro, Nitro Mack, Nitro Pohl Infus, Nitroject, Perlinganit.

Пероральные лекарственные формы нитроглицерина пролонгированного действия представляют собой таблетки по 0,0025 г; 0,0026 г, 0,005 г; 0,0064 и 0,0065 г; капсулы по 0,0025 г; 0,005 г и 0,0065 г, содержащие гранулы нитроглицерина, из которых в кишечнике в течение длительного времени высвобождается активное вещество; затем происходит его всасывание в кровоток. Фармакодинамика нитроглицерина пролонгированных лекарственных форм не отличается от таковой сублингвальных форм; отличия состоят в фармакокинетике.

Аппликационные лекарственные формы пролонгированного нитроглицерина представлены ТТС площадью 8 см², 10 см², 15 см², 16 см², 20 см², а также мазью, содержащей 0,02 г активного вещества в 1 г мази. Скорость высвобождения активного вещества составляет 0,005 г/сут (для ТТС площадью 8 и 10 см²), 0,0075 г/сут (для ТТС 15 см²) и 0,01 г/сут (для ТТС 16 и 20 см²). После прикрепления ТТС или нанесения мази (столбика длиной 12,5 мм, 25 или 50 мм, что соответствует 0,0075 г, 0,015 или 0,03 г нитроглицерина) на тело (чаще всего на грудную клетку), происходит постепенное его поступление в кожу, затем в системный кровоток. Аппликационные системы обеспечивают относительно постоянную концентрацию препарата в течение рекомендуемого периода времени. Пик концентрации нитроглицерина при трансдермальном введении достигается медленно — ко второму часу, затем снижается и обычно к шестому часу становится ниже терапевтического уровня.

Длительный ежедневный прием нитроглицерина способствует развитию привыкания, которое проявляется не только отсутствием головной боли после применения препарата, но и угасанием терапевтического (антиангинального) эффекта вплоть до развития полной резистентности к нему. В этих случаях чувствительность к нитроглицерину может быть восстановлена лишь после временной отмены назначения и временной замены его другими лекарственными средствами; необходимо учитывать перекрестную толерантность не только к нитроглицерину, но и к другим органическим нитратам. В связи с этим следует учитывать возможность развития синдрома отмены: учащение приступов стенокардии при отмене назначения нитроглицерина.

Показания к применению. Профилактика и купирование приступов стенокардии (стабильной и нестабильной).

Инъекционную форму нитроглицерина применяют при инфаркте миокарда (способствует уменьшению степени некроза в миокарде), а также для регулируемой гипотонии во время хирургических операций.

Применение. Для купирования приступов стенокардии обычно достаточно 1 таблетки под язык (также используют 2-3 капли 1 % раствора на небольшом кусочке сахара, либо 1 дозу аэрозоля при задержке дыхания); антиангинальный эффект развивается, как правило, в течение 1-3 мин. При недостаточном эффекте применяют 2-3 таблетки в течение 15 мин. Больной при этом должен находиться в положении сидя. Нитроглицерин сублингвально можно также применять с целью профилактики возможного приступа, например, за 2-3 мин

до выхода на улицу, особенно в морозный день или при предстоящем подъеме по лестнице.

Таблетки нитроглицерина пролонгированного действия не следует помещать под язык; их принимают целиком (не разжевывая) внутрь в дозе 0,005-0,0052-0,0065 г (0,0064 г). Максимальная разовая доза составляет 0,013 г; максимальная суточная доза — 0,039 г. Кратность приема — 2-3 раза в сутки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к нитратам, шок, коллапс, артериальная гипотония (сАД ниже 100 мм рт. ст., дАД ниже 60 мм рт. ст.), острый инфаркт миокарда с низким давлением наполнения левого желудочка, токсический отек легких, геморрагический инсульт, повышенное внутричерепное давление, закрытоугольная глаукома.

Побочные эффекты. Отсутствие избирательного действия нитроглицерина на сосуды в основном определяет его побочные эффекты. Генерализованная вазодилатация, вызываемая препаратом, может быть причиной выраженного снижения АД, головокружения, ортостатической гипотензии и даже коллапса. Глубокие обмороки при использовании нитроглицерина быстро устраняются применением кислорода и приданием больному положения с опущенной головой для усиления притока венозной крови. Возникающая в результате снижения АД ишемия мозга может способствовать возбуждению ядер блуждающего нерва, что сопровождается появлением холодного пота, тошнотой, рвотой, непроизвольным мочеотделением и дефекацией. Довольно часто при приеме нитроглицерина отмечается пульсирующая головная боль, иногда довольно интенсивная (связано с дилатацией менингеальных сосудов). Это может служить причиной отказа больного от приема препарата. Для уменьшения головной боли при приеме нитроглицерина его комбинируют с ацетилсалициловой кислотой, валидолом. При ежедневном приеме препарата через 2-5 дней головные боли перестают беспокоить, так как развивается привыкание (головная боль может возникнуть при использовании больших доз нитроглицерина). Если в течение нескольких дней больной не принимал препарат, головные боли после его приема могут возобновиться.

Побочные эффекты нитроглицерина пролонгированного действия практически не отличаются от таковых при приеме сублингвальных форм препарата.

Передозировка. Выраженная артериальная гипотония, коллапс, тахикардия (иногда брадикардия), цианоз; возможно развитие метгемоглобинемии.

Следует отметить: поскольку нитроглицерин относится к нестабильным соединениям, имеет место его потеря при хранении. В открытом состоянии потери нитроглицерина могут составлять до 32 % за одну неделю. В пластмассовых упаковках препарат теряет активность на 50 % через 24 ч и на 80 % через 72 ч хранения. Таблетки нитроглицерина наиболее стабильны при хранении в стеклянных трубках, если они плотно укупорены. Укупоривать трубки желательно вискозой (искусственным шелком), плотной резиновой пробкой, а не ватой и другими материалами, которые абсорбируют препарат. Однако даже при правильном хранении (в темноте, в плотно укупоренном виде) желательно каждые 2 мес. заменять препарат свежим. Считают, если таблетка, помещенная под

язык, не вызывает местного жжения, покраснения лица и пульсации в голове, она неактивна.

Изосорбид динитрат (международное название — isosorbide dinitrate)

Фирменные названия: Apo-ISDN, Ditrage, Iso Mack Retard, Isodinit, Nitrosorbid (для приема внутрь); Dignonitrat, Ditrage, Iso Mack, Iso Mack Retard, Isodinit, Isoket, Isolong, Isosorb Retard, ISDN, Kardiket, Cardix, Cardioguard SR, Kardonit (продолгованные формы); Iso Mack Spray, Isoket (дозированный оральный аэрозоль); Isoket (мазь); Iso Mack Spray TD (накожный аэрозоль); Isoket (концентрат для инфузий).

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г; 0,01 г; 0,02 и 0,03 г; таблетки и капсулы ретард по 0,02 г; 0,04 г; 0,06 и 0,12 г; таблетки сублингвальные по 0,005 г; дозированный оральный аэрозоль — 1 доза содержит 0,00125 г активного вещества; концентрат для инфузий — в 1 мл содержится 0,0005 или 0,001 г активного вещества; дозированный накожный аэрозоль — 1 доза содержит 0,03 г активного вещества; мазь — 1 г содержит 0,1 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Изосорбид динитрат является органическим нитратом, что определяет сходство фармакодинамических эффектов с таковыми при приеме нитроглицерина. В то же время необходимо отметить, что при длительном назначении (более 2 мес.) отчетливее проявляется толерантность к его антиангинальному и гемодинамическому действию, причем эффекты восстанавливаются через несколько дней после временной отмены препарата.

При приеме сублингвальных таблеток или аэрозоля препарат купирует приступ стенокардии в течение 2-3 мин (действие нитроглицерина обычно проявляется несколько быстрее), эффект продолжается около 1 ч.

Препарат хорошо абсорбируется при сублингвальном и оральном приеме. После приема внутрь биодоступность составляет 58 % принятой дозы, таблеток продолгованного действия — 43 %, а при местной аппликации на кожу — 30 %. После приема 0,005 г сублингвально препарат быстро абсорбируется и пик концентрации в плазме крови устанавливается быстрее (через 15 мин), чем после приема внутрь той же дозы (через 30 мин). Период полувыведения при сублингвальном приеме — 30-50 мин, а после приема внутрь - около 2 ч. Препарат быстро метаболизируется при "первом прохождении" через печень. Метаболиты 2- и 5-моонитраты изосорбида вазоактивны, но в меньшей степени, чем изосорбида динитрат.

Показания к применению. Купирование приступов стенокардии, их профилактика.

Применение. Для купирования приступов стенокардии необходимо разжевать таблетку и держать ее сублингвально; используют таблетки по 0,005 или 0,01 г (или 1/2 таблетки по 0,02 г) или 1-3 дозы орального аэрозоля впрыскивают в полость рта с интервалом около 30 с при задержке дыхания. При инфаркте миокарда начальная доза составляет 1-3 ингаляции; если через 5 мин не наступает улучшение, ингаляции можно повторить при постоянном контроле ЧСС и АД.

Для профилактики приступов стенокардии назначают в начальной дозе 0,01 г 4-5 раз в сутки. При недостаточной эффективности дозу можно увеличивать до 0,06-0,12 г в сутки. Кратность назначения таблеток средней продолжительности действия (по 0,005 г, 0,01 г и 0,02 г) — 3-4 раза в сутки; для таблеток ретард по 0,02 г — 2-3 раза в сутки; по 0,04 и 0,06 г — 2 раза в сутки; по 0,12 г — 1 раз в сутки.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, тошнота, гиперемия лица, ощущение жара, тахикардия, понижение АД, сонливость. В начале лечения может иметь место снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям. В редких случаях — ишемия мозга, коллапс.

2. β-адреноблокаторы как антиангинальные лекарственные средства

Механизм действия β-адреноблокаторов рассмотрен в гл. 2. Антиангинальный эффект препаратов этой группы обусловлен прежде всего их способностью уменьшать частоту и силу сердечных сокращений, а также сократимость миокарда. Более того, β-адреноблокаторы предупреждают увеличение ЧСС при физических и эмоциональных нагрузках. В результате этого уменьшается потребность миокарда в кислороде. Увеличение продолжительности диастолы способствует возрастанию периода диастолической перфузии миокарда, что также ведет к уменьшению дисбаланса между потребностью сердца в кислороде и его доставкой. Положительное значение имеет способность β-адреноблокаторов уменьшать содержание свободных жирных кислот в миокарде. Антиангинальное действие обычно сопровождается устранением электрической нестабильности миокарда, что предупреждает развитие некоторых видов нарушений ритма сердца, возникающих в период приступов стенокардии (экстрасистолия, фибрилляция желудочков). Это предупреждает развитие внезапной смерти вследствие фибрилляции желудочков. При длительном применении β-адреноблокаторов (несколько недель) наблюдается понижение ОПСС, которое в начале назначения этих препаратов чаще возрастает. Отсроченное снижение ОПСС способствует уменьшению постнагрузки, что также имеет значение для антиангинального эффекта β-адреноблокаторов.

Основным показанием для использования β-адреноблокаторов в качестве антиангинальных средств должна быть стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), так как в основе антиангинального действия этих веществ лежит снижение потребности миокарда в кислороде в покое и при физической нагрузке.

Клинико-фармакологическая характеристика некоторых β-адреноблокаторов представлена в предыдущем разделе. В данном подразделе рассмотрим аспекты применения основных представителей β-адреноблокаторов в качестве антиангинальных средств, используемых для профилактики приступов стенокардии.

Пропранолол в качестве антиангинального средства назначают в начальной дозе 0,02 г 3 раза в сутки, затем дозу постепенно увеличивают до 0,08 г 2-3 раза в сутки; капсулы ретард (0,16 г) назначают 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 0,24 г.

Тимолол для профилактики приступов стенокардии назначают в начальной дозе по 0,005 г 2-3 раза в день. При необходимости дозу можно увеличивать каждые 3 дня на 0,005-0,01 г. Максимальная суточная доза составляет 0,045 г. Для вторичной профилактики инфаркта миокарда тимолол назначают через 7-28 дней после острой фазы инфаркта в начальной дозе по 0,005 г 2 раза в сутки. Через 2 дня дозу повышают до 0,01 г 2 раза в сутки.

Оксспренолол как антиангинальное средство используется в разовой дозе 0,08 г 2 раза в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 0,32-0,48 г (в 2 приема).

Пенбутолол для профилактики приступов стенокардии назначают по 1 таблетке (0,04 г) в сутки. При необходимости через 3-6 недель доза может быть увеличена до 0,08 г (2 таблетки).

Пиндолол назначают в суточной дозе 0,0075-0,03 г, обычно разделенной на 2-3 приема. Максимальная разовая доза не должна превышать 0,02 г.

Атенолол назначают, подбирая дозу индивидуально. Начальная доза обычно составляет 0,05 г 1 раз в день; при недостаточной выраженности эффекта дозу увеличивают до 0,1-0,15 г в сутки. Максимальная суточная доза — 0,2 г; кратность назначения 1 или 2 раза в сутки.

Бисопролол применяют в дозах 0,0025-0,01 г 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 0,01 г, превышение которой допускается только в исключительных случаях.

Метопролол используют для профилактики приступов стенокардии, назначая в средней суточной дозе 0,1 г в 1-2 приема; при недостаточной выраженности эффекта суточную дозу постепенно увеличивают до 0,2 г. Максимальная суточная доза — 0,4 г. Таблетки ретард (0,2 г) принимают однократно (утром).

Галинолол для профилактики приступов стенокардии назначают в суточной дозе 0,1-0,2 г (возможно повышение дозы до 0,3 г); кратность назначения 1-2 раза в сутки. При тяжелой нестабильной стенокардии в первый день лечения назначают внутривенное введение препарата в дозе 0,01-0,02 г в час или 0,03-0,06 г в сутки; в последующем переходят на пероральный прием. В остром периоде инфаркта миокарда применение препарата начинают в первые сутки с внутривенного введения в дозе 0,01-0,03 г в час; суммарная доза в первые сутки должна составлять 0,05 г. Во вторые сутки продолжают внутривенное введение препарата в дозе, составляющей 50 % первоначальной дозы. Можно также назначать препарат внутрь в дозе 0,1-0,2 г (реже 0,3 г). Для вторичной профилактики инфаркта миокарда препарат назначают в средней суточной дозе 0,1-0,2 г в 1-2 приема; лечение следует начинать в позднем постинфарктом периоде.

Ацебутолол назначают в суточной дозе 0,4-0,8 г; кратность назначения обычно составляет два приема. Максимальная суточная доза — 1,2 г.

4. Антагонисты кальция как антиангинальные лекарственные средства

Антагонисты кальция как антиангинальные средства имеют большое значение. Это определяется ролью кальция не только в процессах вазоконстрикции

сосудов (в том числе коронарных), обеспечении электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах, т.е. сократимости миокарда (повышение которой ведет к увеличению потребности миокарда в кислороде), но также его участием в процессах некроза кардиомиоцитов при ишемии миокарда.

Антагонисты кальция предотвращают накопление избытка ионов кальция в миокарде. В результате этого подавляется активность внутриклеточных Ca^{2+} -зависимых АТФаз, что определяет кардиопротективное действие антагонистов кальция. Необходимо отметить, что кардиопротективное действие антагонистов кальция проявляется при различных причинах ишемии миокарда, в частности, при введении β -адреномиметиков (изопrenalина) в дозах, способных вызвать некроз миокарда.

Антиангинальное действие антагонистов кальция обусловлено тем, что при их использовании в гладкомышечных клетках коронарных сосудов понижается Ca^{2+} -зависимый тонус; исчезают спастические сокращения и спазм сосудов. Это имеет большое значение при ангиоспастической стенокардии Принцметала. Снижая АД (за счет снижения ОПСС), антагонисты кальция уменьшают постнагрузку сердца, способствуя уменьшению потребности миокарда в кислороде.

Антагонисты кальция при стабильной стенокардии не только улучшают коронарный кровоток, но и понижают потребность миокарда в кислороде. Антагонисты кальция в большей степени показаны больным с ИБС, которая сочетается с артериальной гипертензией, сопровождается аритмиями или заболеваниями периферических сосудов (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно и др.).

Клинико-фармакологическая характеристика отдельных представителей этой фармакологической группы ЛС представлена в предыдущем разделе. Рассмотрим лишь аспекты применения различных антагонистов кальция как антиангинальных средств. Общим для антагонистов кальция является то, что они противопоказаны в период беременности и лактации, так как могут оказывать влияние на обмен кальция в организме плода и новорожденного. Поэтому при назначении данных препаратов необходимо исключить беременность у женщин репродуктивного возраста. Также антагонисты кальция противопоказаны при остром инфаркте миокарда с явлениями сердечной недостаточности, артериальной гипотонии (с АД ниже 90 мм рт. ст.), коллапсе, кардиогенном шоке, декомпенсированной сердечной недостаточности, выраженной брадикардии (ЧСС — менее 55 ударов в минуту), а также при нарушениях функции проводящей системы сердца (синоаурикулярная или атриовентрикулярная блокада).

Верапамил для профилактики приступов стенокардии назначают внутрь в начальной дозе 0,04-0,08 г 3 раза в сутки или по 0,12-0,24 г 2 раза в сутки (для пролонгированных форм). Максимальная суточная доза препарата — 0,48 г. В случае необходимости использования инъекционной формы (под контролем врача) внутривенно вводят 0,005-0,01 г однократно, медленно (в течение 2 мин) под контролем АД и ЭКГ. При необходимости возможно повторное введение препарата через 30 мин. Для поддержания терапевтического эффекта можно проводить внутривенное введение препарата в изотоническом растворе натрия

хлорида или глюкозы; скорость введения — 0,005-0,01 г в час. Максимальная суточная доза в этом случае — 0,1 г; у пациентов с печеночной недостаточностью дозу сокращают на 50 %.

Амлодипин назначают в начальной дозе 0,005 г 1 раз в сутки; в случае необходимости доза может быть увеличена до 0,01 г (но не более).

Нифедипин обычно назначают не только с целью профилактики приступов стенокардии (в том числе стенокардии Принцметала), но в отдельных случаях препарат может быть использован для купирования приступов. Доза подбирается индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и чувствительности к препарату. Начальная доза обычно составляет 0,01 г 3-4 раза в сутки. При необходимости дозу препарата увеличивают до 0,02 г 3-4 раза в сутки. В особых случаях (стенокардия Принцметала) на короткое время доза может быть увеличена до 0,03 г 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 0,12 г. Таблетки рапид-ретард (Адалат СЛ) рекомендуется применять для длительной терапии; назначают по 0,02 г 1-2 раза в сутки (реже по 0,04 г 2 раза в сутки). Для купирования приступа стенокардии препарат можно назначать сублингвально по 0,01-0,02 г (редко 0,03 г). Внутривенное введение препарата для купирования приступа стенокардии в дозе 0,005 г осуществляют в течение 4-8 ч; максимальная суточная доза при этом составляет 0,015-0,03 г (может быть использована не более 3 дней). Для купирования острых спазмов коронарных артерий внутрикороноарно назначают инъекцию болюса в дозе 0,0001-0,0002 г. При стенозах крупных коронарных сосудов начальная доза составляет 0,00005-0,0001 г; введение осуществляют медленно, в течение 90-120 с, через катетер, находящийся непосредственно в коронарной артерии. Длительность действия препарата 3-15 мин.

Фелодипин назначают для профилактики приступов стенокардии в дозе 0,005 г 1 раз в день.

Дилтиазем используют как для профилактики, так и для купирования приступов стенокардии. Для профилактики приступов назначают перорально по 0,06 г 3 раза в сутки или по 0,09 г 2 раза в сутки; при недостаточной эффективности дозу можно увеличить до 0,18 г 2 раза в сутки. Пролонгированные формы назначают 1-2 раза в сутки в зависимости от дозировки; максимальная суточная доза составляет 0,36 г. Принимают препарат перед едой, не разжевывая. Для купирования острых приступов стенокардии препарат вводят внутривенно медленно (в течение 2-3 мин) в дозе 0,0003 г на килограмм массы тела. При необходимости введение этой дозы повторяют через 30 мин. Для внутривенного капельного введения препарат рекомендуется использовать в дозе 0,0002-0,001 г в минуту. Суточная доза при этом не должна превышать 0,3 г. При необходимости препарат может применяться в течение нескольких дней.

4. Антиангинальные лекарственные средства разных групп

Молсидомин (международное название — molsidomine)

Фирменные названия: Molsidomine, Molsidomine prolongatum, Corvaton.

Форма выпуска: таблетки по 0,002 и 0,004 г; таблетки ретард по 0,008 г.

Фармакологические свойства. Молсидомин относится к группе сиднониминов. Его антиангинальное действие связано с уменьшением венозного возврата к сердцу (преднагрузки сердца), так как препарат является преимущественно венозным вазодилататором. Молсидомин в результате биотрансформации в организме выделяет окись азота (NO). В дальнейшем возникают те же эффекты, что и при использовании органических нитратов (см. подразд. 4.1), приводящие к вазодилатации. Это обстоятельство роднит Молсидомин с нитроглицерином, а также другими органическими нитратами и позволяет объединять их в группу "Венозные вазодилататоры". В то же время нельзя не учитывать, что действие нитроглицерина на сосуды артериолярного бассейна системы кровообращения более отчетливое, чем молсидомина. В результате уменьшения преднагрузки сердца снижается его потребность в кислороде. Вместе с тем препарат способствует расширению крупных коронарных артерий, улучшает коллатеральное кровообращение, что особенно отчетливо проявляется при коронарном атеросклерозе. Молсидомин также способствует уменьшению дилатации желудочков. Отмечено, что препарат уменьшает образование серотонина и тромбоксана, за счет чего ингибируется ранняя фаза агрегации тромбоцитов.

Показания к применению. Профилактика приступов стабильной и нестабильной стенокардии, особенно в сочетании с левожелудочковой недостаточностью. Препарат показан при непереносимости или недостаточной эффективности других антиангинальных средств, а также в пожилом возрасте.

Молсидомин используют для профилактики приступов стенокардии в острой фазе инфаркта миокарда (после стабилизации кровообращения).

Применение. Назначают препарат обычно в дозе 0,004 г 2 раза в сутки. Иногда достаточно 0,002 г 2 раза в сутки, а в более тяжелых случаях, при напряженной физической или психической нагрузке, может потребоваться доза 0,004 г 3 раза в сутки. При инфаркте миокарда (после стабилизации гемодинамики) препарат назначают по 0,008 г (таблетки ретард) 3 раза в сутки. Таблетку необходимо принимать целиком, запивая большим количеством воды. Препарат следует хранить в защищенном от света месте.

Противопоказания. Выраженная артериальная гипотония (сАД ниже 100 мм рт. ст.), понижение центрального венозного давления, повышенная чувствительность к препарату. Побочные эффекты. Возможны артериальная гипотония (вплоть до коллапса), головная боль, головокружение, редко тошнота, аллергические реакции в виде кожных высыпаний, бронхоспазма.

Особые указания. Несмотря на сообщения, что сублингвальное использование препарата способствует купированию приступа стенокардии, рекомендовать его для этого нецелесообразно, так как эффект развивается не ранее, чем через 10-20 мин.

Препарат может нарушать способность к управлению транспортными средствами, затрудняет работу в системе человек—машина. При сочетании с алкоголем усиливается склонность к гипотензивным реакциям. В первый триместр беременности препарат можно назначать только по жизненным показаниям.

Амиодарон (международное название — amiodarone)

Фирменные названия: Aldarone, Amiodarone, Cordarone, Sedacorone.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; сухое вещество для инъекций — 0,15 г; 5% раствор для инъекций в ампулах по 3 мл.

Фармакологические свойства. Амиодарон — производное бензофурана. Препарат внедрен в клиническую практику как антиангинальное средство. Антиаритмические свойства были обнаружены несколько лет спустя.

Амиодарон блокирует калиевые, кальциевые и натриевые каналы; в результате снижается автоматизм синусового узла, уменьшается ЧСС. Также препарат неконкурентно блокирует α -и β -адренорецепторы, причем эта блокада имеет тканеспецифический характер. Антиадренергические свойства амиодарона проявляются только по отношению к сердцу и артериям. Следствием этого является защита миокарда при симпатической гиперстимуляции, а также снижение ОПСС и АД. Таким образом, антиангинальное действие препарата обусловлено уменьшением потребности миокарда в кислороде (за счет урежения ЧСС и уменьшения постнагрузки сердца), а также увеличением доставки кислорода сердцу за счет уменьшения сопротивления коронарных сосудов и увеличения коронарного кровотока. Сочетание этих свойств амиодарона выгодно отличает его от β -адреноблокаторов и коронарных вазодилататоров.

К применению амиодарона рационально обращаться в случае отсутствия эффекта при использовании основных антиангинальных препаратов или их плохой переносимости. Предпочтительно назначать препарат больным со стенокардией в сочетании с аритмией, неподдающейся купированию с помощью верапамила или пропранолола. Лечение амиодароном можно сочетать с органическими нитратами (продолжительного действия) и антагонистами кальция (нифедипином).

Показания к применению. Профилактика приступов стенокардии.

Применение. При назначении внутрь режим дозирования включает две фазы. В первую фазу (насыщающей терапии) суточная доза составляет 0,4-0,6 г в течение 8-15 дней. В условиях стационара тяжелым больным возможно назначение препарата в суточной дозе до 1,2 г. При достижении признаков насыщения переходят ко второй фазе (поддерживающая терапия). Средняя суточная доза составляет 0,2-0,4 г, которую можно назначать в 1 прием. Для некоторых больных поддерживающая доза 0,1 г в сутки может быть достаточной. Через каждые 5 дней приема препарата должны быть 2 дня перерыва. Продолжительность поддерживающего лечения препаратом составляет от нескольких месяцев до 1-2 лет.

Противопоказания. Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, АВ-блокада II и III степеней (в случае отсутствия кардиостимулятора), выраженная артериальная гипотония, гипо- и гипертиреоз, период лактации, повышенная чувствительность к иоду.

Побочные эффекты. Возможны жалобы на "светящиеся точки" или "туман" перед глазами при ярком свете, что связано с отложением липофусцина в эпителии роговицы. Также могут отмечаться фотосенсибилизация, которая проявляется эритемой открытых участков кожи (реже — слабой пигментацией);

при длительном назначении в редких случаях возможно развитие гипотиреоза (иногда гипертиреоза). Применение высоких доз препарата может приводить к развитию брадикардии, замедлению AV-проводимости, артериальной гипотонии. Возможно появление тошноты, тяжести в эпигастрии.

5. Лекарственные средства, улучшающие метаболизм миокарда

ЛС, улучшающие метаболизм миокарда, не являются в полном смысле антиангинальными средствами. Тем не менее они используются в составе комплексной терапии ИБС, что обуславливает необходимость их рассмотрения.

Инозин (международное название — inosine)

Фирменные названия: Inosie-F, Riboxine.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; 2 % раствор в ампулах.

Фармакологические свойства. Нуклеотидпурина может рассматриваться как предшественник АТФ. Играет важную роль в процессах обмена веществ, в частности в углеводном обмене, повышает активность ряда ферментов цикла Кребса; стимулирует синтез нуклеотидов. Может проникать в клетки, повышая энергетический уровень миокарда, оказывая положительное действие на процессы обмена в нем, улучшает коронарное кровообращение. Оказывает антигипоксическое действие.

Показания к применению. ИБС (в комплексном лечении), постинфарктный период, нарушения сердечного ритма, обусловленные применением сердечных гликозидов, дистрофия миокарда.

Применение. Назначают инозин в суточной дозе 0,6-0,8 г (в 3-4 приема); в дальнейшем дозу постепенно увеличивают до 2,4 г. Препарат принимают до еды. Продолжительность курса устанавливается индивидуально.

Побочные эффекты. Возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови, обострение подагры.

Кокарбоксилаза (международное название — cocarboxylase)

Фирменные названия: Cocarboxylase, Cocarboxylase hydrochloride.

Форма выпуска: 0,05 г сухого вещества для инъекций в ампулах.

Фармакологические свойства. Представляет собой кофермент, аналогичный тому, который образуется в организме из тиамина. Кокарбоксилаза участвует в обмене веществ в качестве коэнзима. Особо важную роль играет в углеводном обмене, в частности в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α-кетоглutarовой и др.), а также в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Снижает в организме уровень молочной и пировиноградной кислоты, улучшает усвоение глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани, способствует нормализации функции сердечно-сосудистой системы.

После парентерального введения хорошо всасывается, в организме не депонируется. Экскретируется с мочой.

Показания к применению. Недостаточность коронарного кровообращения, дыхательный ацидоз при ХСН, заболевания сердца, сопровождающиеся экстрасистолией, пароксизмальной тахикардией, мерцательной аритмией и другими нарушениями ритма.

Применение. Препарат вводят внутримышечно в дозе 0,025-0,05 г 1 раз в сутки. При необходимости суточную дозу можно разделить на 2 введения.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к кокарбоксылазе.

Побочные эффекты. Гиперемия, зуд, отек в месте инъекции.

Триметазидина гидрохлорид (международное название — trimetazidine)

Фирменное название: Preductal.

Форма выпуска: таблетки по 0,02 г.

Фармакологические свойства. Нормализует метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии, предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия, а также сохранение клеточного гомеостаза. Оказывает антигипоксическое действие в отношении кардиомиоцитов при ишемии. У больных стенокардией препарат уменьшает частоту приступов, повышает толерантность к физической нагрузке. На фоне лечения триметазидином существенно уменьшается потребление нитратов.

Показания к применению. Длительное лечение стабильной стенокардии — для профилактики приступов (в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами).

Применение. Назначают по 2-3 таблетки в сутки. Противопоказания. Повышенная чувствительность к триметазидину, период лактации.

Побочные эффекты. В редких случаях расстройства пищеварительного тракта (тошнота и рвота).

Особые указания. Препарат не предназначен для купирования приступов стенокардии, для начальной терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда. Его не следует принимать на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации.

Тиотриазолин - кардиопротектор с метаболическим типом действия, способствует уменьшению зоны ишемии миокарда, препятствует нарушению ритма сердца, тормозит процессы ПОЛ. Дозы: 1% р-р для инъекций вводят по 2,0 мл в/м 2-3 раза в день; 2,5% р-р рекомендуется вводить в/в капельно при острой ишемии миокарда на физ. р-ре 200,0. Таблетки по 200 мг 3 раза в день.

6. Оценка эффективности антиангинальных лекарственных средств

Оценивая эффективность антиангинальных средств, необходимо учитывать многообразие показателей. В первую очередь имеют значение уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение потребности в нитроглицерине. Важно отметить уменьшение выраженности ЭКГ-признаков ишемии миокарда. Имеет значение уменьшение кардиоваскулярных реакций при психоэмоциональном стрессе, физических нагрузках и переохлаждении.

Наиболее простым способом, позволяющим косвенно оценить эффективность антиангинальных средств, является определение индекса "двух производных" — произведение величин ЧСС и сАД. Уменьшение значения этого ин-

декса в ходе применения антиангинальных средств может указывать на понижение потребности миокарда в кислороде.

7. Лечение стенокардии при наличии сопутствующей патологии

Медикаментозная терапия у больных со стабильной стенокардией при наличии сопутствующих состояний (антагонисты кальция или β -блокаторы) базируется на данных доказательной медицины (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Сопутствующие состояния при стабильной стенокардии	Рекомендуемое лечение	Противопоказы
Артериальная гипертензия	β -блокаторы (антагонисты кальция)	
Мигрень или сосудистый тип головной боли	β -блокаторы (верапамил или дилтиазем)	
Бронхиальная астма или ХОЗЛ с бронхоспазмом	Верапамил или дилтиазем	β -блокаторы
Гиперфункция щитовидной железы	β -блокаторы	
I и II тип сахарного диабета	β -блокаторы (при перенесенном инфаркте миокарда) или антагонисты кальция пролонгированного действия	
Заболевания периферических сосудов легкой степени	β -блокаторы или антагонисты кальция	
Заболевания периферических сосудов тяжелой степени с ишемией покоя	Антагонисты кальция	β -блокаторы
Синусовая брадикардия	Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда длительного действия или формы с медленным высвобождением	β -блокаторы, верапамил, дилтиазем
Синусовая тахикардия (без сердечной недостаточности)	β -блокаторы	
Фибрилляция предсердий с ускоренной частотой сокращений желудочков	Верапамил, дилтиазем, β -блокаторы	

Желудочковые аритмии	β-блокаторы	
Сердечная недостаточность с ФВ > 40 %	β-блокаторы	
Тяжелая и умеренная сердечная недостаточность с ФВ < 40 %	Амлодипин, фелодипин, нитраты	Верапамил, дилтиазем

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Больным с ИБС и гиперурикемией нежелательно назначение:

- а) дипиридамола;
- б) изосорбида;
- в) инозина;
- г) молсидомина;
- д) триметазида.

2. Какая комбинация антиангинальных препаратов является нерациональной:

- а) нитросорбид + пропранолол;
- б) нифедипин + талинолол;
- в) пропранолол + верапамил;
- г) изосорбид + триметазидин;
- д) изосорбид + нифедипин?

3. Больным с ИБС и нарушением функции щитовидной железы противопоказано назначение:

- а) карбокромена;
- б) верапамила;
- в) изосорбида;
- г) амиодарона;
- д) кокарбоксылазы.

4. Для уменьшения головной боли при применении нитратов необходимо назначить:

- а) кеторолак;
- б) парацетам;
- в) кофеин;
- г) суматриптан;
- д) ацетилсалициловую кислоту.

5. При применении каких лекарственных форм нитратов наблюдается наименьший риск развития толерантности:

- а) не зависит от лекарственной формы;
- б) сублингвальных;
- в) пероральных;
- г) трансдермальных;
- д) буккальных?

6. Больная С. 58 лет (диагноз: стенокардия) принимает нитросорбид по 10 мг 4 раза в сутки, рибоксин по 0,2 г 3 раза в сутки. Через 3 мес. после начала терапии увеличилось количество и продолжительность приступов стенокардии. Необходимо:

- а) увеличить дозу нитратов;*
- б) изменить путь введения нитратов;*
- в) продолжать лечение;*
- г) временно отменить и/или заменить нитраты;*
- д) дополнительно назначить другой антиангинальный препарат.*

III. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Основной причиной возникновения и развития ИБС является атеросклеротический процесс в коронарных сосудах. В связи с этим профилактика и лечение атеросклероза могут рассматриваться как одно из условий, обеспечивающих уменьшение вероятности развития ИБС и тех грозных осложнений, к которым она приводит.

В возникновении атеросклероза важнейшее место отводится нарушению обмена липидов.

Липиды — это сложные эфиры жирных кислот и какого-либо спирта.

Большая часть липидов — это сложные эфиры спирта глицерола (глицериды). Обычно в реакцию конденсации вступают три гидроксильные (-ОН) группы глицерола, поэтому продукт реакции называется ТГ. ТГ самые распространенные из липидов, встречающихся в природе, в частности, жиры и масла. Основная функция ТГ — энергетические депо. ХС (холестерин или холестерол) — стероидный спирт терпенового ряда. Стероиды и терпены относят к липидам, хотя их молекула не содержит жирных кислот. Главный источник ХС — пища животного происхождения; ХС также образуется в печени. ХС — ключевой промежуточный продукт синтеза близких к нему стероидов (гормоны, желчные кислоты) и важный компонент плазматических мембран. Избыточное количество ХС приводит к его отложению в стенке сосудов и является одним из пусковых механизмов развития атеросклероза. Уровень ХС в плазме крови во многом определяется наследственными факторами, характером питания, уровнем физической активности и др.

Липопротеины (ЛП) — продукты соединения липидов с белками. В форме ЛП липиды, в том числе ХС, переносятся кровью, т.е. ЛП — это транспортная форма липидов. Выделяют 5 основных видов ЛП: хиломикроны, ЛП низкой плотности ЛПОНП, ЛП промежуточной плотности (ЛППП), ЛП низкой плотности (ЛПНП), ЛП высокой плотности (ЛПВП).

Разница ЛП в плотности (размерах и молекулярной массе) обусловлена различиями в их составе:

- * хиломикроны — около 85-90 % ТГ;
- * ЛПОНП - около 50 % ТГ и 10-15 % ХС;
- * ЛППП образуются в процессе превращения ЛПОНП в ЛПНП и содержат ТГ и эфиры ХС;
- * ЛПНП — до 60-70 % ХС и играют важную роль в его переносе к клеточным мембранам периферических тканей (частота развития ИБС прямо зависит от повышения уровня ЛПНП);
- * ЛПВП — до 20-30 % ХС и отвечают за обратный транспорт ХС от периферических тканей в печень, где осуществляется его катаболизм.

Транспорт ХС в ЛП осуществляется специфическими белками — апопротеидами (апо), а именно: апоАI, апоВ, апоЕ и апоС. Так, из печени ХС транс-

портируется в основном при помощи апоВ (содержится преимущественно в ЛПОНП и ЛПНП).

При участии апоАІ (содержатся в ЛПВП) происходит транспортировка ХС в обратном направлении, т.е. в печень. Таким образом, уменьшение содержания уровня ХС в тканях зависит не столько от снижения уровня ОХС в крови, сколько от возможности снизить его доставку к этим тканям или увеличить обратный транспорт ХС в печень, или точнее — снизить содержание ХС в ЛПОНП и ЛПНП или увеличить его содержание в ЛПВП (антиатерогенное действие). Следовательно, средства, изменяющие соотношение содержания ХС в ЛПОНП и ХС в ЛПНП к содержанию ХС в ЛПВП, т.е. уменьшающие атерогенный сдвиг, более правильно определять не как гиполипидемические (снижающие уровень ХС в плазме крови), а как антидислипопротеидемические. Механизм влияния на дислипопротеидемии у разных ЛС неодинаков.

Лекарственные средства, не изменяющие соотношение ХС в ЛП различной плотности, а лишь снижающие уровень ХС в плазме крови, правильно считать гиполипидемическими.

Некоторые средства обладают как антидислипопротеидемическими, так и гиполипидемическими свойствами.

Уменьшить поступление пищевого ХС в организм можно путем проведения диетологических мероприятий. Медикаментозным путем можно достичь снижения уровня эндогенного ХС и устранения дислипопротеидемии (уменьшить атерогенный сдвиг). Оценка эффективности применения дислипопротеидемических ЛС проводится по холестеринному коэффициенту атерогенности, предложенному N. Gordon в 1977 году, который представляет собой отношение ХС в ЛПНП и ХС в ЛПОНП к ХС в ЛПВП:

$$K = (ХС_{ЛПНП} + ХС_{ЛПОНП}) / ХС_{ЛПВП}$$

или

$$K = (ОХС - ХС_{ЛПВП}) / ХС_{ЛПВП}$$

Если коэффициент возрастает, говорят о сдвиге липидного спектра крови в атерогенную сторону; уменьшение коэффициента свидетельствует об уменьшении атерогенности. Существуют также другие способы анализа липидного спектра крови, например, определение соотношения апоВ/апоАІ. В зависимости от увеличения уровня содержания того или иного вида (видов) ЛП в плазме крови выделяют несколько типов гиперлипопротеидемий (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Классификация гиперлипидемий по D.S. Fredrickson et al. (1967)

Тип гиперлипидемий	Повышение содержания в плазме крови		Риск развития атеросклероза
	липопротеинов	липидов	
I	Хиломикроны	ТГ	Низкий
IIА	ЛПНП	ХС	Очень высокий

IIВ	ЛПНП и ЛПОНП	ТГ и ХС	Очень высокий
III	ЛПОНП и ЛППП	ТГ и ХС	Очень высокий
IV	ЛПОНП	ТГ	Высокий
V	Хиломикроны и ЛПОНП	ТГ и ХС	Невысокий

Таким образом, риск развития атеросклероза и соответственно ИБС наиболее высокий при гиперлипидемиях IIА, IIВ и III типов. В этом случае, видимо, большее практическое значение имеют препараты как снижающие уровень ТГ, так и нормализующие обмен ХС.

Классификация уровней холестерина:

Уровень ХС	Общий ХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л
Нормальный	< 5,2	< 3,4
Пограничный	5,2 - 6,2	3,4 - 4,1
Повышенный	> 6,2	> 4,1

В настоящее время имеются пять групп средств, используемых при гиперлипидемиях:

- * ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — статины;
- * производные фиброевой кислоты — фибраты;
- * секвестранты желчных кислот;
- * витамины (никотиновая кислота);
- * препараты других групп.

1. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

В последнее десятилетие арсенал антидислипопротеидемических средств расширился за счет появления относительно новой, весьма перспективной группы ЛС, а именно ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Первый представитель этой группы (статины — довольно часто употребляемое название) — ловастатин вошел в клиническую практику в США в 1987 году. На сегодняшний день синтезировано и внедрено в практическую медицину значительное количество представителей статинов, которые в основном сходны по механизму действия, но различаются по степени активности. Механизм гиполипидемического и антидислипопротеидемического действия ЛС этой группы заключается в конкурентном ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы, которая ответственна за превращение ГМГ-КоА в мевалонат (мевалоновую кислоту), предшественник стероидов, включая ХС. В результате подавления биосинтеза ХС и уменьшения его содержания в клетках печени происходит стимуляция синтеза рецепторов ЛПНП и, следовательно, увеличение захвата циркулирующего ХС ЛПНП. Это приводит к снижению

уровня ОХС в плазме крови (гиполипидемическое действие). Практически у всех статинов отмечается тенденция к уменьшению содержания ТГ и к увеличению уровня ХС в ЛНВП, а также улучшение соотношения ХС ЛПНП : ХС ЛПВП (антидислипопротеидемическое действие).

ПРЕПАРАТ	ФОРМА ВЫПУСКА	ДОЗА/С
Ловастатин (мевакор)	Таб. по 0,02 и 0,04 г	0,02 – 0,08 г
Правастатин (липостат)	Таб. по 0,01 и 0,02 г	0,01 - 0,04г
Симвастатин (зокор)	Таб. 0,005;0,01;0,02 0,04 г	0,005 - 0,04г
Флувастатин (лескол)	Таб. по 0,02 и 0,04 г	0,02 – 0,08 г
Ловастатин (мевакор)	Таб. по 0,02 и 0,04 г	0,02 – 0,08 г
Аторвастатин (липримар)	Таб. по 0,005 – 0,01 г	0,01 – 0,08 г
Розувастатин (крестор)	Таб. по 0,01, 0,02, 0,04 г	0,01 – 0,04 г

Ловастатин (международное название — lovastatin)

Фирменные названия: Mevacor, Medostatin, Ловастатин-КМП.

Форма выпуска: таблетки по 0,02 и 0,04 г.

Фармакологические свойства. Ловастатин после приема внутрь из неактивной лактоновой формы гидролизуется до активной гидроксикислоты, которая является ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. Понижает содержание ТГ, ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, умеренно повышает содержание ХС ЛПВП. После приема внутрь абсорбция из ЖКТ составляет около 33 %. Препарат высокоселективен к печени, где достигает значительно более высоких концентраций, чем в других тканях (экстракция препарата в печень достигает 68-69 %). Период полувыведения составляет около 3 ч. Экскреция ловастатина осуществляется преимущественно с желчью, через почки — около 30 %. Прием пищи способствует увеличению биодоступности препарата на 50 %, Связывание с белками плазмы крови достигает 95 %.

Показания к применению. Используют ловастатин при первичной гиперлипидемии (IIА и IIВ типов), когда диетологических мероприятий недостаточно, а также для снижения, I уровня ХС при комбинированной гиперлипидемии и гипертриглицеридемии и для лечения коронарного атеросклероза целью замедления прогрессирования повреждения.

Применение. Лечение препаратом начинают с назначения дозы 0,01-0,02 г 1 раз в сутки вечером во время еды. При необходимости дозу увеличивают 1 раз в 4 недели. Максимальная суточная доза — 0,08 г в 1-2 приема (перед сном).

В случае снижения содержания ОХС в плазме крови до 3,6 ммоль/л или ХС ЛПНП до 1,94 ммоль/л дозу препарата следует уменьшить. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина — менее 30 мл/мин) доза выше 0,02 г должна применяться с осторожностью. Для пациентов, принимающих одновременно с ловастатином иммунодепрессанты, максимально рекомендуемая доза составляет 0,02 г в сутки.

Противопоказания. Активные заболевания печени или постоянное повышение концентрации печеночных трансаминаз в сыворотке крови неясной этиологии, период беременности и лактации, а также повышенная чувствительность к основным компонентам препарата.

Побочные эффекты. Возможны аллергические реакции, тошнота, диарея, запор, сухость во рту, анорексия. Редко могут возникать миалгии и миопатии, что связано с увеличением уровня креатинфосфокиназы. Имеются сообщения о возникновении холестатической желтухи, психических нарушений, крапивницы, отека Квинке, токсического эпидермального некролиза, гемолитической анемии, лейкопении, тромбоцитопении.

Особые указания. Осторожность должна соблюдаться при назначении пациентам, имеющим в анамнезе заболевания печени и злоупотребляющим алкоголем. В случае стойкого повышения содержания в крови печеночных трансаминаз и/или креатинфосфокиназы показана отмена препарата. При общем тяжелом состоянии больного, которое вызвано каким-либо заболеванием, терапия ловастатином должна быть прекращена.

Симвастатин (международное название — simvastatin)

Фирменные названия: Zocor, Simvastatin.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г; 0,01 г; 0,02 и 0,04 г.

Фармакологические свойства. Симвастатин синтезируется из продукта ферментации *Aspergillus terreus*. В организме путем гидролиза превращается в В-гидроксильную форму, которая является основным метаболитом препарата и ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. Препарат снижает содержание ОХС в плазме крови, а также концентрации ЛПОНП и ЛПНП. Одновременно происходит незначительное повышение ЛПВН при одновременном снижении ТГ плазмы крови. Препарат абсорбируется из ЖКТ на 85 %; прием пищи не влияет на биодоступность. Симвастатин экскретируется в основном с желчью (около 80 %), а через почки — 13 %.

Показания к применению. Гиперлипотеидемия IIА и IIВ типов.

Применение. Препарат назначают в начальной дозе 0,01 г однократно вечером; при умеренно выраженной гиперхолестеринемии эта доза может составлять 0,005 г. В случае необходимости дозу увеличивают каждые 4 недели до достижения максимальной дозы 0,04 г; эта доза также назначается 1 раз в сутки (вечером).

Противопоказания. Печеночная недостаточность, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, мышечные боли, миопатия, отек Квинке, повышение концентрации печеночных трансаминаз в сыворотке крови. В редких случаях возможно развитие острой почечной недостаточности.

2. Фибраты

Производные фиброевой кислоты (фибраты) уже многие годы используются как средства, регулирующие липидный обмен. Наиболее известным в нашей стране представителем этой группы ЛС является клофибрат. В то же время ранние и последние исследования показали, что клофибрат имеет ряд серьез-

ных побочных эффектов, которые заставили пересмотреть отношение к этому препарату, вплоть до отказа от его применения. К таким побочным эффектам относится способность препарата к образованию холестериновых желчных камней. Имеют место такие осложнения, как повышение активности креатинфосфокиназы, что приводит к миопатии с выраженными болями; повышение активности печеночных трансаминаз. Это способствовало созданию новых фибратов, лишенных побочных эффектов. Необходимо помнить, что абсолютно безопасного средства не существует и насколько новая генерация фибратов более безопасна, покажет клинический опыт, который будет накоплен в результате их применения. Другие производные фиброевой кислоты (ципро-фибрат, безафибрат, фенофибрат и гемфиброзил) заметно превосходят клофибрат по гиполипидемической активности и переносимости, что позволяет добиться более выраженного снижения уровня атерогенных ЛПНП крови. Эти препараты, вероятно, активируют рецептор-опосредованный катаболизм ЛПНП. Кроме того, повышая активность липопротеидлипазы, производные фиброевой кислоты ускоряют катаболизм ЛПОНП в крови с образованием из продуктов их деградации ЛПВП.

Для группы фибратов наиболее характерна способность снижать синтез ТГ и их уровень в ЛПОНП, уменьшать уровень ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП, что сопровождается одновременным увеличением уровня ХС ЛПВП.

Фенофибрат (международное название — fenofibrate)

Фирменные названия: Lipavthyl 200M, Nolipax, Panlipan.

Форма выпуска: капсулы по 0,1 г.

Фармакологические свойства. Фенофибрат снижает содержание ОХС в плазме крови на 20-25 % и ТГ на 40-50 %. Снижение уровня ХС происходит за счет фракций низкой плотности, что приводит к уменьшению атерогенного коэффициента; отмечается уменьшение соотношения ОХС/ХС ЛПВП. На фоне терапии препаратом происходит повышение уровня апоА и снижение апоВ, что способствует уменьшению атерогенного риска (улучшение соотношения апоА1/апоВ). Длительная терапия фенофибратом приводит к значительному уменьшению экстраваскулярных отложений ХС. Препарат уменьшает агрегацию тромбоцитов, связанную с АДФ, арахидоновой кислотой и адреналином; обладает урикозурическим действием (снижение урикемии на 25 %).

Показания к применению. Гиперлипотеи-немии IIА, IIВ, III, IV типов, не поддающиеся коррекции диетой.

Применение. Суточная доза составляет 0,2 г в день, которую принимают в один из основных приемов пищи.

Противопоказания. Тяжелые формы печеночной и/или почечной недостаточности, беременность и период и лактации.

Побочные эффекты. Диспепсия, транзиторное повышение уровня трансаминаз, мышечные боли, аллергические реакции отмечаются редко — в 2-4 % случаев.

Ципрофибрат (международное название — ciprofibrate)

Фирменное название: Lipanor.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г. Фармакологические свойства. Ципрофибрат тормозит синтез ХС и ТГ, а также продукцию ЛПОНП. Одновременно усиливается выведение ХС за счет его повышенной трансформации в желчные кислоты; значительно снижается включение ХС и ТГ в состав ЛПОНП и ЛПНП. Препарат повышает уровень ЛПВП, а также увеличивает содержание в них ХС. Ципрофибрат превосходит многие препараты по выраженности гиполлипидемического эффекта, обладает наиболее выраженным эффектом в отношении гипертриглицеридемии. Для ципрофибрата характерна фибринолитическая активность (за счет снижения содержания фибриногена).

Показания к применению. Первичная гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия у взрослых, не поддающиеся коррекции диетой.

Применение. Назначают по 0,1 г 1 раз в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 0,2 г 1 раз в сутки. Если в течение 3-6 мес. от начала лечения ципрофибратом желаемый эффект не достигнут, рекомендуется переходить к комбинированной терапии.

Противопоказания. Почечная и/или печеночная недостаточность, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Возможны головная боль, тошнота, слабость, кожные высыпания, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови. Редко наблюдается увеличение в сыворотке крови уровня креатининфосфокиназы и лактатдегидрогеназы.

3. Лекарственные средства, препятствующие всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике (секвестранты желчных кислот)

В регуляции содержания ХС плазмы крови печенью весьма существенно то, что поглощаемый ею избыточный ХС выводится из организма путем преобразования в желчные кислоты (необходимые для пищеварения). Желчные кислоты активно выделяются в кишечник. Удаление избытка ХС из крови печенью успешно осуществляется до тех пор, пока на поверхности гепатоцитов сохраняется достаточное количество апоВ, Е-рецепторов (ответственных за катаболизм ЛПНП), а также пока уровень ХС в печени не превышает критического значения. Данная функция печени препятствует развитию атерогенной ситуации в организме.

Эффективно снижают уровень атерогенных ЛП в крови за счет воздействия на "выводящую" функцию печени синтетические анионообменные смолы (холестирамин и колестипол). При приеме внутрь они не всасываются в ЖКТ и абсорбируют желчные кислоты (за счет четвертичных аммониевых группировок), образуя нерастворимый комплекс, который выводится (секвестрируется) из организма с фекалиями. В результате нарушается повторное всасывание желчных кислот в тонком кишечнике (кишечно-печеночная циркуляция). Чтобы восполнить потерю желчных кислот в печени активизируется их синтез из ХС, потребность в котором покрывается в основном за счет усиления захвата гепа-

тоцитами ЛПНП плазмы крови. Синтез дополнительного количества апоВ, Е-рецепторов приводит к возрастанию катаболизма ЛПНП. В результате уровень ОХС и ХС ЛПНП в плазме крови снижается. Следует отметить, что возросшая потребность печени в ХС приводит к некоторому увеличению его эндогенного синтеза, что частично снижает эффективность "изъятия" избытка ХС из кровотока. В конечном итоге, несмотря на стимуляцию печеночного синтеза ХС, его сывороточные концентрации снижаются. У больных, получающих анионообменные смолы, сывороточные концентрации ТГ могут повыситься или не измениться.

Колестипол (международное название — colestipol)

Фирменные названия: Colestid, Cholestipol.

Форма выпуска: таблетки по 1,0 г; гранулят для приготовления раствора для приема внутрь по 5,0 г в пакетиках из фольги.

Фармакологические свойства. Связывает в кишечнике желчные кислоты и ХС и выводит их из организма, что вызывает усиление синтеза желчных кислот из ХС в печени и, следовательно, снижение содержания ХС и ЛПНП в плазме крови. Не всасывается из ЖКТ.

Показания к применению. В качестве вспомогательного (к диете) средства для снижения повышенных сывороточных уровней ХС при первичной гиперхолестеринемии (тип IIА). Применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами (никотиновая кислота, статины, фибраты), что эффективно обеспечивает снижение показателей ХС, ТГ и ЛПНП в сыворотке крови.

Применение. Назначают в начальной дозе 5,0 г в сутки; в дальнейшем дозу повышают на 5,0 г каждые 6-8 недель до максимальной суточной дозы, равной 30,0 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, детский возраст (младше 6 лет). Безопасность применения у беременных не установлена.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, икота, запор, диарея, метеоризм. Редко наблюдаются крапивница и дерматит.

Холестирамин (международное название — cholestyramine)

Фирменные названия: Questran, Holeston, Ipcol, Vasosan.

Форма выпуска: сухое вещество для приготовления суспензии для приема внутрь в пакетиках, содержащих 4,0 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Связывает в кишечнике желчные кислоты и ХС и выводит их из организма, что вызывает усиление синтеза желчных кислот из ХС в печени и, следовательно, снижение содержания ХС и ЛПНП в плазме крови. Не всасывается из ЖКТ.

Показания к применению. Препарат назначают больным с первичной гиперхолестеринемией, сочетающейся с триглицеридемией; в качестве дополнительной меры пациентам, находящимся на специальной диете. Холестирамин используют для снижения риска, связанного с атеросклерозом (стенокардия,

инфаркт миокарда); для снятия зуда, обусловленного непроходимостью желчных путей у больных с частичной обструкцией желчных путей.

Применение. Доза устанавливается индивидуально в зависимости от состояния больного, выраженности нарушений обмена. Назначают 1-6 пакетиков в день (перед едой). Содержимое пакетика растворяют в 60-80 мл жидкости (вода, молоко, сок), интенсивно помешивая. Препарат принимают внутрь через 10 мин, необходимых для образования однородной суспензии.

Противопоказания. Полная обструкция желчевыводящих путей, фенилкетонурия, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Запор, боль в животе, тошнота, рвота, повышение газообразования, анорексия, диарея, панкреатит, кожные высыпания. Длительный прием может привести к гиперхлоремическому ацидозу, снижению протромбинового времени, кровотечениям, нарушению всасывания жирорастворимых витаминов и фолиевой кислоты.

4. Витамины

Никотиновая кислота (международное название — nicotinic acid)

Фирменные названия: Endur-acin, Кислота никотиновая-Дарница.

Форма выпуска: 1% раствор для инъекций в ампулах; таблетки по 0,05 г; таблетки ретард по 0,5 г.

Фармакологические свойства. Гиполипидемическое действие никотиновой кислоты (витамин PP) связано с угнетением липолиза в жировой ткани. Это свойство обусловлено активацией фосфодиэстеразы, что приводит к уменьшению содержания цАМФ и соответственно к понижению активности внутриклеточной липазы. При этом содержание в крови жирных кислот и их поступление в печень снижаются. Никотиновая кислота способствует снижению содержания в плазме крови ТГ и ЛПОНП, в меньшей степени - ХС и ЛПНП. Снижение уровня ТГ отмечается быстрее (через 1-4 дня), чем ХС (через 5-7 дней). Длительное применение препарата способствует повышению уровня ЛПВП на фоне снижения ЛПОНП и ЛПНП (антидислипипротейдемическое действие).

В случае назначения препарата ориентируются на следующие показатели: концентрация ОХС плазмы крови — выше 5,2 ммоль/л; концентрация ТГ — выше 2,3 ммоль/л; ХС ЛПВП — менее 0,9 ммоль/л.

Показания к применению. В качестве гиполипидемического средства никотиновую кислоту используют при II, III, IV и V типах гиперлипидемий (особенно при III и V).

Применение. Обычно назначают внутрь по 0,1 г 2-3 раза в день. Таблетки ретард назначают по 0,5 г в сутки в течение первой недели лечения, затем по 1,0 г в сутки в течение второй недели и по 1,5 г в сутки, начиная с третьей недели лечения. Разовая доза составляет 0,5 г, кратность назначения устанавливается в зависимости от суточной дозы. Через 3 мес. лечения при недостаточном гиполипидемическом эффекте дозу увеличивают до 2,0 г в сутки. При достижении желаемого эффекта устанавливают поддерживающую дозу, которая на 0,5 г ниже той, при которой наступила нормализация уровня липидов в плазме кро-

ви. Возможно курсовое назначение препарата на 2 мес. с перерывом между курсами на 1,5-2 мес. В профилактических целях препарат назначают по 0,5 г в сутки (во время утреннего приема пищи).

Противопоказания. Язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, хронический гепатит и цирроз печени, сахарный диабет, подагра, беременность и период лактации, а также повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Возможны покраснение лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и жжения, головокружение и приливы крови к голове. При приеме таблеток ретард эти эффекты наблюдаются несколько реже. Возможно обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, транзиторное повышение активности трансаминаз, концентрации глюкозы и мочевой кислоты в плазме крови. При длительном применении препарата в больших дозах возможна жировая инфильтрация печени.

5. Гиполипидемические лекарственные средства других групп

Аципимокс (международное название – асірімох)

Фирменное название: Olbetam.

Форма выпуска: капсулы по 0,25 г.

Фармакологические свойства. Воздействует на жировую ткань, угнетая мобилизацию липидов (липолиз) и, стимулируя липопротеинлипазу, ускоряет катаболизм ЛПОНП. Быстро и полно абсорбируется, достигая пика концентрации в течение двух часов. Препарат не связывается с белками плазмы крови, не подвергается метаболическим превращениям и выводится из организма почками.

Показания к применению. Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, атеросклероз, нарушение коронарного, церебрального и периферического кровообращения.

Применение. Дозу подбирают индивидуально. Обычно назначают по 0,25 г 2 раза в сутки при IV типе гиперлипидемии и 3 раза в сутки при II, III и V типах. В тяжелых случаях доза может быть увеличена. Ежедневный прием в дозе 1,2 г в течение длительного времени не вызывает осложнений. При лечении больных с нарушением выделительной функции почек дозу аципимокса следует уменьшать с учетом значений клиренса креатинина: 80-40 мл/мин — по 0,25 г 1 раз в сутки; 20-40 мл/мин — по 0,25 г через день. Препарат принимают после еды.

Противопоказания. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Препарат хорошо переносится больными, не оказывает токсического действия на основные органы и не нарушает метаболические процессы (обмен глюкозы и мочевой кислоты). Аципимокс может вызвать расширение кожных сосудов с ощущением тепла, прилива крови к лицу или зуда, особенно в начале лечения. Эти реакции обычно исчезают в первые дни лече-

ния. Крайне редко отмечаются диспептические явления (изжога, боль в эпигастрии).

Пробукол (международное название — probucol)

Фирменные названия: Lipomal, Lurselle, Probucol.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

Фармакологические свойства. Пробукол по химическим свойствам относится к бисфенолам, а по структуре напоминает токоферол. Механизм действия недостаточно изучен. Препарат угнетает синтез ХС в печени (действует на более ранних стадиях его синтеза, чем никотиновая кислота и клофибрат). Увеличивает секрецию желчных кислот и вторично повышает катаболизм апоВ, входящего в состав ЛПНП. На синтез триглицеридсодержащих ЛП не влияет. Недостатком препарата является то, что он снижает содержание в крови ЛПВП.

Показания к применению. Обычно назначают при гиперлипопротеинемии ПА типа, т.е. при нарушении липидного обмена, связанного с повышением уровня ХС, а также в случаях повышения уровня ЛПНП. При тяжелых и стойких нарушениях липидного обмена (ХС и ЛПНП) показано сочетание пробукола с другими гиполипидемическими препаратами (ловастатин, никотиновая кислота).

Применение. Разовая доза препарата — 0,5 г; препарат назначают 2 раза в день. Препарат лучше принимать во время еды, желательно с продуктами, содержащими растительное масло. Продолжительность курса лечения — 3 мес.

Противопоказания. Острый или недавно перенесенный инфаркт миокарда, желудочковые аритмии, беременность и лактация.

Побочные эффекты. Возможны метеоризм, диарея, тошнота; редко — головокружение, аллергические реакции в виде кожного зуда.

Липостабил (Lipostabil)

Форма выпуска: раствор для инъекций, содержащий в 1 мл эссенциальные фосфолипиды (0,05 г), пиридоксина гидрохлорид (0,0004 г), никотиновую кислоту (0,0002 г) и аденозин-5-монофосфат (0,0002 г); капсулы **Липостабил форте**, содержащие в 1 капсуле эссенциальные фосфолипиды (0,3 г), теофиллин (0,05 г).

Фармакологические свойства. Механизм действия липостабила связан с тем, что фосфатидилхолин увеличивает способность ЛПВП сорбировать на своей молекуле ХС, повышает скорость перехода свободного ХС в его эфиры благодаря активизации фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы. Эфиры ХС ЛПВП и ЛПНП транспортируются в печень, там метаболизируются и выводятся из организма в виде желчных кислот. Считают, что липостабил может мобилизовать ХС из стенок артерий. При приеме препарата снижается содержание ХС в ЛПВП и ЛПОНП и повышается в ЛПНП. Содержание общего ХС и ТГ плазмы крови под его влиянием снижается незначительно.

Показания к применению. Липостабил используют в составе комплексной терапии при избыточном уровне в крови ХС и/или ТГ, а также при атероскле-

розе, нарушениях коронарного, церебрального и периферического кровообращения, состоянии после инфаркта миокарда и церебрального инсульта.

Применение. Липостабил вводят внутривенно медленно без дополнительного растворения. В случаях, когда необходимо дополнительное растворение, используют только растворы Сахаров (глюкоза, леулеза и т.п.) или собственную кровь больного. В начале лечения назначают липостабил внутривенно по 10-20 мл ежедневно в течение 3-4 недель. Дополнительно перед едой 3 раза в день принимают по 2 капсулы препарата. При поддерживающей терапии назначают по 2 капсулы препарата 3 раза в день в течение 12 недель.

Побочные эффекты. Препарат обычно хорошо переносится.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Какой из перечисленных ниже гиполипидемических препаратов может вызвать обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки:

- а) холестирамин;
- б) никотиновая кислота;
- в) ловастатин;
- г) пробукол;
- д) липостабил?

2. Какой из перечисленных ниже гиполипидемических препаратов может вызвать повышение уровня глюкозы в сыворотке крови:

- а) холестирамин;
- б) никотиновая кислота;
- в) ловастатин;
- г) пробукол;
- д) липостабил?

3. Какая комбинация гиполипидемических препаратов является нерациональной:

- а) аципимокс + колестипол;
- б) симвастатин + ловастатин;
- в) холестирамин + симвастатин;
- г) ловастатин + липостабил;
- д) холестирамин + никотиновая кислота?

IV. АНТИАГРЕГАНТЫ

Процесс агрегации тромбоцитов является одним из звеньев каскада превращений, лежащих в основе свертывания крови. Проагрегантным действием обладает эндогенное вещество TxA_2 , которое образуется из арахидоновой кислоты в тромбоцитах. Главным пусковым моментом этого процесса является повреждение эндотелия сосудов. В эндотелии сосудов из арахидоновой кислоты образуется простаглицлин (ПГ I_2), который препятствует агрегации тромбоцитов. Именно система TxA_2 - ПГ I_2 регулирует процесс агрегации тромбоцитов. Сближению тромбоцитов с эндотелиальными клетками сосудов препятствует их поверхностный отрицательный заряд. Повреждение эндотелия сосудов способствует образованию в тромбоцитах TxA_2 , который приводит к повышению содержания Ca^{2+} в них за счет стимуляции мембранной фосфолипазы С. Ионы кальция уменьшают отрицательный заряд тромбоцитов, что приводит к сближению их с эндотелиальными клетками и повышению агрегации. TxA_2 также способствует сужению сосудов. Именно эти два момента (сужение сосудов и агрегация тромбоцитов) лежат в основе первичного гемостаза. В противовес этим процессам ПГ I_2 стимулирует мембранную аденилатциклазу в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, что приводит к увеличению концентрации цАМФ. Циклический аденозинмонофосфат активирует протеинкиназу А, что приводит к снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и обеспечивает уменьшение агрегации тромбоцитов. Простаглицлин также способствует вазодилатации. Обсуждение этих процессов важно не только для понимания механизмов, обеспечивающих динамическое равновесие свертывающей и противосвертывающей систем, но также для понимания механизмов Действия лекарственных веществ, влияющих на данные процессы.

Антиагреганты — лекарственные вещества, препятствующие агрегации тромбоцитов.

Антиагреганты применяются для профилактики тромбоэмболического синдрома. Уменьшение агрегации тромбоцитов может быть достигнуто различными путями: уменьшение образования TxA_2 ; увеличение концентрации цАМФ (за счет увеличения образования цАМФ и/или уменьшения перехода цАМФ в нециклическую форму — $5'\text{АМФ}$); возможны и другие пути.

1. Лекарственные средства, угнетающие ЦОГ

Действием ЦОГ регулируется превращение арахидоновой кислоты через стадию образования ЦЭП, TxA_2 (в тромбоцитах) и простаглицлина (в эндотелии сосудов). Таким образом, ингибирование ЦОГ будет способствовать замедлению синтеза ЦЭП. Одним из наиболее известных и часто применяемых ингибиторов ЦОГ является ацетилсалициловая кислота. Возникает резонный вопрос: замедление образования ЦЭП должно приводить к уменьшению образования ПГ I_2 , который, как известно, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Установлено, что синтез ПГ I_2 практически не нарушается, так как ЦОГ эндотелия сосудов менее чувствительна к ингибиторам ЦОГ, чем тромбоцитарная ЦОГ. Таким об-

разом, синтез TxA_2 нарушается в большей степени, что лучше проявляется при назначении небольших доз ингибиторов ЦОГ.

Ацетилсалициловая кислота (международное название - acetylsalicylic acid)

Фирменные названия: Anopyrin, Apo-Asa, ASS-ratiopharm, Aspilyte, Aspirin, Aspirin Direct, Aspirin UPSA, Acesal, Acenterin, Acetylin, Aspro 500, Acetylsalicylbene, Acetylsalicylic acid, Acetisal pH-8, Acylpyrin, Acylpyrin Effervescens, Bufferin, Colfarit, Micistin, Novandol, Novasen, Novosan, Plidol 300, Rhonal, Salorin, Sprit-Lime, Кислота ацетилсалициловая-Дарница.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г; 0,3 г; 0,325 и 0,5 г; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 0,5 г; таблетки растворимые по 0,35 г; таблетки "шипучие" по 0,3 и 0,5 г; сухое вещество для приготовления шипучего напитка в пакетике по 0,1 г.

Фармакологические свойства. Ацетилсалициловая кислота — один из примеров долголетия в медицине и фармации. Препарат синтезирован в конце XIX ст., а с 1899 года весь мир уже знал этот препарат под названием "аспирин". Вполне заслуженно его называют "лекарством века" и, вероятно, аспирин будет широко использоваться и в XXI веке. Препарат обладает урикозурическим действием, что позволяет использовать его для лечения подагры. Рассмотрим аспекты применения ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагрегантного средства. Как уже отмечено, антиагрегантные свойства препарата связаны с угнетением тромбоцитарной ЦОГ и уменьшением синтеза TxA_2 . Другие НПВП обычно в качестве антиагрегантов не используются, хотя в той или иной мере практически все они обладают антиагрегантными свойствами.

Препарат быстро всасывается в желудке и тонкой кишке, максимальная абсорбция наблюдается при pH 2,5-4,0. Биодоступность составляет около 100 %. Ацетилсалициловая кислота быстро гидролизуется до салициловой кислоты эстеразами крови и тканей. Через 30 мин после приема препарата в крови начинает определяться салициловая кислота, максимальная концентрация которой достигается через 1-2 ч. При приеме препарата в дозе 0,5 г период полувыведения салициловой кислоты составляет 2,5-3 ч, в то время как этот же показатель для интактных молекул ацетилсалициловой кислоты — 15-20 мин. Увеличение дозы препарата ведет к увеличению периода полувыведения салициловой кислоты. Связь с белками плазмы крови достигает 90-95 %. Препарат выводится почками в виде салициловой кислоты и ее конъюгатов. Почечный клиренс тем выше, чем в более "щелочную сторону" смещена реакция мочи: при pH 8,0 клиренс в 4 раза выше, чем при pH 7,0 и в 2 раза ниже при pH 5,5-6,5.

Показания к применению. Профилактика осложнений у больных с острым коронарным синдромом, после инсульта и при преходящих нарушениях мозгового кровообращения, предупреждение развития послеоперационных тромбозов при тромбозах вен, тромбозах сосудов сетчатки и при опасности других тромбоэмболических процессов.

Применение. Наиболее адекватными дозами препарата (как антиагреганта) являются 0,325 г в день или через день, однако в последнее время считают достаточным 0,1 и даже 0,05 г в день.

Противопоказания. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения, "аспиринная" бронхиальная астма. Не рекомендуется использовать препарат при гемофилии, геморрагическом диатезе, гипопротромбинемии, гипо- и авитаминозе К, выраженных нарушениях функции почек, в первом и последнем триместре беременности.

Побочные эффекты. Возможны тошнота, анорексия, боли в эпигастрии, диарея. Нередко развиваются эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ. Прием препарата также может сопровождаться аллергическими реакциями в виде кожной сыпи, отека Квинке, бронхоспазма; возможно развитие тромбоцитопении. При длительном применении наблюдаются головокружение, головная боль, обратимые нарушения зрения, шум в ушах, рвота, нарушение реологических свойств и свертывания крови.

Особые указания. Ацетилсалициловая кислота выделяется с грудным молоком, что повышает риск развития кровотечений у ребенка.

2. Лекарственные средства, угнетающие ФДЭ

Пентоксифиллин(международное название — *pentoxifylline*)

Фирменные названия: Agapurin, Agapurin retard, Agapurin 600 retard, RBfflex, Azupentant 400, Vasopen, Dartelin, Pentamon, Pentilin, Penohexal 600, Pentoxifilin, Pentoxifyllin, Pentoxifyllin-ratiopharm, Pentomer, Ralofekt, Trental, Trental 400, Flexital, Flexital for infusion, Пентоксифиллин-Дарница.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г; 0,2 и 0,4 г; таблетки покрытые оболочкой по 0,1 и 0,4 г; драже по 0,1 и 0,4 г; таблетки ретард по 0,4 и 0,6 г; 2 % раствор для инъекций/инфузий в ампулах.

Фармакологические свойства. Ингибирует ФДЭ, которая способствует переходу цАМФ в нециклическую форму — 5'АМФ. Как известно, уменьшение концентрации цАМФ способствует повышению внутриклеточного содержания Ca^{2+} . В результате угнетения ФДЭ концентрация цАМФ возрастает. Это приводит к активации протеинкиназы и, следовательно, к уменьшению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что обеспечивает антиагрегантное действие препарата. Пентоксифиллин также повышает гибкость эритроцитов, уменьшает их адгезию, уменьшает вязкость крови.

Показания к применению. Нарушения периферического кровообращения, ишемический инсульт, атеросклеротические нарушения кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, трофические нарушения тканей и органов, связанные с тромбозом артерий и вен, варикозным расширением вен, обморожениями, диабетическая ангиопатия и нарушения кровообращения глаза.

Применение. Внутрь препарат назначают, в зависимости от тяжести заболевания, в суточной дозе 0,3-1,6 г, разделенной на 3 приема; пролонгированные формы назначают 2 раза в сутки. Применение внутрь в дозе 0,8-1,2 г (в 2-3 приема) может сочетаться с парентеральным введением препарата.

Противопоказания. Острый инфаркт миокарда, массивные кровотечения. Относительными противопоказаниями являются тяжелое атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга и сердца, беременность, лактация. При тяжелых нарушениях сердечного ритма не рекомендуется использовать внутрисосудистое введение препарата.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, сердцебиение, тахикардия, гиперемия кожных покровов, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, кожные аллергические реакции, изменение массы тела, отеки, кровотечения. При внутриартериальном и внутривенном введении возможно снижение АД.

Тиклопидин (международное название - ticlopidine)

Фирменные названия: Tagren, Ticlid, Ticlopidine.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

Фармакологические свойства. Антиагрегантные свойства тиклопидина связаны с его анти-АДФ избирательным действием. Препарат ингибирует I и II стадии агрегации тромбоцитов, индуцированные АДФ. Это отличает тиклопидин от ацетилсалициловой кислоты, которая ингибирует агрегацию тромбоцитов в ответ на действие ТхА₂. Препарат не влияет на тромбоцитарную ЦОГ и Тх-синтетазу. Тиклопидин повышает деформируемость эритроцитов и, возможно, улучшает клеточный резерв глюкозы, улучшая таким образом реологические свойства крови.

Показания к применению. Профилактика тромбозов при ишемических нарушениях, вызванных атеросклеротическим процессом в сосудах головного мозга и нижних конечностей, реабилитационный период инфаркта миокарда и субарахноидального кровоизлияния, после гемотрансфузии; профилактика тромбообразования после шунтирования сосудов и при использовании искусственного кровообращения; профилактика ранней ретинопатии при сахарном диабете.

Применение. Обычно суточная доза тиклопидина составляет 0,25-0,5 г (по 1-2 таблетке 1-2 раза в день), препарат принимают во время или после еды. При необходимости доза может быть увеличена до 1,0 г в сутки; терапия такой дозой препарата проводится коротким курсом под контролем времени кровотечения.

Противопоказания. Геморрагические диатезы, заболевания, сопряженные с кровотечениями (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), геморрагические инсульты, период лечения высокими дозами гепарина, период беременности и лактации.

Побочные эффекты. Возможны боли в животе, диарея; редко наблюдаются повышение уровня трансаминаз, холестатическая желтуха, аллергические реакции в виде кожной сыпи, геморрагические явления, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, нейтропения.

Тема №5.

Клиническая фармация в гастроэнтерологии

I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

Разнообразие лекарственных средств, применяемых при фармакотерапии гастродуоденальных язв, отражает эволюцию представлений об этиологии и патогенезе этой патологии. Язвенная болезнь — клинико-анатомическое понятие; характеризуется общей морфологической особенностью — потерей участка слизистой оболочки и образованием язвенного дефекта в гастродуоденальной зоне. В настоящее время из заболевания "язвенная болезнь" (по Международной классификации X пересмотра — пептическая язва желудка, пептическая язва 12-перстной кишки) выделена группа острых симптоматических язв, возникающих при воздействии стрессовых, медикаментозных, эндокринных и других факторов. Надо думать, что язвенная болезнь — заболевание, обусловленное генетической детерминированностью, сопряженной со сложным переплетением медико-биологических и социально-гигиенических факторов. Несмотря на эволюцию взглядов на патогенетические аспекты язвообразования остается актуальным утверждение "нет язвы без кислоты". В настоящее время большое значение в развитии этой патологии отводят органоспецифическому *Helicobacter pylori*, что породило новое утверждение: "нет язвы без микроба". Тем не менее, к сожалению, следует признать, что ни одна теория язвообразования не выдержала испытания временем, и до сегодняшнего дня нет единой концепции этого процесса.

1. Антацидные лекарственные средства

Антациды способствуют снижению кислотности желудочного содержимого путем химической нейтрализации соляной кислоты желудочного сока. Лекарственные средства этой группы используются в практической медицине уже более века, хотя способность щелочных земель уменьшать боль в эпигастрии, отрыжку и изжогу была известна еще древнему человеку. Многие сотни лет тому назад люди использовали для этой цели известь из раковин, кораллы и некоторые минералы. Объявленный ранее "конец эры антацидов" не состоялся. Напротив, последнее время характеризуется повышением интереса к этой группе ЛС. Клинические наблюдения показали, что разумный прием антацидов способствует как предупреждению язвообразования и язвенных кровотечений, так и ускорению "закрытия" пептических язв. Все это побуждает фармацевтические фирмы к созданию новых антацидных средств и новых лекарственных форм для них. Последние десятилетия характеризуются появлением на фармацевтическом рынке новых эффективных препаратов этой группы. В то же время соответствовать требованиям идеального антацидного средства трудно. Такой

препарат должен действовать быстро (т.е. быстро вступать в химическое взаимодействие с кислотой), нейтрализовать достаточное количество кислоты, действовать продолжительно, не иметь побочных эффектов (в частности, не изменять системного кислотно-щелочного состояния). Значительными моментами являются приятный (или нейтральный) вкус, а также умеренная цена.

Важным моментом применения антацидных средств является их быстро проявляющееся обезболивающее действие. Болевой синдром при гастродуоденальных язвах в значительной степени связан с воздействием HCl на пораженную зону. Грамотная антацидная терапия способствует, как правило, полному устранению болевого синдрома в течение нескольких дней. Нейтрализация HCl и осреднение (уменьшение кислотности) желудочного содержимого уменьшает спазм (моторную реакцию) органа в ответ на действие кислоты, а также понижает внутрижелудочное давление (имеет значение для обезболивающего эффекта антацидов). Нейтрализация желудочного содержимого способствует устранению спазма привратника и пилорического отдела желудка, повышает двигательную активность. В то же время содержащийся в антацидных препаратах алюминий оказывает противоположное действие, что может компенсироваться наличием магния. Использование антацидов ускоряет процесс заживления язв (особенно дуоденальных), так как нейтрализует пусковые механизмы язвообразования. Снижение пептической активности антацидами кислого желудочного содержимого заключается не только в нейтрализации HCl, но и в абсорбции, и подавлении активности пепсина (активность пепсина угнетается за счет изменения pH в щелочную сторону). Важным свойством антацидов является их способность адсорбировать желчные кислоты и лизолецитин (образуется в желудке из лецитина). Лецитин и желчные кислоты могут попадать в желудок в результате дуоденального рефлюкса и повреждать его слизистую оболочку.

Для антацидов также характерно протективное действие, заключающееся в обволакивающем эффекте (свойственно только некоторым препаратам) и способности стимулировать синтез простагландинов, в частности ПГ E₂, стимулирующего секрецию слизи.

Антацидные средства подразделяются на препараты системного и местного действия (всасывающиеся и невсасывающиеся антациды). К первым относятся гидрокарбонат натрия (двууглекислая сода), цитрат натрия и окись магния. Для них характерно увеличение щелочного резерва плазмы, что может привести к развитию системного алкалоза. К местнодействующим (несистемным) антацидам относится большое число препаратов, как монокомпонентных, так и комбинированных. Они не изменяют системного кислотно-основного состояния. Их кислотонейтрализующее действие обусловлено входящими в состав основными солями щелочных металлов. Различия между индивидуальными антацидами заключаются в скорости взаимодействия с ионами H⁺, что зависит от растворимости и скорости диссоциации используемых солей. Предлагаемые фармацевтической индустрией антацидные средства преимущественно содержат соединения алюминия. Роль в организме алюминия в целом не до конца изучена. Известно, что избыток алюминия в организме способствует развитию энцефалопатии, приводит к остеомаляции и гипохромной анемии. Веро-

ятно, что наиболее приемлемыми являются антациды, созданные на основе соединений, катионы которых наиболее изучены. Таковыми являются соли кальция и магния, в частности их карбонаты. Физиологические функции кальция и магния достаточно известны.

Предпочтительно, чтобы уменьшение кислотности (осреднение) содержимого желудка осуществлялось в диапазоне рН 4-5. Понижение рН до 3,5-4 приводит к практически полному связыванию ионов водорода, прекращению их диффузии в слизистую оболочку и устранению их повреждающего действия. Применение современных антацидов в диапазоне рекомендуемых доз не приводит к значительному изменению рН в щелочную сторону. Лишь использование их в существенно больших дозах может приводить к резкому ощелачиванию желудочного содержимого. При рН 5 и выше происходит необратимая денатурация пепсина и полное подавление способности желудочного сока к перевариванию. Дальнейший подъем рН выше 6 провоцирует вторичную секрецию соляной кислоты. В то же время подобная стимуляция выработки соляной кислоты, спровоцированная чрезмерным употреблением антацидов, как правило, не превосходит стимуляцию, обусловленную приемом пищи. Таким образом, думать, что спровоцированная антацидами "реактивная" выработка соляной кислоты клинически значима, нет оснований. В некоторых исследованиях, когда назначались даже большие дозы антацида Ренни, содержащего карбонаты кальция и магния, не удавалось обнаружить "реактивную" выработку НС1.

В составе комплексной терапии антациды используют для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Эти препараты обладают симптоматическими эффектами в острой фазе заболевания (устраняют боль, изжогу), способствуют заживлению язвенного дефекта. Противорецидивное действие антацидов до сегодняшнего дня остается предметом исследований. Антацидные средства используются для профилактики острых кровотечений верхних отделов ЖКТ у больных в критических состояниях (сепсис, перитонит, желтуха, острая почечная недостаточность, ожоги, обширные операции), которые сопровождаются высокой летальностью. В этих случаях рекомендуется ежечасное введение антацидов в течение 2-3 дней, что обеспечит защиту слизистой с нарушенными барьерными свойствами от агрессивного действия кислого желудочного содержимого.

Антациды также используют в качестве симптоматических средств при гиперацидном гастрите, диафрагмальной грыже, рефлюксном эзофагите. Антациды можно использовать в качестве симптоматического средства для устранения изжоги после чрезмерного употребления алкоголя, никотина, кофе, сладостей и погрешностей в диете.

1.1. Антациды системного действия

Эндрюс Ливер Солт (Andrews Liver Salts) — порошок для приготовления раствора для приема внутрь: по 227,0 г и 113,0 г в банках и по 5,0 г в пакетиках. В банке или в пакетике содержится 22,6 % натрия гидрокарбоната, 17,4 %, магния сульфата, 19,5 % лимонной кислоты, 40,5 % сахарозы.

Действие препарата обусловлено присутствием в нем бикарбоната натрия. В сочетании с лимонной кислотой бикарбонат натрия образует буферный раствор, рН которого выше, чем рН желудочного содержимого, в результате этого происходит осреднение последнего. Сульфат магния оказывает послабляющее действие.

Назначают по 1 чайной ложке или 1 пакетик на стакан воды; при необходимости препарат применяют 4 раза в день. В возрасте до 12 лет препарат назначают в дозе, равной половине дозы для взрослых.

1.2. Антациды несистемного (местного) действия

Алмагель (Almagel) — суспензия для приема внутрь (в 5 мл суспензии содержится 0,3 г алюминия гидроокиси, 0,1 г магния гидроокиси и 0,8 г сорбитола). Входящий в состав препарата сорбитол (совместно с магния гидроокисью) способствует развитию послабляющего эффекта. Назначают обычно по 1-2 дозированные ложки, детям до 10 лет — 1/3 дозы взрослого, 10-15 лет — 1/2 дозы взрослого.

Алмагель-А (Almagel-A) — суспензия для приема внутрь, которая дополнительно к аналогичному составу препарата Алмагель содержит местный анестетик анестезин (0,1 г в 5 мл суспензии).

Алмафил 400 (Almaphil 400); **Алюмаг** (Alumag) — таблетки, содержащие по 0,2 г альгелдрата и магния гидроокиси.

Алюмаг-Тева (Alumag Teva) — суспензия для приема внутрь (в 1 мл суспензии содержится 0,26 г альгелдрата и 0,13 г магния гидроокиси).

АМГ (АМН) — суспензия для приема внутрь (в 10 мл суспензии содержится 4,84 г альгелдрата и 2,58 г магния гидроокиси); суспензия форте (в 10 мл — 6,88 г альгелдрата, 1,94 г магния гидроокиси).

Анацид (Anacid) — суспензия для приема внутрь (в 5 мл суспензии содержится 0,19 г альгелдрата и 0,1 г магния гидроокиси). Выпускается также аналогичная суспензия для приема внутрь с добавлением местноанестезирующего вещества оксетакаина (в 5 мл суспензии содержится 0,01 г оксетакаина).

Жидкий антацид (Liquid Antacid) — суспензия для приема внутрь со вкусом мяты (в 5 мл суспензии содержится 0,225 г альгелдрата и 0,2 г магния гидроокиси).

Коалгель (Coalgel) — суспензия для приема внутрь (в 10 мл содержится 1,25 г альгелдрата и 0,54 г магния гидроокиси).

Маалокс (Maalox) — таблетки, содержащие 0,4 г альгелдрата и 0,4 г магния гидроокиси; суспензия для приема внутрь (во флаконах по 250 мл), содержащая в 100 мл 3,49 г альгелдрата и 3,49 г магния гидроокиси; суспензия для приема внутрь (в пакетиках по 15 мл), содержание 1 пакетика: 0,5235 г альгелдрата и 0,5985 г гидроокиси магния.

Кислотонейтрализующая активность 1 таблетки маалокса составляет 18,5 мэкв соляной кислоты. Таблетки необходимо разжевывать или держать во рту до полного рассасывания, принимают по 1-2 таблетки. Кислотонейтрализующая активность 15 мл (1 пакетик) суспензии составляет 40,5 мэкв; перед упот-

реблением суспензию необходимо гомогенизировать, тщательно встряхивая флакон или разминая пакетик. Маалокс принимают через 1-1,5 ч после приема пищи. Препарат принимают за 2 ч до или через 2 ч после приема тетрациклинов, индометацина, ацетилсалициловой кислоты, H₂-гистаминовых блокаторов, β-адреноблокаторов, так как при совместном применении уменьшается всасывание последних в ЖКТ.

Маалокс 70 (Maalox 70) — суспензия для приема внутрь во флаконах по 250 мл и пакетиках по 10 мл; один пакетик содержит альгельдрата 0,9 г и магния гидроокиси 0,6 г.

1.3. Препараты, содержащие альгельдрат и магния карбонат

Маалокс HRF (Maalox HRF) — таблетки, содержащие 0,18 г альгельдрата и 0,16 г магния карбоната; суспензия для приема внутрь (1 чайная ложка содержит 0,14 г альгельдрата и 0,175 г магния карбоната). Назначают по 2-4 таблетки (или по 2-4 чайные ложки суспензии). Таблетки следует разжевывать и запивать водой. Максимальная суточная доза — 16 таблеток (или 16 ложек суспензии). Не рекомендуется принимать препарат в максимальной дозе более 2 недель.

Тисацид (Tisacid) — таблетки по 0,5 г, содержащие альгельдрат-магния карбонат. Препарат оказывает антацидное действие через 30 мин после приема внутрь; продолжительность эффекта после однократного приема — 4-5 ч. Назначают по 1-2 таблетки через 1 ч после еды и перед сном. В случае необходимости можно принять еще 1-2 таблетки между приемами пищи. Таблетки можно не разжевывать.

Кальция карбонат (Calcium carbonate) является одним из самых активных антацидов, оказывает быстрое нейтрализующее соляную кислоту действие. В качестве антацида в чистом виде не используется; в сочетании с карбонатом магния представляет собой весьма эффективный и достаточно безопасный препарат "Ренни". Длительное время считали, что продолжительный прием больших доз препаратов, содержащих кальций карбонат, в сочетании с употреблением большого количества молока может привести к развитию "молочно-щелочного синдрома". Этот синдром характеризуется гиперкальциемией и алкалозом, а в более тяжелых случаях образованием кальциевых камней в почках, отложением кальция в различных органах. Надо отметить, что развитие "молочно-щелочного синдрома" может наблюдаться при применении карбоната кальция в дозах 20,0-40,0 г, что находится за пределами рекомендуемой суточной дозы. Препараты, содержащие карбонат кальция не рекомендуется принимать при гиперкальциемии. Возможное усугубление состояния гиперкальциемии при приеме карбоната кальция может способствовать подавлению синтеза паратиреоидного гормона, что сопровождается уменьшением выведения фосфора из организма и развитием гиперфосфатемии. Последняя приводит к снижению фильтрационной функции почек и уменьшению выведения кальция и фосфора. Применение кальция карбоната может также способствовать развитию запоров, что в сочетании с карбонатом магния нивелируется. Важно под-

черкнуть, что грамотное использование современных препаратов, содержащих в качестве основного антацида кальция карбонат (например, Ренни), количество которого строго сбалансировано, не приводит к развитию описанного синдрома.

Ренни (Rennie) — таблетки, содержащие 0,68 г кальция карбоната и 0,08 г магния карбоната. Кислотосвязывающая способность 1 таблетки препарата составляет 16 мэкв. Взаимодействие кальция карбоната с HCl начинается практически мгновенно. Устранение болей в эпигастрии и изжоги наблюдается в первые 2-3 мин после приема препарата. Через 5 мин после приема разовой дозы рН возрастает на 80 %, что соответствует снижению кислотности на 85 %. Уровень рН 4,25 достигается через 8 мин. Продолжительность эффекта, как правило, более 1 ч. Представление о том, что образующийся при реакции нейтрализации с участием карбоната кальция и соляной кислоты диоксид углерода (CO₂), может способствовать стимуляции выработки соляной кислоты и метеоризму, скорее беспочвенное. При употреблении одной таблетки препарата (при значении рН 2,5) выделяется 130 мл CO₂. Такое количество углекислого газа не имеет практического значения (например, 1 стакан газированной воды содержит 300-460 мл CO₂).

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1-2 таблетки, которые необходимо принимать между приемами пищи и на ночь. Таблетки, имеющие ментоловый вкус, держат во рту до полного рассасывания. Присутствие магния карбоната обычно исключает развитие запоров. Препарат противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гиперкальциемии, гипофосфатемии. Не рекомендуется назначать препарат детям до 12 лет. До настоящего времени нет ни одного указания на неблагоприятное воздействие препарата на беременных и кормящих женщин. Ренни хорошо переносится больными. Препарат уменьшает всасывание тетрациклина, дигоксина, пероральных препаратов железа. В связи с этим интервал между приемом этих препаратов и Ренни должен быть не менее 2 ч.

2. Блокаторы М-холинорецепторов

Клиническое применение М-холиноблокаторов (М-холинолитиков) обусловлено устранением влияния блуждающего нерва этими веществами на секреторную и моторную функцию ЖКТ и, в частности, гастродуоденальной зоны. Секреторная роль *n.vagus* заключается в том, что его раздражение (вызванное возбуждением центров секреторных рефлексов, расположенных в промежуточном мозге, лимбической системе и гипоталамусе), сопровождается выделением из окончаний нерва медиатора АХ. Высвобождаемый нервными окончаниями *n.vagus* АХ, непосредственно возбуждает главные, обкладочные и G-клетки желудка. Это в свою очередь приводит к увеличению секреции желудочного сока, важнейшими компонентами которого являются пепсиноген (вырабатывается главными клетками), соляная кислота (секретируется обкладочными клетками) и гастрин (выделяется G-клетками). Пепсиноген и соляная кислота секретируются в области дна и тела желудка, а гастрин — в антральном отделе. Передача импульса с постганглионарного нейрона на секреторную клетку (главную, об-

кладочную или G-клетку) осуществляется посредством АХ. Этот медиатор, взаимодействуя с М-холинорецепторами этих клеток, способствует их возбуждению и усилению секреторной деятельности. М-холиноблокаторы, взаимодействуя с М-холинорецепторами названных клеток, блокируют их и устраняют возбуждающее действие АХ на них (парасимпатолитическое действие). В результате снижается секреторная активность клеток желудка, продуцирующих важнейшие компоненты желудочного сока. Уменьшение продукции HCl, обусловленное снижением активности обкладочных клеток и уменьшением образования гастрина (является самым сильным возбудителем секреции соляной кислоты), вызванное использованием М-холинолитиков, способствует снижению агрессивности желудочного содержимого. М-холинолитики способствуют уменьшению секреции HCl, обусловленное выделением гистамина, так как продукция и высвобождение гистамина (тучными клетками и гистаминоцитами в желудке) стимулируется парасимпатической нервной системой. Таким образом, М-холиноблокаторы устраняют вагусные холинергические влияния как на базальную, так и на стимулированную секрецию. Снижается также секреция мукоцитов и продукция бикарбоната.

Блуждающий нерв, как отмечено выше, также играет важную роль в регуляции моторики желудка. Повышение тонуса гладкомышечных клеток ЖКТ, в частности желудка и 12-перстной кишки, является результатом возбуждения М-холинорецепторов этих клеток, высвобождающихся нервных окончаний n.vagus и АХ. Блокада влияния АХ на мышечные клетки гастродуоденальной зоны способствует не только устранению спазма (вызванного раздражением язвенного дефекта соляной кислотой), но также угнетению перистальтики и нарушению опорожнения; также расслабляются сфинктеры.

В настоящее время синтезированы избирательные блокаторы М₁-холинорецепторов ЖКТ, которые имеют значительно меньшее количество побочных экстрагастральных эффектов, либо выраженность их менее значима, чем при использовании атропина. Одним из первых представителей селективных М₁-холинолитиков является пирензепин.

Пирензепин (международное название — pirenzepine)

Фирменные названия: Gastril, Gastrozem, Gastropin, Piren, Gastrozepin, Pirehexal, Pirenzepin, Pirenzepin-ratiopharm.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г и 0,05 г; 0,5 % раствор для инъекций в ампулах; лиофилизированное сухое вещество для инъекций в ампулах по 0,01 г.

Фармакологические свойства. Пирензепин относится к специфическим блокаторам М₁-холинорецепторов. При этом препарат избирательно угнетает секрецию желез желудка, не оказывая существенного влияния на М-холинорецепторы слюнных желез, сердца, гладких мышц глаза и других органов. Препарат угнетает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и пепсиногена.

Показания к применению. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, гиперацидный гастрит, эрозивный гастрит, рефлюкс-эзофагит, симптоматические язвы ЖКТ, синдром Золлингера-Эллисона.

Применение. Обычно назначают в первые 2-3 дня по 0,05 г 3 раза в сутки за 30 мин до приема пищи. В дальнейшем по 0,025-0,05 г 2 раза в сутки (утром и вечером) за 30 мин до еды. Курс лечения должен быть непрерывным и составлять не менее 4-6 недель. При выраженном болевом синдроме, кровотечениях из язвенного дефекта назначают внутривенно или внутримышечно по 0,005 г (1 мл 0,5 % раствора) каждые 12 ч в течение 2-3 дней, затем переходят на пероральный прием препарата. При синдроме Золлингера-Эллисона назначают по 0,01 г 3 раза в день. Внутривенное ведение препарата должно осуществляться медленно (более 3 мин) или капельно в растворе хлорида натрия или 5 % глюкозы. Возможно сочетанное применение препарата парентерально и внутрь.

Противопоказания. Первый триместр беременности.

Побочные эффекты. Передозировка пирензепина характеризуется сухостью во рту, нарушением зрения, артериальной гипотензией, тахикардией, возбуждением, расстройством координации движений и речи, дезориентацией в пространстве и времени, мидриазом, задержкой мочи. Лечение передозировки осуществляют в стационаре с применением антихолинэстеразных средств.

3. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Как уже отмечалось, возбуждение блуждающего нерва способствует увеличению высвобождения в желудке гистамина, который приводит к увеличению секреции HCl. Механизм этого эффекта состоит в следующем. Повышение тонуса блуждающего нерва приводит к усилению активности гистидиндекарбоксилазы, которая запускает процесс образования гистамина из аминокислоты гистидина. В ЖКТ наибольшее количество гистамина находится в слизистой оболочке желудка, а именно в тучных клетках и гистаминоцитах. Количество гистамина прогрессивно уменьшается по мере приближения к толстому кишечнику. Уже давно известен факт, что гистамин играет ключевую роль в выработке соляной кислоты обкладочными клетками желудка. Гистамин, выделившийся из соответствующих клеток, непосредственно воздействует на обкладочные клетки (по типу паракринного фактора) через H₂-гистаминовые рецепторы. Гистамин необходим для секреторной активности обкладочных клеток. Следует помнить, что гистамин может синтезироваться также микрофлорой ЖКТ из гистидина, содержащегося в продуктах питания (особенно много гистидина содержится в раках, крабах, рыбе). В связи с этим часто отмечают аллергические реакции при употреблении этих продуктов. Желудочные секреторные реакции экзогенного гистамина также реализуются через H₂-гистаминовые рецепторы. Однако основное количество гистамина, абсорбируемого из ЖКТ, разрушается при прохождении через печень.

Механизм стимуляции выработки соляной кислоты гистамином может быть устранен блокадой H₂-гистаминовых рецепторов специфическими блока-

торами этих рецепторов. Эти средства лишены антагонистических свойств в отношении H_2 -гистаминовых рецепторов. Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов подавляют продукцию соляной кислоты — как базальную, так и стимулированную пищей, гистамином, гастрином и ацетилхолином. В последнее десятилетие появились сообщения, что под влиянием H_2 -гистаминовых блокаторов изменяются и защитные свойства гастродуоденальной слизистой. Так, курсовое применение ранитидина и фамотидина приводит к повышению образования ПГ E_2 в слизистой желудка и 12-перстной кишки, который, как уже отмечалось, обладает цитопротективным действием. История клинического применения этих лекарственных средств насчитывает уже два десятилетия. В целом для курсового применения H_2 -гистаминовых блокаторов характерно следующее: уменьшение болей в первые дни приема препарата и исчезновение их через 10-11 дней. В течение недели устраняются диспептические явления (изжога, отрыжка, тошнота, рвота), что характеризуется снижением потребности в антацидных средствах. Уже через 4 недели заживление дуоденальных язв (при эндоскопическом контроле) составляет 60-80 %, а через 6-8 недель достигает 90-100 %. При язвах желудка динамика заживления менее интенсивна. Многочисленные исследования не демонстрируют существенного отличия клинической эффективности различных препаратов. Основные различия сводятся к разным величинам эффективных суточных и курсовых дозировок и схем назначения.

Ранитидин (международное название — ranitidine)

Фирменные названия: Apo-Ranitidine, Acidex, Aciloc, Gertocalm, Histsc, Duoran, Zantac, Zoran, Mentak, Raniberl, Novo-Ranitidine, Ranisan, Ranitab, Ranital, Ranitard, Ranitin, Ranitidine, Ulcodin, Iazitin.

Форма выпуска: таблетки по 0,15 и 0,3 г, 1 % и 2,5 % раствор для инъекций в ампулах.

Фармакологические свойства. Относится к представителям II поколения блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов. Продолжительность действия препарата при однократном приеме около 12 ч. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 ч и не зависит от приема пищи. Системная биодоступность составляет 50 %. Связывание с белками плазмы — 15 %. Препарат подвергается биотрансформации при "первом прохождении" через печень. Период полувыведения ранитидина составляет около 2 ч. Препарат выводится с мочой в неизменном виде. Ранитидин не ингибирует микросомальные ферменты, поэтому не влияет на действие пероральных антикоагулянтов, теофиллина, бензодиазепинов и других препаратов, метаболизирующихся под действием этих ферментов.

Показания к применению. Лечение и профилактика пептической язвы желудка и 12-перстной кишки, НПВП-индуцированная гастропатия, изжога (обусловленная гиперхлоргидрией), симптоматические и стрессовые язвы, синдром Золлингера-Эллисона, профилактика рецидивов желудочных кровотечений в послеоперационный период.

Применение. При лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения взрослым назначают по 0,15 г 2 раза в сутки (утром и вечером) или по 0,3 г перед сном. Продолжительность лечения 4-8 недель. Для профилактики обострений язвенной болезни назначают по 0,15 г перед сном (каждые 4 мес. в течение года при постоянном эндоскопическом контроле). При синдроме Золлингера-Эллисона — по 0,15 г 3 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают до 0,6-0,9 г в сутки. Больным с почечной недостаточностью (при уровне креатинина более 3,2 мг/100 мл) назначают по 0,075 г 2 раза в сутки. Для профилактики кровотечений и стрессовых изъязвлений ЖКТ ранитидин вводят внутривенно или внутримышечно по 0,05-0,1 г каждые 6-8 ч. Детям в возрасте 8-18 лет назначают по 0,15 г 2 раза в сутки.

Противопоказания. Детский возраст (до 8 лет).

Ограничения к применению. При беременности и лактации ранитидин назначают только по жизненным показаниям.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться сухость во рту, тошнота, запор, диарея, головокружение, головная боль, повышенная утомляемость. Возможны брадикардия и АВ-блокада, аллергические реакции (крапивница).

Фамотидин (международное название — famotidine)

Фирменные названия: Antodin, Apo-Famotidine, Blocacid, Gasterogen, Quamatel, Lecedil, Novo-Famotidine, Pepcidine, Topcid, Ulfamid, Ulceran, Famogard, Famonit, Famosan, Famotidin, Famocid, Фамотидин-КМП.

Форма выпуска: таблетки по 0,02 и 0,04 г; лиофилизированное сухое вещество для инъекций по 0,02 г во флаконах.

Фармакологические свойства. Представитель III поколения блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов. Продолжительность действия препарата зависит от дозы и составляет 12-24 ч. Фамотидин хорошо абсорбируется из ЖКТ. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч. Связывание с белками плазмы крови — 20 %. Биодоступность — 40-45 %; период полувыведения — 2,5-3,5 ч (при клиренсе креатинина ниже 10 мл/мин может достигать 20 ч). Препарат проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. 30-35 % препарата при оральном применении и 65-70 % при внутривенном введении выводятся через почки в неизменном виде. Фамотидин не действует на функцию цитохрома P₄₅₀ в печени, поэтому не изменяет действие препаратов, метаболизирующихся при помощи этого фермента (антагонисты кальция, бензодиазепины, пероральные антикоагулянты и др.).

Показания к применению. Пептическая язва желудка и 12-перстной кишки, симптоматические язвы слизистой оболочки пищеварительного тракта, рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера-Эллисона.

Применение. При лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения назначают по 0,04 г 1 раз в день (перед сном) или по 0,02 г 2 раза в день (утром и вечером). Курс лечения — обычно 4-8 недель. Для профилактики рецидивов применяют по 0,02 г 1 раз в день (перед сном). При синдроме Золлингера-Эллисона обычно доза составляет 0,02 г каждые 6 ч. В

инъекционной форме препарат используют лишь в тяжелых случаях, когда невозможно использовать таблетки; вводят по 0,02 г 2 раза в сутки (разводят в 5-10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида). Введение осуществляют медленно, в течение 2 мин. Для проведения инфузии препарат разводят в 100 мл 5 % глюкозы, инфузию осуществляют в течение 15-30 мин. При внутривенном введении разовая доза фамотидина не должна превышать 0,02 г. При почечной недостаточности препарат следует применять в уменьшенных дозах, либо увеличивать интервал между введениями. Так, при клиренсе креатинина 60-30 мл/мин дозу уменьшают на 50 %; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин — на 75 %.

Противопоказания. Беременность и лактация, возраст до 14 лет, повышенная чувствительность к препарату, нарушение функции печени.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, шум в ушах, тошнота, диарея, запор, сухость во рту, отсутствие аппетита, кожная сыпь, зуд. Редко — повышение активности печеночных трансаминаз в крови, холестатическая желтуха, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, аритмии, бронхоспазм, гнездное облысение.

4. Ингибиторы H^+ - K^+ -АТФ-азы (ингибиторы протонной помпы)

Протонная помпа — протеин, расположенный в цитоплазматических пузырьках или тубулах париетальной клетки и микроворсинках секреторных канальцев. Катализирует работу протонной помпы фермент H^+ - K^+ -АТФ-аза, осуществляющий конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты. Стимулированная секреторная мембрана париетальной клетки содержит как H^+ - K^+ -АТФ-азу, так и транспортный путь для Cl^- , позволяющий H^+ и Cl^- покидать клетку, а K^+ — реабсорбироваться. Ингибирование фермента H^+ - K^+ -АТФ-азы в области апикальной мембраны париетальных клеток слизистой желудка приводит к блокированию конечной стадии образования соляной кислоты. В результате этого снижается уровень базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя (гастрин, гистамин или ацетилхолин).

Препараты этой группы в настоящее время рассматриваются как наиболее эффективные противоязвенные средства. Индекс заживления язв при их приеме через 2 недели примерно на 15-20 %, а через 4 недели — на 10-15 % выше, чем после приема ранитидина.

ИПП:

Омепразол - по 20 мг 2 р/д;

Лансопразол – по 30 мг 2 р/д;

Пантопразол (Контролок) – по 40 мг 2 р/д;

ИПП нового поколения:

Рабепразол (париет) - по 20 мг 2 р/д;

Эзомепразол (нексиум) – по 20 мг 2 р/д.

Эти дозы поддерживают уровень рН выше 3 в течение 18 часов.

Омепразол — первый ингибитор H^+ - K^+ -АТФ-азы, вошедший в клиническую практику.

Омепразол (**международное название — omeprazole**)

Фирменные названия: Zerocid, Losec, Omez, Omezol, Omzol, Omepral, Omizac, Ortanol, Ocid, Promezole, Омепразол-КМП.

Форма выпуска: капсулы по 0,01 и 0,02 г.

Фармакологические свойства. Омепразол представляет собой липофильное слабое основание, плохо растворимое в воде. Препарат кислотонеустойчив, поэтому желатиновые капсулы содержат кишечнорастворимые гранулы.

Показания к применению. Пептическая язва желудка и 12-перстной кишки, пептическая язва анастомоза, острые стрессовые язвы желудка, гиперацидный гастрит, желудочно-пищеводный рефлюкс, язвенные кровотечения из верхних отделов ЖКТ, а также риск развития кровотечений из верхнего отдела ЖКТ у больных группы риска.

Применение. При обострении язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки и рефлюксэзофагите назначают по 0,02 г 1 раз в сутки (перед завтраком). Рубцевание язвы желудка, как правило, отмечается через 4 недели, а язвы 12-перстной кишки — на 3-й неделе лечения. В случае отсутствия рубцевания при эндоскопическом контроле лечение продлевают еще на 2 недели при язве 12-перстной кишки и на 4 недели при язве желудка. При резистентности к лечению другими противоязвенными препаратами рекомендуется назначать омепразол при язве 12-перстной кишки — 4 недели, а при язве желудка и рефлюксэзофагите — 8 недель. При синдроме Золлингера-Эллисона назначают в начальной дозе 0,06 г; при необходимости дозу увеличивают до 0,08 г (в этом случае ее назначают в 2 приема). Продолжительность лечения 2-8 недель. Не требуется специальный подбор дозы пожилым больным и лицам с нарушением функции печени и почек.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к омепразолу, период беременности и лактации, детский возраст.

Побочные эффекты. Препарат хорошо переносится больными. Иногда могут возникать тошнота, головная боль, понос, запор, метеоризм, общая слабость, кожная сыпь.

5. Синтетические аналоги простагландинов

Препараты этой группы обладают двумя механизмами действия. В низких дозах оказывают цитопротективный эффект (стимулируют выработку бикарбонатов и слизи в желудке, увеличивают толщину защитного слизистого геля, улучшают микроциркуляцию в желудке и 12-перстной кишке), а в высоких — ингибируют секрецию хлористоводородной кислоты

Мизопростол (**международное название — misoprostol**)

Фирменное название: Cytotec.

Форма выпуска таблетки по 0,0002 г Фармакологические свойства. Синтетический аналог простагландина E₁. Как известно, ПГ E и A обладают антисекреторным действием, которое проявляется в ингибировании базальной и стимулированной секреции соляной кислоты. Также простагландины способствуют усилению кровотока в слизистой гастродуоденальной зоны, увеличивают

образование защитной слизи и секрецию бикарбонатных ионов (цитопротективное действие).

Показания к применению. Эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки, предотвращение их образования, например, при длительном приеме НПВП

Применение. При эрозиях и язвах гастродуоденальной зоны назначают по 0,0002 г 3-4 раза в сутки во время еды и на ночь; продолжительность курса лечения 4-8 недель. Для профилактики ulcerогенного действия НПВП назначают по 0,0002 г 2-4 раза в сутки

Противопоказания. Выраженные нарушения функции печени, воспалительные заболевания кишечника, беременность, лактация.

Побочные эффекты. Прием препарата может сопровождаться болями в животе, метеоризмом, тошнотой, диареей, аллергическими реакциями (кожная сыпь, отек Квинке).

6. Лекарственные средства, оказывающие противомикробное действие в отношении *Helicobacter pylori*

Начиная с 1982 года, когда было доказано участие *H. pylori* в патогенетических механизмах развития гастродуоденальных язв, ведутся поиски средств, оказывающих антибактериальное действие в отношении этих микроорганизмов. Следует отметить, что специфических антибиотиков, активных к *H. pylori*, до сих пор не существует. В то же время, отмечена противобактериальная активность в отношении этих микроорганизмов ряда лекарственных препаратов, используемых в комплексном лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. К ним относятся производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол), амоксициллин (антибиотик широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов), препараты висмута (висмута субцитрат, висмута субцитрат коллоидный и висмута субсалицилат), а также некоторые другие. В частности, исследуется антибактериальная активность омепразола. Вероятно, для успешного удаления *H. pylori* нужны значительно большие дозы омепразола, чем используемые для монотерапии обострения язвы. Наименьшей антибактериальной активностью из названных лекарственных средств обладают препараты висмута; монотерапия с их использованием не дает значительного процента больных, у которых бы отмечалось полное исчезновение *H. pylori*. В связи с этим препараты коллоидного висмута (см. ниже) используют в комбинации с метронидазолом или амоксициллином. Метронидазол в составе комбинированной терапии с препаратами коллоидного висмута назначают в дозе 0,25 г 3 раза в сутки; амоксициллин — в дозе 0,5 г 4 раза в день. Возможно комбинированное использование сразу трех препаратов (препарат коллоидного висмута + метронидазол + амоксициллин). Сегодня доказано, что надежная эрадикация (т.е. уничтожение) *H. pylori* резко сокращает частоту рецидивов язвенной болезни желудка и особенно 12-перстной кишки.

7. Лекарственные средства, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки (гастропротекторы)

Висмута субцитрат коллоидный (международное название — bismuth subcitrat colloidal)

Фирменное название: De-Nol.

Форма выпуска: таблетки по 0,12 г.

Фармакологические свойства. Действующим веществом висмута субцитрата коллоидного является трехокись висмута в форме коллоидного субцитрата. Оказывает цитопротекторное действие. В кислой среде препарат образует на поверхности язвы или эрозии защитную пленку, которая способствует ее рубцеванию и предохраняет от воздействия желудочного сока. Висмута субцитрат коллоидный активизирует синтез простагландина E₂, стимулирующего образование слизи и секрецию бикарбонат-ионов. Кроме того, оказывает бактерицидное действие в отношении *H. pylori*.

Препарат не всасывается из пищеварительного тракта, однако в течение всего периода лечения незначительное количество висмута может отщепляться от коллоида и поступать в кровь. Висмут, поступающий в кровь, экскретируется с мочой.

Показания к применению. Пептическая язва желудка и 12-перстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*, гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, диспепсия, не обусловленная органическими заболеваниями пищеварительного тракта, ассоциированная с *H. pylori*.

Применение. Назначают по 1 таблетке 4 раза в день (за 30 мин до еды; последний прием — перед сном). Лечение проводят в течение 4-6 недель, в случае необходимости — 8 недель.

Противопоказания. Выраженное нарушение функции почек, беременность и лактация.

Побочные эффекты. Возможны тошнота, рвота, частый стул, редко — кожная сыпь, зуд.

Сукральфат (международное название — sucralfate)

Фирменные названия: Alsucral, Ancrusal, Venter, Keal, Sucralfat-Ratiopharm, Sucrace, Sucrat, Sucraphil.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 и 1,0 г; гранулят для приема внутрь в пакетиках по 1,0; гель для приема внутрь по 1,0 в пакетиках.

Фармакологические свойства. Сукральфат, как и препараты висмута, вступает во взаимодействие с гликопротеинами некротизированной ткани язвы. Образовавшийся преципитат защищает изъязвленную поверхность от дальнейшего разрушающего действия пепсина, соляной кислоты и желчных кислот. Препарат оказывает слабое антацидное действие, адсорбирует желчные кислоты, пепсин. Кроме того, сукральфат активизирует эндогенные физиологические факторы защиты, способствуя секреции простагландинов, слизи и бикарбонатов в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки.

Показания к применению. Пептическая язва желудка и 12-перстной кишки, профилактика обострений пептической язвы, гастрит, рефлюкс-эзофагит.

Применение. Назначают по 1,0 г 4 раза в сутки или по 2,0 г 2 раза в сутки за 1 ч до еды и перед сном. Максимальная суточная доза — 8,0 г. Продолжительность курса лечения — 4-6 недель, при необходимости — до 12 недель.

Противопоказания. Беременность, выраженные нарушения функции почек, детский возраст (до 4 лет).

Побочные эффекты. Редко наблюдаются запоры, тошнота, головная боль, сухость во рту.

8. Комбинированные препараты, содержащие висмута субнитрат

Викаир (Vicalir) обладает антацидным и вяжущим действием за счет входящих в его состав компонентов (0,35 г висмута нитрата основного, 0,4 г магния карбоната основного, 0,2 г натрия бикарбоната, по 0,025 г корневища айры и коры крушины). Назначают по 1-2 таблетки 3 раза в сутки через 1-1,5 ч после еды. Курс лечения 1-3 мес.

Викалин (Vicalin) отличается по составу от викаира наличием рутозида и келлина (каждого — по 0,005 г), что обуславливает противовоспалительные и спазмолитические свойства препарата. Назначают в том же режиме, что и викаир.

9. Принципы комбинированного использования лекарственных средств для лечения гастродуоденальных язв

Достаточно долгое время в качестве основных средств для лечения гастродуоденальных язв использовали неселективные М-холиноблокаторы и антациды. В такое лечение, помимо диетотерапии, включались также средства, которые считали способными усиливать регенерацию слизистой оболочки (экстракт алоэ, витамин В₁₂, метилурацил и др.). Такая терапия считалась традиционной и была популярной, начиная с 50-60-х гг. XX столетия. Надо думать, что и по сей день имеются сторонники такого подхода к лечению язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Многочисленные данные литературы свидетельствуют, что суммарный процент рубцевания язв при использовании такого лечения весьма низкий. В связи с этим такой подход к лечению гастродуоденальных язв не может найти сегодня поддержку.

Успехи последних десятилетий в создании высокоэффективных антисекреторных лекарственных средств (H₂-гистаминоблокаторы, ингибиторы H⁺-K⁺-АТФ-азы) способствовали коренному пересмотру базисной терапии этой патологии.

Комбинированное лечение гастродуоденальных язв предполагает использование, как правило, одного из базисных антисекреторных средств (H₂-гистаминоблокаторы, селективные М-холиноблокаторы (пирензепин), ингибиторы H⁺-K⁺-АТФ-азы (омепразол)), гастропротективных средств (сукральфат, синтетические аналоги простагландинов) и антацидов. Следует помнить, что использование препаратов коллоидного висмута эффективно только при кислой реакции желудочного содержимого, поэтому их не следует комбинировать с антисекреторными и антацидными средствами. Обычно применение такого лечения в течение 4-6 недель дает высокий процент рубцевания язв гастродуоде-

нальной зоны (более 90 %). При отсутствии эффекта увеличивается либо продолжительность курса лечения, либо суточная доза препаратов. Нет убедительных данных высокой эффективности комбинированного использования H₂-гистаминовых блокаторов и селективных М-холиноблокаторов, хотя теоретические предпосылки позволяют считать целесообразным такое сочетание. В настоящее время, принимая во внимание участие H. pylori в этиопатогенезе язвобразования, редко лечение обходится без использования средств, оказывающих противомикробное действие в отношении этих микроорганизмов. Последние рекомендации в плане воздействия на H. pylori включают в схемы лечения омепразол в сочетании с амоксициллином или метронидазолом.

ПОКАЗАНИЯ К ЭРАДИКАЦИИ Нр:

- Дуоденальная язва или язва желудка (активная или не активная, осложненные язвы)
 - Атрофический гастрит
 - После резекции по поводу рака желудка
- Пациентам, состоящим в родстве первой степени с больными раком желудка
- Пожелания пациентов (после основательной консультации с врачами).

Имеющийся более чем 20-летний международный клинический опыт показал, что успешная эрадикация Нр-инфекции позволяет практически полностью отказаться от хирургического лечения неосложненных язв, в десятки раз снижает риск возникновения рецидивов и осложнений язвенной болезни, создавая реальные условия для ее полного вылечивания.

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ:

- Ингибитор протонной помпы (Нексиум, Контролок, Ланзап, Омез) в стандартной дозе 2 раза в день
- Кларитромицин (Клацид) - по 500 мг 2 раза в день
- Амоксициллин (Флемоксин солютаб) по 1000 мг 2 раза в день или метронидазол по 500 мг 2 раза в день в течение минимум 12-14 дней

Первоначальное сочетание кларитромицин + амоксициллин предпочтительнее, чем кларитромицин + метронидазол, поскольку оно позволяет получить лучшие результаты при использовании второй линии терапии.

ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ (РЕЗЕРВНАЯ):

- Ингибитор протонной помпы (Нексиум, Контролок, Ланзап, Омез) в стандартной дозе 2 раза в день
- Тетрациклин 500 мг 4 раза в день
- Коллоидный субцитрат висмута (Де-нол) 120 мг 4 раза в день
- Метронидазол 500 мг 3 раза в день (все в течение 10 дней)

Подчеркнем, что уничтожение Нр может быть обеспечено, если в лечении будет использована комбинированная терапия с одновременным назначением блокатора «протонного насоса» + антибиотика (кларитромицина или амоксициллина) + метронидазола; или висмутсодержащего препарата + анти-

биотика (тетрациклина или амоксициллина) + метронидазола. Частота эрадикации 90-98%.

Комбинированные препараты:

Пилобакт – капсула омепразола по 20 мг + таблетка кларитромицина по 250 мг + таблетка тинидазола по 500 мг. Ежедневно по 1 таблетке каждого компонента 2 раза в день.

Ультоп (омепразол) 20 мг 2 раза + хиконцил (амоксициллин) по 1000 мг 2 раза + фромилид (кларитромицин) по 500 мг 2 раза.

Контроль эффективности медикаментозного лечения при гастродуоденальных язвах должен основываться на учете динамики жалоб больного, а также данных фиброгастродуоденоскопии. Как известно, основными жалобами, предъявляемыми больными при язвах желудка и 12-перстной кишки, являются боли в гастродуоденальной зоне, а также диспептические расстройства (изменение аппетита, изжога, отрыжка и др.). Уменьшение либо исчезновение жалоб не может быть достаточным критерием для оценки эффективности проведенного лечения. Отсутствие "ниши" при рентгенологическом исследовании также не является надежным критерием для оценки эффективности лечения. Окончательное решение об эффективности проводимых лечебных мероприятий (в том числе медикаментозных) следует принимать после фиброгастродуоденоскопии, которая с большей степенью достоверности позволяет определить наличие процесса рубцевания язвенного дефекта.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. *К антисекреторным препаратам относятся все перечисленные ниже, кроме:*

- а) омепразола;
- б) маалокса;
- в) пирензепина;
- г) ранитидина;
- д) атропина сульфата.

2. *При каком рН желудка наиболее эффективны препараты висмута субцитрата коллоидного:*

- а) кислом;
- б) щелочном;
- в) нейтральном;
- г) рН не имеет значения;
- д) во всех случаях?

3. *При энцефалопатии, вызванной длительным приемом антацидов, содержащих соли алюминия, препаратом выбора является:*

- а) сукральфат;
- б) фосфалюгель;
- в) Ренни;
- г) маалокс;
- д) альмагель.

4. Какой из перечисленных ниже препаратов может маскировать признаки кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта (окрашивать стул в черный цвет):

- а) висмута субцитрат коллоидный;
- б) фамотидин;
- в) сукральфат;
- г) альмагель;
- д) пирензепин?

II. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ

Нарушение отделения желчи может быть следствием недостаточного ее образования либо следствием дискинезии желчевыводящих путей за счет их спазма или атонии, а нарушение тонуса мышц сфинктеров желчных протоков — следствием нарушения иннервации, а также рефлекторного влияния при заболеваниях желчных путей и органов пищеварительного тракта.

1. Лекарственные средства, улучшающие желчеобразование и желчевыведение (желчегонные)

Выделяют следующие группы желчегонных средств: усиливающие секрецию желчи (холеретики, холесекретики), а также способствующие выходу желчи из желчного пузыря в кишечник за счет стимуляции сокращения желчного пузыря (холекинетики, холагога). Однако не всегда то или иное ЛС можно отнести к определенной группе желчегонных медикаментов, так как эффект многих из них оказывается сложным, комбинированным.

1.1. Лекарственные средства, стимулирующие образование желчи (холесекретики, холеретики)

К холеретикам относятся препараты, содержащие желчные кислоты и желчь (аллохол, холензим и др.), ряд средств растительного происхождения (цветки бессмертника, кукурузные рыльца и др.), а также некоторые синтетические препараты (ацетилсалициловая кислота и др.). Холеретики усиливают холесекреторную функцию гепатоцитов, а также осмофилтрационную фазу желчеобразования, что способствует увеличению объема образующейся желчи и скорости желчетока. При этом в желчи увеличивается содержание желчных кислот, но не холестерина, т.е. повышается холатокхолестериновый коэффициент. Это уменьшает вероятность образования желчных камней. Холеретики назначают при холангитах, холангиогепатитах, хронических холециститах, гепатитах и циррозах печени.

1.1.1. Препараты, содержащие желчные кислоты.

Аллохол (международное название — *allocholum*)

Фирменное название: Allocholum.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой (содержат 0,08 г желчи сгущенной в пересчете на сухое вещество, 0,04 г экстракта чеснока густого в пересчете на сухое вещество, 0,005 г экстракта крапивы густого в пересчете на сухое вещество, 0,025 г угля активированного).

Фармакологические свойства. Содержащаяся сухая желчь вызывает усиление секреции желчи, при этом содержание желчных кислот в ней увеличивается. Подавляет процессы брожения в кишечнике. Усиливает перистальтику толстой кишки.

Показания к применению. Хронические гепатиты, холангиты, холециститы и привычный запор, связанный с атонией кишечника.

Применение. Внутрь после еды взрослым по 1-2 таблетки 3-4 раза в день. Курс лечения — 3-4 недели. При обострении заболеваний назначают по 1 таблетке 2-3 раза в день (в течение 1-2 мес.).

Противопоказания. Острый гепатит, острая и подострая дистрофия печени, обтурационная желтуха.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, диарея.

Хологон (кислота дегидрохолевая). Наименее токсичная из всех желчных кислот. Действие через 10-20 мин, максимум через 2 ч, продолжительность курса до 4-8 нед.

Назначают по 0,2-0,4 г 3-4 раза в день внутрь после еды при холангитах, хронических холециститах.

Холензим — драже, содержащее сухую желчь (0,1), ферменты поджелудочной железы и кишечника животных по 0,1 г.

Холеретическое действие у холензима невысокое, обладает спазмолитическим действием. Назначают по 2 таблетки (0,5 г) 3 раза после еды, действие продолжается 1,5-2 ч, а лечение — до 4 недель. Улучшает аппетит и усвоение пищи, уменьшаются болевые ощущения в области желудка и желчного пузыря.

Лиобил представляет собой лиофилизированную бычью желчь. Таблетки по 0,2 г. Применяют при хроническом холецистите, хроническом гепатите, привычном запоре. Противопоказан при обтурационной желтухе, панкреатите. Назначают по 2 таблетки 3 раза после еды.

1.1.2. Синтетические холеретики: оксафенамид, параоксифенилсалициламид усиливают образование желчи, нормализуют состав желчи, оказывают спазмолитическое действие. Таблетки 0,25 г и 0,5 г. Принимают по 1-2 таблетки 3 раза в день перед едой 10-15 дней. Оказывает выраженное действие.

Циквалон стимулирует желчеобразование и обладает противовоспалительным свойством. Применяют в таблетках по 0,1 г 3 раза после еды 2-4 недели.

Никодин — производное амида никотиновой кислоты и формальдегида. Оказывает желчегонное и противомикробное действие (так как в результате метаболизма отщепляется формальдегид), а амид никотиновой кислоты оказывает положительное действие на функцию печени.

Применяют в таблетках по 0,5 г 1-2 таблетки 3 раза в день до еды 2-4 недели. Рекомендуются при холецистите, дискинезии желчных путей, особенно при сочетании их с хроническим гастритом, хроническим колитом. Хорошо переносится.

1.1.3. Препараты растительного происхождения.

Насчитывается более 100 лекарственных средств. Настои лекарственных трав оказывают противовоспалительное действие, повышают функциональную способность печени за счет содержания эфирных масел, смол, флавонов, фитостеринов, витаминов.

Барбарис обыкновенный — спиртовая настойка, содержит алкалоид берберин. Применяют по 25-30 капель 3 раза в день за 15-20 мин до еды в течение 1-2 месяцев. Имеются таблетки берберина сульфата — 0,005 г 1-4 табл. 2-3 раза в день.

Противопоказан при беременности.

Бессмертник песчаный усиливает секрецию желчи, желудочного и панкреатического сока, обладает бактерицидным действием, замедляет перистальтику желудка и кишечника, улучшает состав желчи, усиливает диурез и учащает мочеиспускание.

Применяют настои и отвары: 6,0-12,0 г на 200,0 мл по 0,5 стакана 2-3 раза в день за полчаса до еды. Не дает побочных явлений даже при длительном применении.

Фламин — сухой экстракт бессмертника, используют таблетки по 0,005 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 2-3 недель.

Чай желчегонный состоит из цветов бессмертника 3 г, листьев трифоли 3 г, листьев мяты 2 г, семян кориандра 2 г. Для применения используют 10 г смеси на 400 мл воды; употребляют по 1/2 стакана 3 раза в день за 30 мин до еды в теплом виде.

Кукурузные рыльца являются желчегонным и мочегонным средством, применяются при хронических холециститах, холангитах, при нарушениях желчеотделения. Препарат усиливает секрецию желчи, уменьшает ее вязкость, снижает содержание билирубина, увеличивает содержание протромбина в крови и повышает свертываемость крови (за счет наличия витамина К), уменьшает тонус сфинктера Одди.

Применяется в виде спиртового экстракта 30-40 капель или настоек 10-20 г на 200 мл по 1 столовой ложке 3 раза в день в течение месяца.

Холосас является концентрированным водным экстрактом из плодов шиповника, применяют по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Увеличивает секрецию желчи и содержание в ней желчных кислот, уменьшает тонус общего желчного протока и сфинктера Одди, облегчает выход желчи в двенадцатиперстную кишку.

Пижма представляет собой спиртовой экстракт из листьев и цветков, она усиливает секрецию желчи, повышает тонус желчного пузыря, уменьшает вязкость желчи, оказывает болеутоляющее и противомикробное действие. Желчегонное действие превосходит эффект бессмертника, оказывает также выраженное противоязвенное действие. Применяют отвар по 1 ст. л. 2-4 раза в течение 15-20 дней.

Холагогум, капсулы. Препарат растительного происхождения, состоит из экстрактов спиртов хелидонина (чистотел) — 40 мг, куркумы (желтого корня) — 20 мг, экстракта водного шпината — 50 мг и эссенциальных фосфолипидов (сложный эфир с содержанием холина и глицеридов ненасыщенных жирных кислот — линолевой, линоленовой и олеиновой), масла мяты и куркумы по 5 мг. Препарат усиливает секрецию желчи, способствует оттоку, лучшему опорожнению желчного пузыря, оказывает спазмолитическое действие, а фосфолипиды способствуют растворению компонентов желчи (профилактика образования камней).

Назначается холагогум в первую неделю 2 капсулы 3 раза в день во время или после еды не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, а затем по 1 капсуле 3 раза в день. В тяжелых случаях применяют в больших дозах.

Противопоказания: закупорка желчных путей, гнойное воспаление желчного пузыря, печеночная кома.

1.2. Лекарственные средства, способствующие выделению желчи (холекинетики)

Холекинетические средства используются как с диагностической, так и с лечебной целью при холециститах. К ним относятся сульфат магния и невсасывающиеся в кишечнике сахара (сорбит и ксилит). Сами по себе холекинетики не влияют на процессы желчеобразования. Однако за счет значительной концентрации их растворов создается высокое осмотическое давление в просвете двенадцатиперстной кишки, что вызывает высвобождение энтерохромофинными клетками слизистой оболочки кишки холецистокинина. Последний поступает в кровь и за счет воздействия на рецепторы гладких мышц, вызывает расслабление сфинктеров Люткенса и Одди. Одновременно вызывается сокращение мышц дна и тела желчного пузыря, что способствует эвакуации пузырной желчи в кишечник.

Магния сульфат (международное название — *magnesii sulfas*)

Фирменное название: Магния сульфат.

Форма выпуска: порошок, раствор для инъекций.

Фармакологические свойства. При приеме внутрь оказывает желчегонное и слабительное действие. Обладает спазмолитическим эффектом при задержке мочеиспускания. Выводится преимущественно с мочой.

Показания к применению. Хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей в качестве желчегонного, спазмолитического и слабительного средства.

Применение. В качестве желчегонного средства назначают внутрь по 1 столовой ложке 20-25 % раствора 3 раза в сутки. Для дуоденального зондирования вводят через зонд 50 мл теплого 25 % раствора или 100 мл 10 % раствора.

Противопоказания. Нарушение функции почек, острые гастроэнтериты, беременность, состояния, обусловленные дефицитом кальция и угнетением дыхательного центра, кахексия, гипотония.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, полиурия, угнетение дыхания.

2. Холелитолитические лекарственные средства

Холестериновые желчные камни образуются из-за повышенной секреции холестерина в желчные пути. Для изменения состава желчи с целью уменьшения образования и растворения холестериновых конкрементов применяют желчные кислоты — производные деоксихолевой кислоты: хенодеоксихолевую и урсодеоксихолевую кислоты. В физиологических условиях эти кислоты синтезируются печенью и в значительных количествах находятся в кишечнике.

Урсодеоксихолевая кислота (международное название — *ursodeoxycholic acid*)

Фирменные названия: Ursosan, Ursofalk.

Форма выпуска: капсулы по 0,25.

Фармакологические свойства. Оказывает мембраностабилизирующее и гепатопротекторное действие, защищая гепатоциты от действия повреждающих факторов, а также холелитолитическое. Встраивается в мембрану гепатоцита, стабилизирует ее структуру и защищает гепатоцит от повреждающих факторов. При холестазах активизирует Ca^{2+} -зависимую α -протеиназу и стимулирует экзоцитоз, уменьшает концентрацию желчных кислот (холевой, литохолевой, деоксихолевой и др.). Конкуrentно ингибирует всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, повышает их "фракционный" оборот при гепатоэнтеральной циркуляции, индуцирует холерез, стимулирует пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через кишечник. Экранирует неполярные желчные кислоты (хенодеоксихолевую), в результате чего формируются смешанные (нетоксичные) мицеллы. Тормозит синтез холестерина в печени. Образует с молекулами холестерина жидкие кристаллы и препятствует его всасыванию в кишечнике, снижает холатохолестериновый коэффициент, литогенность желчи; предупреждает образование холестериновых желчных камней и способствует растворению существующих. Модулирует иммунологическую активность: уменьшает экспрессию антигенов гистосовместимости HLA-1 на гепатоцитах и HLA-2 на холангиоцитах, активацию цитотоксичных Т-лимфоцитов, подавляет "атаку" иммунокомпетентных иммуноглобулинов (в первую очередь 1§ М).

Показания к применению. Желчнокаменная болезнь, гепатит (хронический, в том числе атипичные формы хронического аутоиммунного, острый вирусный), неалкогольный стеатогепатит, токсические (в том числе алкогольные, лекарственные) поражения печени, первичный билиарный цирроз и муковисцидоз печени, первичный склерозирующий холангит, атрезия внутривенных желчных путей, холестаз при парентеральном питании, дискинезия желчевыводящих путей, билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит; хронический описторхоз; профилактика повреждений печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков.

Применение. Назначают внутрь, перед сном (не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости). Режим дозирования и длительность лечения устанавливаются индивидуально; средняя доза — 8-10 мг/кг/сут.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника, полная обструкция желчных путей, обезызвествленные желчные камни, цирроз печени в стадии декомпенсации, выраженное нарушение функции почек, поджелудочной железы, период беременности.

Побочные эффекты. Диарея или запор, тошнота, боль в эпигастральной области, кожные высыпания и кожный зуд.

3. Гепатопротекторы

Гепатопротекторы — это разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов.

К гепатопротекторам относят средства, повышающие устойчивость печени к патологическим воздействиям и различным повреждениям (в том числе при алкогольной интоксикации), а также усиливающие ее дезинтоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем — монооксигеназной (цитохрома P₄₅₀ и других микросомальных энзимов) и других.

Гепатопротекторными свойствами в той или иной степени обладают различные вещества, улучшающие метаболические процессы в организме, например, витамины, ингибиторы перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также антигипоксанты (препараты эссенциале, диизопропиламин и др.).

Гепатопротекторными свойствами обладают препараты:

- * растительного происхождения (легалон, силибор, фламин);
- * животного происхождения (сирепар, эрбисол);
- * содержащие аминокислоты (цитраргинин, орнитин, гептрал);
- * содержащие "эссенциальные" фосфолипиды (лиолив, эссенциале, липин);
- * синтетического происхождения (антраль, тиотриазолин);
- * желчных кислот (урсофальк, урсосан, литофальк). Наибольшую группу составляют растительные гепатопротекторы.

Силимарин (международное название — *silimarinum*)

Фирменные названия: Легалон, Карсил, Дарсил, Силегон, Гепарсил.

Форма выпуска: таблетки по 0,035 г, драже по 0,035 г, капсулы по 0,07 г.

Фармакологические свойства. Оказывает гепатопротекторное действие, механизм которого обусловлен анти-оксидантной и мембраностабилизирующей активностью. Тормозит ПОЛ, стимулирует синтез белка, нормализует обмен фосфолипидов, стабилизирует мембраны гепатоцитов.

Медленно всасывается в пищеварительном тракте (период полуабсорбции — 2,2ч), метаболизируется в печени путем конъюгации. Выводится преимущественно с желчью в форме глюкуронидов и сульфатов. Включается в энтерогепатическую циркуляцию. Период полувыведения — 6 ч. Не кумулирует.

Показания к применению. Острый и хронический гепатит, состояния после инфекционного и токсического гепатита, дистрофия и жировая инфильтрация печени, цирроз печени (в комплексном лечении). Профилактика токсического, химического поражения печени (алкогольное, медикаментозное и др.)

Применение. Внутрь после еды, на прием — 0,035-0,07 г силимарина. Назначают 3 раза в сутки. Курс лечения — не менее 3 мес.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Редко — слабительное действие, повышение диуреза.

Эссенциале Н (международное название — *Essentiale N*)

Фирменные названия: Essentiale Forte N, Essentiale Forte .

Форма выпуска: капсулы по 0,3 г, раствор для инъекций по 250 мг в 5 мл раствора.

Фармакологические свойства. Активным веществом Эссенциале Н являются так называемые эссенциальные фосфолипиды (субстанция ЭФЛ), которые

представляют собой высокоочищенную фракцию фосфатидилхолина. В количественном и терапевтическом аспектах определяющим компонентом этой фракции является дилинолеоилфосфатидилхолин. ЭФЛ по химической структуре подобны эндогенным мембранным фосфолипидам, превосходя их по своим функциональным свойствам за счет высокого содержания в них полиненасыщенных жирных кислот, особенно линолевой кислоты. Фосфолипиды являются основными структурными элементами клеточных мембран и органелл, принимают участие в дифференциации, размножении и регенерации клеток. Функциональное значение фосфолипидов основывается на их амфифильных свойствах, которые позволяют регулировать проницаемость клеточной оболочки. Они улучшают функцию мембран, в частности ионный транспорт, процесс внутриклеточного дыхания, биологического окисления, влияют на связывание ферментов внутриклеточного дыхания в митохондриях, а также на процесс окислительного фосфорилирования в энергетическом обмене клеток. Таким образом, Эссенциале Н способствует регенерации клеточных мембран, реактивирует нарушенные мембраносвязанные ферментные системы и рецепторы, повышает детоксикационную функцию печени и таким образом нормализует ее.

Период полувыведения холинового компонента составляет 66 ч, насыщенных жирных кислот — 32 ч. Не менее 5 % препарата выводится с калом.

Показания к применению. Жировая дегенерация печени (в том числе поражение печени при сахарном диабете), хронический гепатит, цирроз печени, острый гепатит (реабилитационный период), токсические поражения печени, токсикоз беременных, псориаз, радиационный синдром, нарушение функций печени вследствие других заболеваний.

Применение. Внутрь взрослым назначают по 2 капсулы 2-3 раза в день во время еды с небольшим количеством воды. Поддерживающая доза — по 1 капсуле 3 раза в сутки.

Внутривенно взрослым и подросткам вводят медленно содержимое 1-2 ампул в сутки, а в тяжелых случаях — содержимое 2-4 ампул в сутки. Нельзя превышать разовую дозу 2 ампулы.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты. Редко — ощущение дискомфорта в эпигастральной области, диарея.

Особые указания. Лечение рекомендуется начинать с одновременного парентерального назначения препарата Эссенциале Н и перорального применения препарата Эссенциале Форте Н.

Для разведения препарата рекомендуется использовать собственную кровь пациента в соотношении 1:1.

Для разведения Эссенциале Н в целях приготовления инфузионного раствора следует использовать следующие безэлектролитные растворы: 5 % или 10 % раствор декстрозы, 5 % раствор ксилитола.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. В качестве раствора для инфузионного введения Эссенциале Н можно использовать все, кроме:

- а) 5 % раствора декстрозы;
- б) 10 % раствора декстрозы;
- в) 5 % раствора ксилитола;
- г) 0,9 % раствора натрия хлорида;
- д) раствора Рингера.

2. Из перечисленных ниже выберите гепатопротектор, который не содержит эссенциальных фосфолипидов:

- а) Эссенциале Н;
- б) липин;
- в) глутаргин;
- г) лиолив;
- д) ни один из перечисленных.

3. Больной М. находится на лечении в стационаре по поводу хронического гепатита с синдромом холестаза.

1. Ему в качестве гепатопротектора можно назначать все, кроме:

- а) ливолина;
- б) глутаргина;
- в) легалона;
- г) Эссенциале Н;
- д) липина.

2. Назовите препарат выбора для данного больного, если холестаз обусловлен желчнокаменной болезнью:

- а) ливолин;
- б) урсодеооксиголевая кислота;
- в) легален;
- г) Эссенциале Н;
- д) липин.

Тема 6.

Фармацевтическая опека.

1. Основные принципы фармацевтической опеки

Фармацевтическая опека — это комплексная программа взаимодействия Провизора и пациента в течение всего периода лекарственной терапии, начиная от момента отпуска лекарства до полного окончания его действия.

Фармацевтическая опека подразумевает принятие провизором ответственности перед конкретным пациентом за результат лечения лекарственными препаратами.

В свете требований Надлежащей аптечной практики термин фармацевтическая опека утвердился как название идеологии практики, определяющей больного и общество как первичных пользователей деятельности фармацевта. Правомерно сказать, что Надлежащая аптечная практика является одним из наиболее эффективных путей осуществления фармацевтической опеки.

Фармацевтическая опека подразумевает вовлечение провизора (фармацевта) совместно с врачом в активную деятельность по обеспечению здоровья и предотвращению заболеваемости населения. На провизора возлагается обязанность обеспечить больного не только качественными лекарствами и изделиями медицинского назначения, но и содействовать их рациональному использованию.

Фармацевтическая опека — комплексная программа взаимодействия провизора, врача и больного в течение всего периода медикаментозной терапии. Она должна проводиться провизором в тесном сотрудничестве как с врачами (медицинскими сестрами), так и с больными.

Основой для надлежащей фармацевтической опеки являются профессиональные знания и опыт провизора, нормы профессиональной фармацевтической этики, отношение провизора к больному, своим обязанностям.

Для осуществления фармацевтической опеки при отпуске безрецептурных препаратов в аптеке провизор должен выполнить следующий алгоритм действий:

- установить, для устранения какого именно симптома приобретается лекарственный препарат;
- определить (на основании расспроса пациента), не является ли данный симптом проявлением заболевания, требующего обязательного врачебного вмешательства;
- определить фармакологическую (фармакотерапевтическую) группу препаратов для устранения данного симптома;
- выбрать среди лекарственных препаратов определенной группы оптимальный препарат для данного пациента.

Немаловажное значение при выборе препарата для конкретного пациента имеет **лекарственный анамнез** — сбор сведений о предыдущей медикаментозной терапии. Сбор лекарственного анамнеза необходим, так как в

ряде случаев лекарственные препараты могут быть причиной болезни или вызывать симптомы, имитирующие заболевание. Отмена лекарственных препаратов может приводить к обострению заболевания. Данные о предыдущем приеме лекарств могут помочь при последующем их выборе для предупреждения нежелательного побочного действия и наиболее эффективного лечения.

После выбора безрецептурного препарата фармацевтическая опека включает следующие рекомендации и консультации для пациента:

- выбор оптимальной лекарственной формы и пути введения;
- правила использования разнообразных лекарственных форм;
- особенности индивидуального дозирования;
- особенности взаимодействия данного лекарственного препарата с другими лекарственными средствами;
- особенности взаимодействия данного лекарственного препарата с пищей, алкоголем и никотином;
- о времени суток, оптимальном для приема данного лекарства;
- о возможном неблагоприятном влиянии лекарства на функции органов и систем человека;
- об условиях хранения конкретного лекарства.

Для выполнения вышеуказанного алгоритма **провизор должен уметь:**

- инициировать диалог с пациентом для получения достаточных данных о его заболевании;
- задавать ключевые вопросы для выяснения состояния пациента;
- быть подготовленным к распознаванию специфических состояний, симптомов распространенных заболеваний;
- в течение короткого времени, задав 3-4 ключевых вопроса, принять решение о возможности самолечения;
- убедить больного в необходимости ограниченного срока лечения и потребности консультации врача при продолжающихся неблагоприятных симптомах со стороны здоровья;
- убедить больного при выявлении «угрожающих» симптомов в необходимости посещения врача;
- обеспечивать конфиденциальность сведений о состоянии пациента;
- хорошо ориентироваться в номенклатуре ОТС-препаратов;
- хорошо знать химические, фармацевтические и фармакологические свойства ОТС-препаратов;
- предоставлять объективную информацию о лекарствах и передавать ее в доступной для пациента форме;
- использовать дополнительные источники информации о лекарствах для удовлетворения насущных потребностей пациента;
- помогать пациентам проводить ответственное и адекватное самолечение;

- предоставлять консультации потребителям для осуществления ими осознанной заботы о своем здоровье.

При развитии концепции самолечения и расширении показаний к применению безрецептурных лекарственных препаратов роль провизора в оказании первичной медицинской помощи существенно возрастает. Обладая надлежащими знаниями в области клинической фармации, провизор, исходя из наличия соответствующих симптомов, может давать потребителю правильные советы по применению лекарственных препаратов. Он может объяснить, при каких симптомах можно принимать лекарства, предназначенные для самостоятельного применения, а при каких симптомах необходимо обязательно обратиться к врачу. При легких формах заболевания провизор может дать столь же квалифицированный совет, как и врач.

Поскольку пациент приходит в аптеку без диагноза врача, при самолечении исходным моментом является самодиагноз пациента. Отсюда следует, что провизор — никем не заменимый консультант пациента, намеревающегося приступить к самолечению. Опираясь на свое образование, опыт и специальные знания в целях защиты пациента, он принципиально и высоко профессионально обязан проверять целесообразность действий пациента.

Контрольная функция провизора находит свое выражение в общении, когда через консультационную беседу он получает от самого пациента надежную информацию, необходимую для начала самолечения. При этом провизор ни в коей мере не является конкурентом врача, а наоборот дифференцированно отбирает контингент пациентов, нуждающихся именно во врачебной помощи.

Помимо этого, контрольная функция провизора распространяется на:

- профилактику применения не отвечающих показаниям лекарств;
- указания на условия рационального применения;
- разъяснение риска возникновения побочных нежелательных эффектов лекарственных средств;
- ограничение применения отдельных категорий лекарств.

В связи с развитием самолечения крайне необходимым является взаимное сотрудничество между пациентом, врачом и провизором. Необходимо слияние знаний и опыта, накопленного обеими медицинскими профессиями, во имя обеспечения надежного и качественного лекарственного лечения на благо пациента.

2. Комплаенс как один из важных факторов, определяющих эффективность лекарственной терапии

В настоящее время важное место отводят такому фактору, как готовность пациента выполнять рекомендации врача, приверженность больного к лечению. Это новое понятие получило название комплаенс (Complians).

На исполнительность пациента, его приверженность к лечению могут повлиять следующие факторы:

- возраст, уровень образования больного и его эмоциональное со-

стояние;

- частота дозирования (обычно соотношение «частота приема/исполнительность» имеет четкую обратно пропорциональную зависимость: чем чаще прием лекарственного средства, тем ниже исполнительность пациента);

- количество принимаемых за сутки таблеток (необходимость приема большого количества таблеток препарата не только неудобно для пациента, но может поколебать его доверие и к препарату, и к лечащему врачу, и даже стать причиной отказа от лечения);

- лекарственная форма принимаемого препарата (нередко лекарственная форма не может скрыть неприятный вкус препарата или неудобна для приема);

- быстрота наступления ожидаемого эффекта при приеме препарата;

- ограничения при приеме препарата (например, невозможность управлять автомобилем, употреблять определенную пищу и др.);

- побочные эффекты лечения (зачастую пациенты отказываются от приема назначенных им лекарственных препаратов из-за неприятных ощущений, вызванных последними: запоры, тошнота и др.);

- полнота и доступность информации о препарате;

- цена препарата и стоимость всего курса лечения;

- количество одновременно принимаемых препаратов (одновременное назначение большого числа препаратов резко снижает исполнительскую дисциплину пациента; в таком случае целесообразно рекомендовать комплексные комбинированные препараты).

Таким образом, комплайентность пациента может сильно варьироваться и, соответственно, существенно влиять на эффективность фармакотерапии.

Ключевую роль при отпуске безрецептурных препаратов для формирования комплайентности играют взаимоотношения больного и провизора. Провизор может существенно повысить приверженность к лечению, объяснив цель применения препарата, условия его рационального применения, время ожидаемого эффекта и прочее.

Как ключевая фигура в системе здравоохранения провизор обязан не только знать, но и активно пропагандировать принципы фармацевтической опеки как средства, способствующего рациональному применению лекарственных препаратов, а следовательно, повышению уровня здоровья нации и качества жизни больных.

3. Фармацевтическая опека при различных патологических состояниях.

3.1. Высокая температура.

Лихорадка (febris, pyrexia) — типовая реакция организма, возни-

кающая в результате возбуждения центра терморегуляции избытком пирогенов. (Пирогены — термостабильные высокомолекулярные вещества липополисахаридной и белковой природы, которые образуются микроорганизмами или тканями человека).

Степени лихорадочной реакции:

1. Субфебрильная лихорадка — повышение температуры не выше 38°C
2. Умеренная лихорадка — повышение температуры 38-39°C
3. Высокая лихорадка — 39-41°C
4. Гиперпиретическая (чрезмерная) лихорадка — повышение температуры выше 41°C

Причины лихорадки:

1. Инфекционная (вирусные, бактериальные, микозные инфекции)
2. Неинфекционная (некроз тканей, злокачественные опухоли, обширные кровоизлияния, аутоиммунные процессы).
3. Психогенная (заболевания ЦНС)

«Угрожающие» симптомы при лихорадке:

1. Повышение температуры сопровождается сильными болями, одышкой, расстройством сознания, судорогами.
2. При симптомах острого респираторного заболевания температура выше 38 °C держится в течение 3-х дней и более.
3. Температура выше 37,5 °C держится 2 недели и более.

Сравнительная характеристика лекарственных средств, применяемых для симптоматического лечения лихорадки

Международное название	Торговые названия	Возможность назначения		
		Беременным	Детям	Пожилым
Ацетилсалициловая кислота	Анопирин, Аспизол, Аспилайт, Аспирин, Аспрокол, Ацесал, Ацилпирин, Буфферин, Джасприн, Колфарит, Новандол, Ронал, Салорин, Терапин, Упсарин. Комбинированные: Аскопар, Аскофен, Ацифеин, Копацил, Томапирин, Цитрамон Форте, Цитрамон-Дарница (АСК + парацетамол + кофеин); Упса С, Аспровит + С (АСК + кислота аскорбиновая); Цитрамон-5 (АСК + парацетамол + кофеин + к-та лимонная + к-та аскорбиновая).	Противопоказан	Не рекомендуется во избежание развития синдрома Рея	+

Парацетамол	Альдолор, Аминадол, Ацетаминофен, Биндард, Деминофен, Долломол, Ифимол, Лекадол, Пиранол, Пацимол, Панадол, Тайленол, Эффералган Комбинированные: Гриппостад С (П + вит. С + кофеин + хлорфенамин); Колдрекс (П + кофеин + фенилэфрина гидрохлорид + вит С + терпингидрат); Мексавит (П + вит С); Мигренол (П + кофеин); Солпадеин (П + кофеин + кодеин); Фервекс (П + фенирамин + вит С); Флюколдекс (П + хлорфенамина малеат + кофеин + фенилпропаноламина гидрохлорид).	С осторожностью	после 3 мес.	+
Ибупрофен	Адвил, Бонифен, Брен, Бруфен, Ибусан, Маркофен, Мотрин, Нурофен, Профен, Реумафен, Солпафлекс. Комбинированные: Брустан, Ибуклин (И + парацетамол).	Противопоказан	+	+
Мефеновая кислота	Фендол	Противопоказан	После 5 лет	+

- **НПВП**, запрещенные к использованию во время беременности:
АСК, Анальгин, индометацин, ибупрофен, напроксен, мефенамовая к-та.
- **НПВП**, применение которых детям ограничено или неэффективно:
АСК, анальгин, индометацин (до 14 лет), диклофенак (до 12 лет), напроксен (до 2 лет).
- Жаропонижающие применяются только при высокой температуре (38°C и выше).
- Парацетамол — жаропонижающее средство с наименьшими побочными эффектами.
 - Жаропонижающий эталонный препарат выбора для всех контингентов больных, который содержит парацетамол высокой очистки, — **Панадол**.
 - Панадол можно назначать детям, лицам пожилого возраста, беременным.
 - Панадол можно применять пациентам с высоким риском развития патологии желудочно-кишечного тракта, с бронхиальной астмой и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (содержится в препарате «Аспирин»), с патологией почек.
 - При неэффективности жаропонижающего действия парацетамола у детей следует применять ибупрофен.
 - Все жаропонижающие препараты, особенно ацетилсалициловую кислоту, с особой осторожностью следует назначать больным бронхиальной астмой, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, склонностью к кровотечениям, с заболеваниями печени, нарушением функции почек.
 - Все жаропонижающие, особенно препараты ацетилсалициловой кислоты, следует принимать после еды.
 - Ацетилсалициловая кислота может понижать агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, способствовать развитию кровотечений, геморрагического синдрома.

- Выведение жаропонижающих средств из организма существенно увеличивается при щелочной реакции мочи — это приводит к снижению эффективности препаратов и более короткому времени их действия. Ощелачивают мочу молочно-растительная диета, щелочные минеральные воды, цитраты, гидрокарбонат натрия, лактат натрия. Подкисляет мочу мясная диета, аскорбиновая кислота, хлорид кальция, хлорид аммония.
- Препараты ацетилсалициловой кислоты не назначают больным с пептической язвой желудка и 12-перстной кишки, геморрагическими диатезами, бронхиальной астмой.
- Ацетилсалициловая кислота снижает диуретический эффект петлевых диуретиков (фуросемида, этакриновой кислоты).
- При использовании ибупрофена возможно головокружение, в связи с чем его не рекомендуется применять водителям и лицам других профессий, требующих повышенного внимания.
- Во время беременности запрещается использовать препараты ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена, мефенамовой кислоты.
- Препараты ацетилсалициловой кислоты не рекомендуется применять детям.
- Все жаропонижающие средства, особенно препараты ацетилсалициловой кислоты, не следует сочетать с алкоголем (резко возрастает опасность ulcerогенного действия, желудочного кровотечения).

3.2. Головная боль.

Головная боль. Головные боли (ГБ) – одна из наиболее частых жалоб, с которой больные обращаются к врачу и в аптеку. 85% населения периодически испытывает головную боль. К счастью, только у 8% больных причиной ГБ являются тяжелые органические заболевания: опухоль, ЧМТ, инфекции и др. В остальных случаях пациенты страдают от первичных ГБ.

Головная боль возникает при раздражении болевых рецепторов в коже, подкожной клетчатке, в сосудах мягких покровов головы, надкостнице черепа, оболочках мозга, внутричерепных артериях, венах и венозных синусах.

Головная боль возникает при растяжении или сдавлении структур, содержащих болевые рецепторы.

Кости черепа и вещество мозга болевых рецепторов лишены.

Угрожающие симптомы при головной боли:

Боль сопровождается ощущением сдавления, тошнотой, потемнением в глазах, «мушками» перед глазами.

Боль сопровождается повышенной чувствительностью к громким звукам, яркому свету, повышенной раздражительностью.

Боль распирающего характера, ощущение «давления изнутри-кнаружи»; усиление боли при натуживании, кашле, изменении положения головы.

Головная боль сочетается с болями в области сердца.

Головная боль сочетается с покраснением глаз, снижением зрения.

Головная боль пульсирующего характера.

Головная боль сопровождается потерей чувствительности в конечностях.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТИПЫ ГОЛОВНОЙ БОЛИ:

1. Сосудистый тип головной боли (Возникают при нарушении тонуса мозговых сосудов).

А). Гипотония церебральных артерий (Избыточное растяжение артерий пульсовым объемом крови). Характерные признаки: Боль пульсирующего характера на фоне нормального или повышенного АД. Рекомендуемые препараты: Эрготамин, Дигидроэрготамин, Суматриптан (имигран), Пентоксифиллин (трентал), Ксантинола никотинат.

Б). Спазм церебральных артерий (ишемическая гипоксия); Боль ломящая, тупая, сопровождается ощущением сдавления, тошнотой, потемнением в глазах, мельканием «мушек» перед глазами. Лечение: Спазмолитики: папаверин, но-шпа, Препараты барвинка: кавинтон (винпоцетин); α-блокаторы: пирроксан, дигидроэрготамин, ницерголин; Антагонисты кальция: нифедипин, нимодипин.

В). Недостаточность венозных сосудов мозга (Затруднение венозного оттока, избыточное кровенаполнение венозных сосудов). Чувство тяжести в голове, ощущение тупого распираания. Боль усиливается в положении лежа, работе с опущенной головой; утренняя головная боль (просыпание с «тяжелой головой»). Лечение: Ксантины: эуфиллин, пентоксифиллин, (трентал).

2. Головная боль напряжения.

После эмоционального напряжения или на фоне переутомления от работы, связанной с продолжительной концентрацией внимания. Клиника: двухсторонние, без четкой локализации боли умеренной интенсивности, не усиливающиеся при физической нагрузке. Характер боли: монотонный, сдавливающий по типу шлема, каски, обруча, почти никогда не бывает пульсирующей. Отмечается болезненность при ощупывании мышц головы и шеи, выражены психо-вегетативные расстройства: снижение настроения, немотивированная тревога, депрессия и др. Лечение: Панадол, Панадол Экстра, Солпадеин.

3. Головная боль мышечного напряжения.

(Возникает при растяжении или сдавлении мышц мягких покровов головы).

А). Повышение тонуса симпатической нервной системы, усиление передачи импульса в нервно-мышечных синапсах (Стресс, невроз, инфекционно-токсические заболевания, гормональные сдвиги, гипертоническая болезнь). Клиника: ощущение «стягивания головы обручем», повышенная чувствительность к громким звукам, яркому свету, повышенная раздражительность. Лечение: Транквилизаторы.

Б). Патологическая болезненная импульсация при местных процессах (Заболевания глаз, ушей, придаточных пазух носа, шейный остеохондроз). Клиника: наличие признаков основного заболевания. Лечение: методы местного воздействия (лидокаиновые блокады, физиотерапия, ИРТ); лечение основного заболевания.

4. Ликвородинамический тип головной боли.

(Возникает при нарушении динамического равновесия между секрецией и оттоком спинномозговой жидкости).

А). Повышение внутричерепного давления («Объемные процессы», ограничивающие внутричерепное пространство (опухоли, абсцесс мозга, отек мозга в результате травмы, воспаления, нарушения мозгового кровообращения). Клиника: Боль распирающего характера, ощущение «давления изнутри-кнаружи», усиление боли при натуживании, кашле, изменении положения головы. Возможны очаговые неврологические симптомы, менингеальные синдромы, нарушения сознания (при объемных процессах). Лечение: *Диуретики*: осмотические - маннитол, сорбитол, глицерин; петлевые - фуросемид, урегит; ингибиторы карбоангидразы - диакарб.

Б). Понижение внутричерепного давления. Уменьшение продукции спинномозговой жидкости (после перенесенной черепно-мозговой травмы или воспалительного процесса). Утрачивается функция СМЖ как «ликворной подушки» и при движении головы, изменении положения тела, ходьбе натягиваются чувствительные к боли структуры — сосуды, оболочки мозга, нервы. Клиника: боль усиливается в вертикальном положении, при ходьбе. Лечение: постельный режим, витаминотерапия, обильное питье с повышенным содержанием поваренной соли.

5. Невралгическая головная боль.

(Очаг патологической активности в центральных ноцицептивных структурах (чаще всего, тройничного нерва). Приступообразный характер (пароксизмы боли). Боль пронизывающая, «стреляющая», «как ток» или «как молния». Наличие триггерных (пусковых) зон, раздражение которых провоцирует приступ. Иррадиация боли в соседние или отдаленные участки. Лечение: методы местного воздействия (лидокаиновые блокады, физиотерапия, ИРТ). Карбамазепин (при невралгии тройничного нерва).

6. Мигрень известна человечеству более 3000 лет. В папирусах древних египтян обнаружены описания мигренозных приступов, а также прописи лекарственных средств, используемых для лечения этого заболевания. Несмотря на это, до сих пор в патогенезе мигрени многое остается загадкой.

Критерии диагностики мигрени, определенные Международным обществом по изучению ГБ в 1988 г.:

- приступообразная ГБ длительностью от 4 до 72 ч;
- ГБ, имеющая, по крайней мере, две из следующих характеристик: преимущественно односторонняя локализация; чередование сторон (реже — двусторонняя); пульсирующий характер, средняя или значительная интенсивность (нарушает повседневную деятельность); усиление при физической нагрузке;
- наличие хотя бы одного сопровождающего симптома — тошноты, рвоты, фонофобии, фотофобии.

Выделяют две формы мигрени: мигрень без ауры (простая мигрень) и мигрень с аурой (ассоциированная). Простая мигрень наблюдается чаще (80% всех случаев). Она проявляется болевым приступом, описанным выше. Мигрень с аурой (ассоциированная мигрень) относительно редка (20% случаев). При ней перед типичным приступом боли или на высоте ее возникает аура, представленная локальными неврологическими симптомами. Наиболее часта офтальмическая аура: зигзаги, искры, молниеподобные вспышки, распростра-

няющиеся на правое или левое поле зрения.

Мигрень является наследственно обусловленным заболеванием, на течение которого влияет ряд внешних и внутренних факторов. Лечение мигрени складывается из купирования приступа и профилактического лечения в межприступный период.

1-я группа. При легких и средних по интенсивности приступах могут быть эффективны парацетамол (панadol), ацетилсалициловая кислота (АСК) и ее производные, нурофен.

2-я группа. Препараты дигидроэрготамина (редергин, дигидроэрготамин) оказывают мощное сосудорасширяющее действие.

3-я группа — селективные агонисты серотонина (имигран, зомиг, нарамиг). Они избирательно действуют на серотониновые рецепторы мозговых сосудов. Имигран применяется в таблетированной форме (таблетки по 100 и 50 мг), инъекционной (по 6 мл подкожно), а также в виде назального спрея. Зомиг выпускается в таблетках по 2,5 мг; побочные явления — ощущения покалывания, давления, тяжести в разных частях тела, гиперемия лица, усталость, сонливость, слабость; эффект наступает через 20 — 30 мин, максимум через 1 ч купируются самые тяжелые приступы. Нарамиг (таблетки по 2,5 мг) по механизму действия сходен с зомигом, однако при его применении реже отмечается возврат приступов мигренозной боли.

3.3. Боль в суставах и мышцах

ПРИЧИНЫ БОЛЕЙ В СУСТАВАХ И МЫШЦАХ:

Травма бытовая, спортивная и т.д.

Нарушения обменных процессов в тканях суставного хряща и кости (артроз, подагра, остеопороз).

Системные заболевания соединительной ткани (ревматизм, ревматоидный артрит).

«Угрожающие» симптомы при болях в суставах и мышцах

1. Возникновение острой боли в суставе.
2. Продолжающиеся более 1 -2 дней боли в суставе после травмы.
3. Боль в суставе, продолжающаяся более 1 недели.
4. Боль в суставе, сопровождающаяся повышением температуры, отеком сустава, покраснением кожи над ним.
5. Артралгии, сопровождающиеся кожными высыпаниями.
6. Боль в суставе, сочетающаяся с «утренней скованностью».

Сравнительная характеристика лекарственных средств, применяемых для симптоматического лечения суставной и мышечной боли

Международн. назван.	Торговые названия	Возможность назначения		
		Беременным	Детям	Пожилым

Парацетамол	Альдолор, Аминадол, Цетаминофен, Биндард, Деминофен, Доломол, Ифимол, Калпол, Панадол, Парацетамол, Пиранол, Пацимол, Солпадеин,	с осторожностью	после 3 мес.	+
АСК	Анопирин, Асафен, Аспрокол, Аспизол, Аспилайт, Аспирин, Аспитрин, Ацилпирин, Колфарит, Новандол, Ронал, Салорин, Упсарин Упса, Элкапин	Противопоказан	не рекомендуется во избежание развития синдрома Рея	не желательно в связи с хондротоксичностью (токсическое действие на суставной хрящ)
Диклофенак	Алмирал, Артрекс, Биоран, Верал, Вернак, Вольтарен, Дикломакс, Дикловит, Диклоген, Диклофен, Диклофенак, Наклофен, Ортофен, Реводина, Санфинак, Ультра-фен, Фелоран, Экофенак	Противопоказан	+	+
Кеторолак	Кетанов, Кетальгин, Кеторал	Противопоказан	после 16 лет	+
Ибупрофен	Адвил, Бонифен, Брен, Бруфен, Ибусан, Маркофен, Мотрин, Нурофен, Профен, Реумафен, Солпафлекс	Противопоказан в 1 и 3 триместре, во 2 возможны короткие курсы	+	+
Кетопрофен	Кетонал, Кетофен, Кнавон, Профен-нид	Противопоказан	Противопоказан	+
Индометацин	Индобене, Индометацин, Индомин, Индотард, Индо-фарм, Метиндол, Тридоцин, Эльметацин	Противопоказан в 1 и 3 триместре, во 2 применяется короткими курсами	до 14 лет с осторожностью	с осторожностью
Пироксикам	Калмопирол, Ново-Пирокам, Пироксифер, Пирореум Пирофлам, Реукам, Роксикам, Саникам, Фельден Флексазе, Хотемин, Эразон	Противопоказан в 1 триместре беременности	с осторожностью	+
Мелоксикам	Мовалис	Противопоказан при беременности и лактации	после 14 лет	+
Теноксикам	Теноктил, Тилкотил, Текам	Противопоказан	после 14 лет	+
Фенилбутазон	Бутадион	с осторожностью	начиная с 6 - месячного возраста	не желательно в связи с хондротоксичностью
Напроксен	Напросин, Санапрокс	Противопоказан	после 5 лет	+

Суставные боли (остеоартроз).

Остеоартроз (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний суставов, с которым пациенты обращаются в лечебные учреждения. Среди людей в возрасте старше 55 лет приблизительно каждый восьмой страдает ОА.. У женщин заболевание встречается в два раза чаще, чем у мужчин.. Обычно поражаются крупные суставы конечностей (бедренные и коленные суставы), суставы позвоночника, но могут затрагиваться и суставы пальцев. Область суставов может быть припухшей, воспаленной и деформированной, особенно это относится к коленным и дистальным межфаланговым суставам. Может также наблюдаться экссудация или крепитация. В результате нарушения хрящевой ткани развиваются деформация суставов.

Специальные исследования, посвященные влиянию НПВС на процессы биосинтеза в хрящевой ткани показали, что все препараты делятся на 3 группы:

- 1 - подавляющие воспаление и усиливающие артроз,
- 2 – подавляющие воспаление и нейтральные к артрозу;
- 3– подавляющие воспаление и способствующие нормализации обменных процессов в хрящевой ткани.

1. Некоторые НПВС снимают боль и воспаление суставного хряща, однако при этом грубо нарушаются обменные процессы внутри сустава. И в конечном итоге происходит разрушение суставного хряща. Среди этих препаратов на первое место следует поставить ацетилсалициловую кислоту, индометацин, фенилбутазон. Эти препараты, с точки зрения влияния на метаболические процессы в суставном хряще, следует использовать ограниченно.

2. Следующая группа препаратов – это ЛС, которые индифферентны по отношению к процессам метаболизма в самом хряще, снимают боль и воспаление, но при этом не нарушают метаболизм суставного хряща. Это препараты на основе оксикама (пирроксикам, теноксикам, мелоксикам), диклофенака, а также сулиндак.

3-я группа препаратов, которые снимают боль и воспаление в разной степени, но при этом не только не нарушают метаболизм суставного хряща, но и стимулируют синтетические процессы в самом хряще. Это производные пропионовой кислоты (беноксапрофен, тиапрофеновая кислота, кетопрофен, напроксен, ибупрофен, фенпрофен) и парацетамол.

Все НПВП, особенно препараты ацетилсалициловой кислоты (Аспирин), с особой осторожностью следует назначать больным бронхиальной астмой, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, склонностью к кровотечениям, с заболеваниями печени, нарушением функции почек.

Все НПВП, особенно препараты АСК, следует принимать после еды.

АСК, диклофенак, индометацин, сургам, напроксен, теноксикам, кетопрофен способны понижать агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, способствовать развитию геморрагического синдрома. Выведение нестероидных противовоспалительных средств из организма существенно увеличивается

при щелочной реакции мочи - это приводит к снижению эффективности препаратов и более короткому времени их действия. Так как НПВП на 80-90% метаболизируются в печени, при ее патологии значительно повышается опасность возникновения побочных нежелательных эффектов НПВП.

Для всех НПВП, особенно для АСК и индометацина, характерно ульцерогенное (повреждающее слизистую желудка) действие. НПВП не назначают больным с пептической язвой желудка и 12-перстной кишки, геморрагическими диатезами, аспириновой бронхиальной астмой. НПВП, особенно индометацин, диклофенак, сургам, кетопрофен и АСК, снижают диуретический эффект петлевых диуретиков (фуросемида, этакриновой кислоты).

НПВП снижают выведение дигоксина и аминогликозидов, приводя к их кумуляции и развитию интоксикации этими препаратами.

При одновременном назначении НПВП и антацидов снижается всасывание и увеличивается выведение НПВП из организма.

При использовании кетопрофена, напроксена, сургама и индометацина возможны головокружение, бессонница и даже галлюцинации (вследствие накопления серотониноподобных метаболитов), поэтому эти препараты не рекомендуется применять водителям и лицам других профессий, требующих повышенного внимания. Бутадиен, анальгин, сургам, кетопрофен следует с особой осторожностью сочетать с антикоагулянтами, сульфаниламидными препаратами, пероральными сахароснижающими средствами, так как возможно повышение эффективности данных препаратов и возникновение соответствующих побочных эффектов. Во время беременности запрещается использовать аспирин, анальгин, индометацин, ибупрофен, напроксен, кетопрофен.

Не рекомендуется применять детям: аспирин, кеторолак, кетопрофен, индометацин, мовалис, теноксикам (до 14 лет), сургам (до 14 лет), диклофенак (до 12 лет), напроксен (до 2 лет).

Кеторолак может снижать эффективность гипотензивных средств. Кеторолак не предназначен для длительного применения.

При сочетании кеторолака с препаратами чеснока, лука, гинкго билоба возрастает опасность геморрагических осложнений.

Кетопрофен не рекомендуется применять курильщикам и лицам, злоупотребляющим алкоголем, — у этого контингента больных значительно выше риск развития побочных эффектов.

При применении фенилбутазона следует ограничить потребление поваренной соли.

При применении фенилбутазона следует еженедельно исследовать кровь и мочу. Все нестероидные противовоспалительные средства, особенно АСК, не следует сочетать с алкоголем (резко возрастает опасность ульцерогенного действия, желудочного кровотечения), а также побочных действий со стороны ЦНС.

Мази и гели, содержащие НПВП, следует наносить только на интактные участки кожи, тщательно избегая попадания на поврежденные участки или раневую поверхность.

При применении мазей и гелей, содержащих НПВП, следует избегать их попадания на слизистую глаз и другие слизистые оболочки.

При применении мазей и гелей, содержащих НПВП, возможно возникновение явлений контактного дерматита — зуд, гиперемия, отечность кожи, появление папул, чешуек, везикул. При данных явлениях употребление мази следует немедленно прекратить.

При нанесении мазей и гелей, содержащих НПВП, на обширные участки кожи и при длительном применении возможно возникновение побочных явлений, характерных для перорального приема соответствующих препаратов. При применении мазей и гелей, содержащих диклофенак, возможно явление фотосенсибилизации.

Заключение. Тактика анальгетической терапии. Монотерапию "простыми" анальгетиками (парацетамол) можно рекомендовать только некоторым больным с минимальными или умеренными, непостоянными "ревматическими" болями.

В подавляющем большинстве случаев препаратами выбора являются НПВС. Лечение всегда следует начинать с назначения наиболее безопасных препаратов (короткого действия) в минимально эффективной дозе, поскольку побочные эффекты имеют зависимый от дозы характер. К таким препаратам, как уже отмечалось, относятся производные пропионовой (ибупрофен, кетопрофен) и фенилуксусной (диклофенак) кислот.

У пожилых больных, особенно у пациентов с факторами риска развития побочных эффектов, целесообразно сразу начинать лечение с целебрекса, нимесулида, мовалиса или артротека. Применение индометацина следует ограничить купированием острого приступа подагры и лечением хронических болей в спине при серонегативных спондилоартропатиях у лиц молодого возраста без факторов риска развития побочных эффектов. Необходимо иметь в виду, что альтернативные пути введения НПВС (парентеральный, ректальный) не предохраняют больных от возможности развития гастроэнтерологических и других побочных эффектов. Определенной эффективностью обладают НПВС в виде локальной терапии (мази, кремы, гели: финалгон, фастум-гель, верал-гель, бом-бенге, эфкамон, апизартрон, вирапин, випросал, випратокс, мазь с индометацином), к тому же они не токсичны. Дозу НПВС можно уменьшить путем назначения ацетаминофена, трамадола.

3.4. БОЛИ В ГОРЛЕ

По данным социологических опросов, проведенных в различных странах Европы, именно ОРЗ (простуда) является наиболее частой причиной обращения за лекарственной помощью в аптеку и приобретения безрецептурных лекарственных средств.

Боль в горле

Боль в горле является частым симптомом, сопровождающим острые респираторные вирусные заболевания (простуды).

Наиболее частые причины болей в горле:

Ангина (острое инфекционное заболевание с преимущественным поражением небных миндалин) — характерна сильная боль при глотании, сопровождающаяся нарушением общего состояния, повышением температуры.

Тонзиллит (хроническое воспаление небных миндалин) — характерно ощущение першения, саднения в горле, ощущение инородного тела в области миндалин, неприятный запах изо рта, незначительные боли при глотании, субфебрильная температура.

Ларингит (воспаление слизистой гортани) — характерно ощущение сухости, першения, царапания в горле, осиплость голоса, сухой, "лающий" кашель.

Фарингит (острое или хроническое воспаление слизистой оболочки глотки) — характерна боль при глотании, больше выраженная при проглатывании слюны, чем пищи.

При отпуске пациентам безрецептурных препаратов для симптоматического лечения болей в горле следует обязательно выяснить, нет ли у них "угрожающих" симптомов, позволяющих заподозрить серьезное заболевание и требующих обязательного направления к врачу. Такими симптомами являются:

1. Затрудненное дыхание, невозможность выговорить несколько слов между вдохами.
2. Невозможность проглотить слюну.
3. Резкое увеличение небных миндалин, налеты или изъязвления на миндалинах.
4. Яркая "пылающая" краснота горла.
5. Опухание шеи или ее части.
6. Болезненность лимфоузлов при ощупывании.
7. Повышение температуры выше 38,5-39°C.
8. Боль в горле сопровождается кожной сыпью.
9. Боль в горле сопровождается сильной головной болью, болью в ушах, животе.
10. Боль в горле сопровождается потемнением мочи.

При отсутствии указанных "угрожающих" симптомов возможно симптоматическое лечение.

Аэрозольные препараты для симптоматического лечения болей в горле:

Каметон (хлоробутанолгидрат, ментол, камфора, масло эвкалиптовое, масло вазелиновое) — обладает местноанестезирующим, антисептическим, противовоспалительным действием.

Камфомен (фурациллин, ментол, масло камфорное, масло эвкалиптовое, масло касторовое, масло оливковое) — обладает мест-

ным противовоспалительным и противомикробным действием.

Ингалипт (сульфатазол, масло эвкалиптовое, масло мяты перечной) — препарат обладает антибактериальным, антисептическим, противовоспалительным действием.

Стопангин (масло анисовое, масло мяты перечной, масло эвкалиптовое) — обладает антисептическим, противовоспалительным действием. Применяется с интервалом 4-6 ч. При передозировке возможно ощущение чувства жжения в полости рта в течение 30 мин. После применения препарата не рекомендуется водить автомобиль. Выпускается также в виде раствора для полоскания.

Коллустан (ментол, хлоргексидин, амилеин) — антисептическое, слабое противовоспалительное действие.

Лечебные леденцы для симптоматического лечения болей в горле

Данные лекарственные формы применяются перорально (таблетки — как перорально, так и сублингвально). Их следует держать во рту до полного рассасывания. Ни в коем случае не следует разжевывать.

Стрепсилс (амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт) — оказывает синергическое антисептическое действие в отношении широкого спектра Гр+ и Гр- микроорганизмов. Взрослым и детям рекомендуется рассасывать по 1 леденцу стрепсилса каждые 2-3 часа, но не более 8 штук в сутки. При беременности его следует применять только по строгим показаниям.

Колдрекс Лари Плюс (диклонин) — серия лечебных леденцов с четырьмя различными вкусовыми добавками (вишневой, лимонной, апельсиновой, смешанной). Оказывает быстрое анальгезирующее действие при болях в горле. Применяется по 1 леденцу не чаще чем через 2 часа.

Таблетки для рассасывания с целью симптоматического лечения болей в горле

Фарингосепт (амбазон) — антисептическое средство для местного применения. После приема таблетки рекомендуется воздерживаться от пищи и жидкости в течение 3 часов.

Септефрил (декаметоксин) — таблетки применяются сублингвально. Их следует держать во рту до полного рассасывания. При приеме таблеток возможна ги-персаливация. После приема следует 1-2 часа воздерживаться от приема пищи и жидкости.

Нео-Ангин (ментол, масло анисовое, масло мяты перечной) — обладает антисептическим, слабым противовоспалительным, дезодорирующим действием. Назначается с интервалом 2-3 часа. Может применяться у детей после 6 лет.

Др.Тайс Анги-септ (ментол, масло мяты перечной) — обладает антисептическим, слабым противовоспалительным, дезодорирующим действием.

Пастилки для симптоматического лечения болей в горле

Септолете (хлорид бензалкония, ментол, масло эвкалиптовое, масло мяты перечной) — обладает антисептическим, слабым противовоспалительным, дезодорирующим действием.

3.5. РИНИТ

Насморк (ринит) — воспаление слизистой оболочки носовой полости. Ринит чаще всего является симптомом острых респираторных заболеваний, но может быть также самостоятельным заболеванием, требующим обязательной консультации врача.

Наиболее распространенные причины ринита

Острые респираторные заболевания.

Вазомоторный (аллергический ринит) — характерны приступы внезапной заложенности носа с обильными водянисто-слизистыми выделениями, чиханьем. Возможна сезонность, связанная с цветением определенных растений (сенной насморк).

Аденоиды (патологическое разрастание носоглоточной миндалины) — характерно нарушение носового дыхания, гнусавый оттенок голоса, сон с открытым ртом, обильное выделение слизистого секрета, заполняющего носовые ходы и стекающего в носоглотку.

Инородные тела в носовом ходе — встречаются, в основном, у детей, характерно одностороннее затруднение дыхания через нос, гнойные выделения из одной половины носа, возможно носовое кровотечение.

Синусит (острое или хроническое воспаление придаточных пазух носа) — характерно затруднение носового дыхания, расстройство обоняния, боль в области лба или разлитая головная боль, возможен субфебрилитет.

Озена (зловонный насморк — хроническое заболевание полости носа с резкой атрофией слизистой оболочки) — характерно образование густых выделений, ссыхающихся в зловонные корки, мучительная сухость и зуд в носу, резкое снижение обоняния, неприятный запах из носа.

"Угрожающими" симптомами, позволяющими заподозрить серьезное заболевание и требующими обязательного направления больного к врачу, являются:

1. Сочетание ринита с повышением температуры выше 38-38,5°C.
2. Неприятный запах из носа.
3. Кровянистые выделения.
4. Гнойные выделения.
5. Сочетание ринита с кашлем, который продолжается более недели (особенно в тех случаях, когда с течением времени отмечается усиление кашля, приступы удушья, нарастающая слабость, отде-

ление густой мокроты или мокроты с примесью крови).

Симптоматическое лечение с помощью безрецептурных препаратов возможно только при аллергическом рините и рините, вызванном острыми респираторными инфекциями. Во всех остальных случаях следует рекомендовать пациенту обратиться к врачу.

Направления симптоматического лечения больных с аллергическим ринитом.

1. Капли в нос, содержащие сосудосуживающие средства.
2. Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов для местного применения.
3. Препараты кромоглициевой кислоты для местного применения (интраназальные аэрозоли и спреи).
4. Антигистаминные средства перорально.
5. Интраназальные аэрозоли и спреи со стероидными гормонами.

Арсенал современных лекарственных средств для симптоматического лечения ринита достаточно велик. Приводим характеристику основных действующих веществ, входящих в состав моно- и комбинированных препаратов для лечения ринита.

Симпатомиметики

Классификация симпатомиметиков по активному ингредиенту

Активный ингредиент	Препарат
Псевдоэфедрин	Судафед, Активфед, Клариназе, Трайфед, Тайленол
Фенилпропаноламин	Тримекс, Колдакт, Эффект, Оринол
Альфа-адреномиметики	
Оксиметазолин	Нокспрей, Африн, Називин, Назол, Фазин
Тетризолин	Тизин
Ксилометазолин	Галазолин, Др. Тайс назальный спрей, Ксимелин, Риноста, Фармазолин, Отривин
Трамазолин	Лазолназал плюс
Нафазолин	Нафтизин, Санорин
Фенилэфрин	Виброцил, Ринопрант, Колдрекс, Нео-Синефрин

- При местном применении оказывают сосудосуживающее действие.
- Способствуют уменьшению отека и гиперемии слизистой полости носа.
- Уменьшают количество отделяемого секрета.
- Облегчают носовое дыхание.
- Стимулируют ЦНС.
- Могут вызывать нарушение сна, головную боль, повышение АД, повышенную возбудимость, тремор, снижение аппетита.

Сосудосуживающие средства, рекомендуемые для симптоматического лечения ринита у детей

- Капли для детей в возрасте от 0 до 6 лет — оксиметазолин 0,01%.
- Капли для детей старше 6 лет — оксиметазолин 0,025%.

- Спрей интраназальный для детей старше 6 лет — оксиметазолин 0,05%, ксилометазолин 0,05%, 0,1%.
- Дозированный аэрозоль ксилометазолина.

Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (для местного применения)

Активный ингредиент	Препараты
Левакабастин	Гистимет
Азеластин	Аллергодил
Лоратадин	Агистам, Кларитин, Лоратадин-КМП, Лоризан-КМП, Лорфаст, Флонидан
Фексовенадина гидрохлорид	Алтива, Телфаст

- Ингибируют высвобождение медиаторов воспаления.
- Оказывают противоаллергическое, противоотечное и противозудное действие.
- Могут оказывать седативное действие.

Стабилизаторы мембран тучных клеток (для местного применения) - уменьшают проявление аллергических реакций, предупреждают высвобождение медиаторов аллергии и воспаления. В первые дни применения препаратов кромоглициевой кислоты возможно раздражение слизистой носа.

Активный ингредиент	Препарат
Кислота кромоглициевая	Кромосол, Кромогексал, Ифирал, Кромоглин

Стероидные гормоны (для местного применения)

- Оказывают противоаллергическое, противовоспалительное, противоотечное действие.
- Облегчают носовое дыхание.
- Снижают секрецию слизи.

Активный ингредиент	Препарат
Беклометазон	Альдецин, Беконазе, Насобек Хейфевер
Флутиказон	Фликсоназе
Мометазон	Назонекс
Триамцинолон	Назакорт

Прочие средства для лечения ринита

Приведенные выше активные ингредиенты входят в состав большинства зарегистрированных в Украине препаратов для лечения ринита. Кроме этого, существует еще ряд других средств.

Салин (0,6% р-р натрия хлорида) — может применяться для промывания полости носа у взрослых и детей.

Пиносол (масло сосны обыкновенной, масло эвкалиптовое, тимол, токоферола ацетат). Оказывает противомикробное (анти-септическое), противовоспалительное, противоотечное действие. В начале лечения применяется каждый час, затем 3-4 раза в сутки. При

применении препарата возможно чувство жжения, зуд, гиперемия или отек слизистой. Противопоказан при аллергическом рините и детям до 1 года.

Бороментол (кислота борная, ментол, вазелин). Оказывает антисептическое, слабое болеутоляющее действие. При применении препарата возможно чувство жжения. Противопоказан детям до 1 года.

Колдакт (хлорфенамина малеат — H₁-гистаминоблокатор, фенилпропаноламина гидрохлорид — симпатомиметик). Быстродействующее комплексное средство для лечения ринита и симптоматической терапии ОРЗ. Обладает противоотечным, противовоспалительным, антиаллергическим действием.

Колд-флю — кроме хлорфенамина малеата и фенилпропаноламина гидрохлорида содержит также кофеин и парацетамол, оказывающий жаропонижающее действие.

Фервекс (парацетамол, фенилпропаниол гидрохлорид) — оказывает противовоспалительное, жаропонижающее, анальгетическое действие, облегчает носовое дыхание.

Ринопронт (фенилэфрин и карбиноксамипа малеат)

Лекарственные препараты для симптоматического лечения ринита выпускаются в различных лекарственных формах, каждая из которых имеет свои особенности, определяющие выбор препарата для конкретного пациента.

Капли в нос

Способ применения капель в нос

Перед применением капель тщательно прочищают нос. Затем препарат по 3-4 капли закапывают в каждую ноздрю при запрокинутом положении головы. Это положение головы сохраняют в течение нескольких минут.

Интраназальные аэрозоли (спреи)

Способ применения назальных спреев

Перед введением препарата следует аккуратно почистить нос. Насадку-распылитель флакона следует держать вертикально, наконечником кверху. Держа голову прямо, вводят наконечник-распылитель в носовой ход и резко нажимают один раз на флакон. Во время впрыскивания втягивают воздух носом. Не следует отклонять назад голову и переворачивать флакон при впрыскивании спрея в носовую полость.

Назальные гели

Способ применения назальных гелей.

Перед закладкой геля тщательно прочищают нос. Затем на мизинец берут небольшое количество препарата и вводят по очереди в каждую ноздрю как можно глубже. Ноздри закрывают с двух сторон. При этом гель распределяется в носовых ходах. У детей и пожилых пациентов для введения геля можно применять ватные палочки и тампоны.

Назальные мази и кремы.

Способ применения назальных мазей и кремов.

Столбик мази или крема длиной около 0,5 см накладывают на ватный тампон и 3-4 раза в сутки наносят на переднюю часть слизистой оболочки носовой полости. Затем, умеренно сдавливая крылья носа, равномерно распределяют по всей слизистой оболочке.

3.6. КОНЬЮНКТИВИТ

Конъюнктивит (conjunctivitis) — воспаление соединительнотканной оболочки глаза.

ПРИЧИНЫ КОНЬЮНКТИВИТА:

Острый конъюнктивит при бактериальной, вирусной инфекции.

Аллергический конъюнктивит.

Конъюнктивит как симптом серьезных заболеваний органов зрения – глаукома, кератит, увеит.

Угрожающие» симптомы при конъюнктивите:

1. Боль в глазу.
2. Сочетание конъюнктивита с повышением температуры выше 38-38,5°C.
3. Сочетание конъюнктивита с головной болью.
4. Сочетание конъюнктивита со снижением остроты зрения.
5. Появление болезненности при пальпации закрытых глаз.
6. Появление болезненных ощущений при зрительной работе (чтении, просмотре телевизора и т.п.).
7. Появление признаков светобоязни, усиление слезотечения.

Самостоятельное лечение конъюнктивита с помощью ОТС-препаратов возможно не более 2-х дней! Если симптомы воспаления оболочки глаза сохраняются - обязательно обращение к врачу!

Сравнительная характеристика лекарственных средств, применяемых для симптоматического лечения конъюнктивита

Международное название	Торговые названия	Возможность назначения		Характерные особенности и побочные эффекты
		Беремен-детям	Детям	

АНТИБИОТИКИ

Хлорамфеникол	Левомецетин, Хлорсиг	с осторожностью	+	Возможна местная реакция — ощущение жжения или боль, отек конъюнктивы.
Гентамицин	Гентамицин	с осторожностью	+	Возможна эритема, зуд и другие проявления гиперчувствительности.
Тобрамицин	Бруламицин, Тобрекс	с осторожностью	+	Возможна местная реакция — ощущение жжения или боль, отек конъюнктивы.
Норфлоксацин	Шиброксин, Нормакс	с осторожностью	+	Возможна местная реакция — ощущение жжения или боль, отек конъюнктивы, светобоязнь.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Сульфацетамид	Сульфацил натрия	+	+	Возможна местная реакция - — ощущение жжения или боль, отек конъюнктивы
---------------	------------------	---	---	--

АНТИСЕПТИКИ

Цинка сульфат	Циделон	+	+	Возможны местные проявления реакции гиперчувствительности.
Декаметоксин	Офтадек, Декацилонг	+	+	Потенцирует действие других антимикробных средств. Возможны местные проявления реакции гиперчувствительности.
Кислота борная	Офтальмосептонекс*	+	+	Возможны местные проявления реакции гиперчувствительности.

АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА — СИМПАТОМИМЕТИКИ

Тетризолин	Визин	не рекомендуется	после 6 лет	Не следует смешивать с любыми другими растворами. Не назначают при беременности и лактации. Не назначается лицам с ГБ и ИБС. При применении возможны ощущение жжения, диплопия, нарушение зрения (опасно управлять автомобилем).
Оксиметазолин	Африн	не рекомендуется	после 6 лет	Возможно сужение сосудов, при чрезмерном применении — повышение АД.
Нафазолин	Санорин- Аналергин, Нафкон-А	с осторожностью	после 2 лет	Возможно ощущение жжения. При передозировке возможна повышенная раздражительность.

АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА — СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Лодоксамид	Аломид	с осторожностью	после 4 лет	Возможно ощущение жжения, зуд, слезотечение.
Азеластин	Аллергодил 44	запрещено в I триместре и при лактации	после 12 лет	Возможно ощущение жжения, зуд, слезотечение.
Левакабастин	Гистимет	не рекомендуется	после 6 лет	Возможно ощущение жжения, зуд, слезотечение.
Кислота кромоглициевая	Аллергокром, Лекролин, Кромогексал, Хай-кром	не рекомендуется	после 4 лет	При применении возможны ощущение жжения, диплопия, нарушение зрения (опасно управлять автомобилем).

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ацикловир	Зовиракс	Только по назначению врача	Только по назначению врача	При применении возможны ощущение слабого жжения или слабое раздражение.
Идоксуридин	Офтан Иду	противопоказан	противопоказан	При применении возможны раздражение, боль, воспаление и отек век, фотофобия, точечные поражения на роговице, поверхностный диффузный кератит, замедление заживления ран, закупорка протоков слезных желез.

Фармацевтическая опека при применении препаратов для симптоматического лечения конъюнктивитов.

Глазные капли, содержащие антибиотики, не рекомендуется применять при банальных инфекциях из-за опасности развития резистентных штаммов микроорганизмов.

Самостоятельно, в рамках самолечения, для облегчения симптомов конъюнктивита следует применять только глазные капли. Лечение глазными мазями требует консультации врача.

При применении глазных капель лицам, носящим контактные линзы: линзы обязательно следует снимать!

При приеме антиаллергических капель изредка могут возникать нарушения зрения (затуманивание, двоение в глазах), поэтому при использовании этих препаратов не рекомендуется вождение автомобиля.

Противоаллергические препараты из группы симпатомиметиков не следует применять лицам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь), щитовидной железы.

Глазные капли, содержащие кортикостероиды, можно применять только по рекомендации врача!

3.7. КАШЕЛЬ

Кашель (tussis) — рефлекторный форсированный звучный выдох, который возникает как защитная реакция при скоплении в воздухопроводящих путях слизи, мокроты или попадании инородных тел.

А. Сухой кашель:

1. Ларингит; 2. Сухой плеврит; 3. Кашель курильщика; 4. Сдавление бронхов новообразованием; 5. В начале заболеваний (острый бронхит, туберкулез, острая пневмония, рак легкого, абсцесс легкого).

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Противокашлевые центрального действия: наркотические — кодеин (кодипронт), декстрометорфан; ненаркотические — глауцина гидрохлорид (глаувент), окселадина цитрат (тусупрекс).

Противокашлевые периферического действия: либексин.

Б. Влажный кашель:

1. Острые респираторные заболевания 2. Бронхит (острый и обострение хронического) 3. Пневмония 4. Туберкулез 5. Бронхоэктатическая болезнь

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ. Отхаркивающие (препараты, способствующие отделению жидкой мокроты): растительные отвары и настои (солодка, корень алтея, мать-и-мачеха, анис, фенхель, чабрец), терпингидрат, иодиды калия и натрия, натрия гидрокарбонат. Муколитики (препараты, способствующие разжижению мокроты): ацетилцистеин, бромгексин, месна, амброксол.

Угрожающие» симптомы при кашле:

Кашель, который продолжается долго (особенно в тех случаях, конием времени отмечается усиление кашля).

Кашель, сопровождающийся длительно (неделями) сохраняющейся температурой 37,5°-38°С.

Кашель, сопровождающийся высокой (свыше 38°С) температурой в течение 3-х и более дней.

Кашель, сопровождающийся одышкой, болями в грудной клетке при дыхании.

Кашель, который сопровождается отделением густой зеленоватой мокроты.

Кашель, который сопровождается отделением мокроты с прожилками крови.

Сравнительная характеристика противокашлевых средств, применяемых для симптоматического лечения сухого кашля

Международное название	Торговые названия	Основные побочные эффекты				Возможность назначения			Нежелательное взаимодействие
		Угнет. дыхат. центра	Запоры	Привык. зависимость	Другие	Беременным	Детям	Пожилым	

Противокашлевые средства центрального действия (наркотические)

Кодеин	Каффетин, Кодипронт, Солпадеин, Неокодион, Кодтерпин	+	+	+	-	Противопоказан	после 12 лет	коррекция дозы	с алкоголем, снотворными, анальгетиками, психотропными
--------	--	---	---	---	---	----------------	--------------	----------------	--

Декст-роме-торфан	Акодин, Атуссин, Робитуссин, Солдрекс-найт, Гриппекс, Колдран, Мукодекс, Туссин-плюс	+/-	+/-	-	-	с осторожностью	после 12 лет	+	с алкоголем, снотворными, анальгетиками, психотропными (выраженное угнетение ЦНС, дыхания)
-------------------	--	-----	-----	---	---	-----------------	--------------	---	--

Противокашлевые средства центрального действия (ненаркотические)

Глауцина гидрохлорид	Глаувент	-	-	-	↓ АД, головкружение	с осторожностью	+	без сопутствующей ГБ	не описано
Окселадин	Тусупрекс, Пакселадин	-	-	-	-	+	+	+	не описано
Бутамирата цитрат	Синекод, Стоптуссин	-	-	-	Головокружение	Не рекомендуется в 1 триместре	Сироп-с 3 лет таб. - 12 лет	+	не описано

Противокашлевые средства периферического действия (ненаркотические)

Преноксидиазин	Либексин, Глибексин	-	-	-	Тошнота, диарея	с осторожностью	+	+	Не описаны
----------------	---------------------	---	---	---	-----------------	-----------------	---	---	------------

3.8. ЗАПОР

Запор (obstipatio) — нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации (более чем на 48 ч) по сравнению с индивидуальной физиологической нормой или в систематически недостаточном опорожнении кишечника

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ЗАПОРА:

1. Патология толстого кишечника – колит, атония, спазм, геморрой, трещины заднего прохода, болезнь Крона, полипоз толстой кишки.
2. Нарушения обмена веществ – обезвоживание, гипофункция щитовидной железы, гипофункция надпочечников.
3. Особенности питания – резкая смена рациона, недостаток в пище растительной клетчатки, избыток жира в рационе, недостаточное потребление

ние жидкости, избыток железа в пище, дефицит фолиевой кислоты.

4. Применение ЛС – антацидов, содержащих соли алюминия, антигистаминных препаратов, антидепрессантов, нейролептиков и психотропных средств, опиатов (кодеин), блокаторов кальциевых каналов, препаратов железа, диуретиков (гипотиазид, фуросемид), бета-адреноблокаторов.

Угрожающие» симптомы при запоре:

- Повышение температуры.
- Следы крови в стуле.
- Сильные боли в животе.
- Резкое вздутие живота.
- Рвота.
- Потеря веса.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЗАПОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕОБЛАДАЮЩИХ НАРУШЕНИЙ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Лечебные мероприятия	Спастические запоры	Атонические запоры
Диета	Более щадящая диета, прием пищи в теплом виде.	Менее щадящая диета, сырые овощи и фрукты, включение холодных
Минеральные воды	1-1,5 стакана в подогретом виде без газа 2-3 раза в день за 1 час до	1 стакан в холодном газированном виде 2-4 раза в день за 1-1,5 часа до
Нормализация моторной функции	1) Спазмолитики — галидор, но-шпа, папаверин, феникаберан 2) Холинолитики — пирензепин 3) Дофаминолитики — сульпирид (догматил, эглонил) и метоклопрамид (реглан, церукал) 4) Небольшие дозы нифедипина 5) Фитотерапия: настои цветков липы, ромашки, календулы, тысячелистника, травы душицы, мелиссы, мяты, соплодий хмеля, плодов фенхеля, моркови.	1) Антихолинэстеразные средства — прозерин, галантамин 2) Небольшие дозы резерпина, а- и β-адреноблокаторов 3) Фитотерапия: а) небольшие дозы препаратов растений адаптогенов — настоек и экстрактов корня и листьев женьшеня, родиолы, лимонника, левзеи, элеутерококка, отваров корней аралии, заманихи и др. б) настои травы вербены, горца почечуйного, льнянки обыкновенной.
Лечебная физкультура	Упражнения на расслабление.	Упражнения, тренирующие мышцы живота и тазового дна.
Физиотерапия	Электрофорез с папаверином, дибазолом, но-шпой, солями магния; тепловые процедуры (диатермия, аппликации парафина, теплые ванны и др.).	Электрофорез солей кальция, электростимуляция толстой кишки с помощью аппарата «Амплипульс», кишечный душ и др.

По основной направленности действия различают средства:

1 - Средства, нормализующие абсорбцию воды и усиливающие перистальтику кишечника. Это прежде всего группа

а) препаратов, содержащих антрагликозиды.

Корень ревеня – порошки и табл. 0,5-2,0 г на прием;

Кора крушины – отвар: 1 ст.л. коры + стакан кипятка, кипятят 20 минут, процеживают, остужают, по ½ стакана утром и вечером; табл. 0,2 г – 1-2 т перед сном; экстракт 40 капель.

Лист сенны: водный настой – 5-10 г измельченных листьев залить стаканом кипящей воды, кипятить 5 минут, настаивать 1 час, процедить, остудить - по 1 ст.л. 1-3 раза в день. Препараты сенны: сеннаде, глаксена, сеннадексин, антрасеннин (по 1-3 табл. на ночь). Короткими курсами (не более 2-х недель).

В практике широко используют комбинированные препараты, в которых сенна является составным компонентом, - агиолак, регулак, кафиол. Этими препаратами также не рекомендуется пользоваться длительно.

Кафиол – брикет 1/2 – 1 брикет в день (листья сенны + плоды сенны + плоды сливы + плоды инжира + вазелиновое масло).

Регулак - состав как у кафиола, но нет мякоти плодов сливы.

Механизм действия:

Раздражают рецепторы, ответственные за растяжение просвета кишки под давлением, что в свою очередь возбуждает перистальтику. Слабительные препараты этой группы действуют через 8-12 часов после приема. Препараты сенны и крушину не применяют при спастических запорах, поскольку они могут вызвать боль в толстой кишке.

Показания: Хронические атонические запоры, облегчение дефекации при геморрое, трещинах прямой кишки, подготовка к оперативным вмешательствам и диагностическим процедурам.

ПД: при длительном применении: привыкание; колиты с последующей атрофией слизистой оболочки; атония кишечника; гепатотоксичность; окрашивание пота, мочи, молока в кислой среде в желтый цвет., в щелочной – в красный; гипокалиемия.

Б) препараты – производные дифенилметана.

Бисакодил (дульколак, лаксбене, лелак, лаксакодил). Стимулирует чувствительные рецепторы стенки толстой кишки путем непосредственного контакта со слизистой оболочкой кишечника. В результате повышается секреция слизи в толстой кишке, ускоряется и усиливается ее перистальтика. Дульколак выпускается также в свечах, действие которых наступает уже через 1 ч.

Фенолфталеин (пурген), т. по 0,05 и 0,1 г 1-3 раза в день.

Показания: запоры различного генеза, метеоризм, подготовка к оперативным и диагностическим процедурам.

ПД: боль в животе спастического характера, при передозировке – понос, кожная сыпь. Противопоказаны при кишечной непроходимости. Фенолфталеин – кишечные колики, гипокалиемия, тахикардия, коллапс, гепато- и нефротоксичность, аллергические реакции. Противопоказан при кишечной непроходимости, заболеваниях почек.

В). Синтетические препараты. Натрия пикосульфат (гутталакс, лаксигал).

Гутталакс выпускается в виде раствора для внутреннего применения, легко дозируется, в среднем применяется по 10 капель, при необходимости - до 15 капель.

Показания: запор (кроме атонического), обусловленный сменой характера и режима питания, тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями; для очищения кишечника в до- и послеоперационном периоде; в акушерской и гинекологической практике; для облегчения дефекации при геморрое.

ПД: нарушение электролитного баланса, противопоказан при кишечной непроходимости, боли в животе невыясненной этиологии.

Г). Осмотические слабительные средства.

Неорганические соли (солевые слабительные). Соли имеют в составе анионы и катионы, плохо всасываемые из кишечника и создающие повышенное осмотическое давление. Последнее препятствует обратному всасыванию воды из кишечника. Увеличение объема приводит к растяжению и к рефлекторной стимуляции перистальтики.

Магния сульфат (английская соль), Натрия сульфат (глауберова соль), Карловарская соль. По 15-30 г в 0,5-1 стакане воды утром натощак. Эффект наступает через 1-4 часа. Прием достаточного количества воды (2-3 стакана).

Показания: пищевые и др. отравления, хронический гепатит, холецистит, отек мозга, ожирение.

ПД: при передозировке – угнетение ЦНС, седативное, снотворное действие, обезвоживание. Противопоказаны при энтероколитах, ЖКБ.

Лактулоза (дуфулак, нормазе). В качестве слабительного средства доза лактулозы 15 мл дважды в день.

Показания: лактулоза эффективна при запорах на фоне спаечного процесса в брюшной полости, у лиц пожилого возраста, при запорах у женщин после гинекологических операций; гепатиты, ХПН, цирроз печени, сальмонеллез, дисбактериоз.

ПД: метеоризм в первые дни лечения, при частом применении в больших дозах – нарушение водно-электролитного баланса.

Форлак – это осмотическое слабительное средство, действующее на всем протяжении кишечника. Форлак особенно показан пожилым пациентам, страдающим сахарным диабетом, гипертонической болезнью, почечной и печеночной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, беременным. Форлак назначается по 2 пакетика (20 г), растворенных в стакане воды, ежедневно утром, курс – 10 дней. ПД: не выявлено.

Фортранс - применяется в качестве эффективного средства подготовки кишечника к эндоскопическим исследованиям. Порошок фортранса выпускается в пакетиках по 74 г, который растворяют в 3-4 л воды и назначают внутрь в 1-2 приема амбулаторно.

Д). Касторовое масло. Во флаконах по 25, 30, 50 мл; капсулах. Слабительный эффект наступает через 5-6 часов.

Показания: эпизодические запоры, подготовка к рентгенологическому исследованию.

ПД: рвота, умеренные спастические боли в животе, сокращения матки, гипокалиемия.

2. Средства, способствующие увеличению объема содержимого кишечника – «наполнители».

К ним относятся отруби, морская капуста и препарат из нее – ламинарид; семена подорожника. Эти средства известны как наполнители. Слабительный эффект их связан со способностью высокомолекулярных полисахаридов растительного сырья набухать в желудочно-кишечном тракте за счет связывания с водой и, увеличиваясь в объеме, раздражать рецепторы слизистой оболочки кишечника, способствуя его опорожнению.

Морская капуста – внутрь по 0,5-1 ч.л. после еды на ночь. Эффект через 10-24 часа.

Ламинарид – внутрь по 1-2 ч.л. 1-3 р/д после еды, запивая 0,5 стакана воды.

Показания: хронические атонические запоры, особенно у больных атеросклерозом. ПД: при длительном приеме развивается йодизм (насморк, кашель), угнетение функции щитовидной железы. Противопоказания: гломерулонефрит, геморрагический диатез, нарушение функции щитовидной железы.

Подорожника семена (мукофальк). 1 ч.л. (1 пакетик) 2-6 раз в день. Дозу разводят в 1 стакане воды и запивают еще одним стаканом. Показания: острые отравления липофильными ядами, хронические запоры. ПД: тошнота, снижение аппетита.

Семя подорожника и льняное семя, являющиеся источниками пищевых волокон, стали основой для создания новых препаратов - мукофалька (ФРГ), файберлакса (США). Пищевые добавки: Файбер-капсулы и лактофайбер – растительные волокна из сои, яблок, цитрусовых в комплексе с лактобактериями, улучшающими микрофлору кишечника.

3. Средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника, размягчающие каловые массы.

Вазелиновое масло. По 1-2 ст.л. в день между приемами пищи. Эффект через 6-8 часов. Показания для размягчительных средств: при трещинах в области анального сфинктера, геморрое, при заболевании сердца, беременности, лицам старческого возраста, с ожирением, т.е. при состояниях, когда нежелательно излишнее напряжение при дефекации.

Не всасывается в кишечнике, механически облегчает прохождение каловых масс и вызывает их разрыхление. При длительном его применении снижается всасывание жирорастворимых витаминов (А и Д) и повышается риск образования злокачественных опухолей в желудочно-кишечном тракте. Вазелиновое масло входит в состав таких комплексных слабительных средств, как агрол, лаксофеин (Египет), Мил-пар (Великобритания).

Жидкий парафин – это минеральное масло, состоящее из смеси углеводов, полученных из продуктов нефти. Не усиливает перистальтику, но позволяет снизить напряжение при дефекации, т.к. обладает размягчающим действием. Применяют в дозе 8-30 мл.

При медикаментозном лечении запора желательно начинать со слабительных средств, обладающих свойствами наполнителей, особенно у больных с синдромом раздраженной толстой кишки. При их недостаточной эффективности возникает необходимость применения слабительных средств из группы

стимуляторов растительного происхождения. При подозрении на спастический колит показаны препараты красавки.

При дисбактериозе больным запором назначают препараты, нормализующие флору кишечника. Наиболее часто используются производные нитрофурана (фуразолидон, фурагин по 2 таблетки 3-4 раза в день в течение 7-10 дней), производные 8-оксихинолина (энтеросептол, интестопан, мексаформ, мексаза по 1 таблетке 3 раза в день 7-10 дней), а также средства, содержащие живые культуры микроорганизмов (бифидумбактерин, бификол, лактобактерин 3-5 раз в сутки 3-4 недели).

Размягчающие слабительные средства показаны при трещинах в области анального сфинктера, геморрое, при заболеваниях сердца, беременности, лицам старческого возраста с ожирением, т.е. при состояниях, когда нежелательно излишнее напряжение при дефекации.

Основные показания к применению осмотических слабительных – отравление пищевыми или лекарственными средствами для эвакуации последних из ЖКТ. Используются они и для удаления паразитов из кишечника после лечения антигельминтными средствами.

Касторовое масло рекомендуется главным образом перед оперативными вмешательствами на органах брюшной полости и при подготовке к рентгенологическому исследованию органов брюшной полости.

У больных с первичным поражением кишечника и вторичным запором лечение должно быть направлено на коррекцию основного заболевания, а не на ликвидацию запоров.

3.9. ДИАРЕЯ

Диарея (diarrhea) — учащение (более 3 раз за последние 24 часа, у грудных детей более 5-7 раз) или/и разжижение стула. Различают диарею:

- острую (продолжительность не превышает 2-3 недель);
- хроническую (продолжительность более 3 недель).

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ДИАРЕИ:

У больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта - Неспецифический язвенный колит, Болезнь Крона (терминальный илеит), Кишечные инфекции, Синдром укороченной кишки, Диарея после холецистэктомии, Амилоидоз, Эндокринные дискинезии, Хронический гастрит с пониженной секрецией.

У здоровых лиц - Употребление цельного молока у пациентов с лактазной недостаточностью, Нарушение диеты (резкое изменение рациона питания, состава воды, употребление незрелых фруктов, переизбыток), Внезапный испуг («медвежья болезнь»), Применение лекарственных препаратов (антибиотиков, антацидов, содержащих соли магния, препаратов калия, сульфаниламидов, антикоагулянтов, дигиталиса, холестирамина, сорбитола, маннитола).

«Угрожающие» симптомы при диарее:

1. Наличие крови в каловых массах. 2. Стул в виде «рисового отвара». 3. Повышение температуры тела. 4. Тошнота. 5. Рвота. 6. Диарея сопровождается сильной болью в животе. 7. Диарея наблюдается одновременно у нескольких членов семьи.	8. Диарея длится в течение нескольких последних недель. 9. Диарея сопровождается потерей сознания. 10. Диарея сопровождается сильной жаждой, сухостью во рту, сухостью кожных покровов. 11. Диарея сопровождается выделением малого количества мочи. 12. Диарея при беременности.
--	---

Основное место в лечении диареи занимает терапевтическое воздействие на заболевание, послужившее причиной её развития. Например, при острой инфекционной диарее решающее значение придается регидратационной терапии и (при наличии показаний) дифференцированному применению антибиотиков. При лечении хронической диареи у больных НЯК и болезнью Крона главное внимание уделяется своевременному назначению препаратов 5-аминосалициловой кислоты или кортикостероидов.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАРЕИ.

1. Антиперистальтические. Лоперамид (диарол, имодиум, лопедиум, лоперамид-КМП, лоперамид-Риво).

Фармакодинамическая активность имодиума связана со снижением пропульсивной двигательной активности кишечника и увеличением времени транзита его содержимого. Действие препарата наступает быстро и продолжается 4-6 часов. Применяется в первую очередь для лечения функциональной диареи.

При возникновении первого эпизода острой диареи назначают одномоментно 2 капсулы (4 мг) с последующим приемом 1 капсулы (2 мг) после каждого акта дефекации. Общая суточная доза имодиума при самостоятельном приеме не должна превышать 8 мг. Если больной находится под медицинским наблюдением, общая суточная доза препарата может быть повышена максимум до 16 мг. Если диарея не прекращается в течение 48 часов, дальнейший прием имодиума необходимо отменить. При хронической диарее общую суточную дозу препарата подбирают индивидуально. В среднем она составляет 2 капсулы в день. Имодиум обычно хорошо переносится, ПЭ (сухость во рту, тошнота, усталость, головная боль) встречаются редко.

Применение имодиума не показано при лечении острой инфекционной диареи, протекающей с высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, появлением в кале примеси крови, поскольку при этом замедляется освобождение организма от возбудителя заболевания. Имодиум нельзя также применять при лечении больных с распространенными формами НЯК и болезни Крона, так как при этом возрастает опасность развития кишечной непроходимости.

2. Препараты с преимущественно вяжущим и противовоспалительным действием.

Наиболее известным препаратом этой группы, широко применяющимся при лечении диареи, является таннакомп, в состав 1 таблетки которого входит 500 мг танина альбумината и 50 мг этакридина лактата.

Таннакомп применяется прежде всего *для лечения диареи путешественников*. У туристов, посещавших Турцию и проживавших в отеле среднего класса, совершавших круиз по Нилу, прием таннакомпа приводил не только к быстрому уменьшению частоты актов дефекации и улучшению консистенции стула, но и эффективно снижал риск возникновения диареи.

При лечении острой диареи таннакомп применяют обычно по 1-2 таблетки 4 раза в день до полного прекращения диареи (как правило, в течение 3-5 дней). С профилактической целью таннакомп назначают в дозе 1-2 таблетки 2 раза в день.

3. Препараты с преимущественно адсорбирующим и обволакивающим действием.

К препаратам дающим антидиарейный эффект главным образом за счет адсорбирующего и обволакивающего действия, относятся смекта, аттапульгит, энтеродез и полифепан.

Смекта представляет собой природный силикат алюминия и магния. Применение смекты даёт хорошие результаты у больных с острыми кишечными инфекциями, особенно в педиатрической практике. Принимают внутрь в виде суспензии, получаемой при размешивании 3 г порошка в кипяченой воде. Средняя суточная доза препарата составляет 9 г.

Аттапульгит (каопектат, неоинтестопан) представляет природную очищенную смесь гидратов силиката магния и алюминия. Назначают по 2 таблетки (1,5 г) или 2 столовые ложки суспензии (30 мл) после первого эпизода диареи и каждого последующего акта дефекации. Максимальная суточная доза препарата составляет 12 таблеток или 14 столовых ложек суспензии. Таблетки принимают целиком и запивают водой. Неоинтестопан, выпускаемый в таблетках по 0,63 г, назначают в дозе 4 таблетки после первого эпизода жидкого стула и далее по 2 таблетки после каждого акта дефекации (максимально по 14 таблеток в сутки).

Продолжительность приема аттапульгита не должна превышать 2 суток. Отсутствие улучшения на фоне приема препарата должно служить основанием для пересмотра и уточнения диагноза заболевания.

Энтеродез представляет собой растворимый в воде низкомолекулярный поливинилпироллидон. Принимают внутрь 1-3 раза в день, растворив 5 г порошка в 100 мл кипяченой воды. Полифепан относится к адсорбентам природного происхождения. Назначают внутрь в виде гранул или пасты по 1 столовой ложке 3-4 раза в день перед едой (перед приемом препарат размешивают в стакане воды в течение 2 минут). Лечение продолжают до исчезновения явлений интоксикации (как правило, 5-7 дней).

К этой группе относятся активированный уголь. Суточная доза – до 20-30 г в виде водной взвеси. Число приемов в сутки – 2-3, между приемами пищи.

Гастерин пакетик с гелем для приема.

Полисорб – порошок, суточная доза – 6-9 г, число приемов в сутки – 3, за 30 минут до еды.

4. Пробиотики. Нормализация микрофлоры кишечника.

Широкое распространение антибиотиков при лечении различных заболеваний часто сопровождается развитием у больного диспепсических явлений и диарейного синдрома, одного из причин возникновения которого являются изменения состава бактериальной флоры кишечника, в частности размножение в ряде случаев Клостридий. Профилактика и лечение подобных нарушений включает в себя назначение пробиотиков – биотерапевтических препаратов, восстанавливающих нормальный состав микрофлоры кишечника. К данной группе ЛС относятся энтерол, бактисубтил, бифидумбактерин, колибактерин, бификол и лактобактерин, линекс и хилак.

Энтерол применяется прежде всего для предупреждения возникновения диареи при лечении антибиотиками. Хорошие результаты получены при лечении хронической диареи у ВИЧ-инфицированных пациентов, синдрома раздраженного кишечника.

Энтерол назначают по 1-2 капсулы или пакетика, содержащих 250 мг лиофилизированных дрожжей, 1-2 раза в день. При этом капсулы запивают глотком жидкости, а содержимое пакетика смешивают с водой. Продолжительность лечения при острой диарее составляет обычно несколько дней, при профилактическом применении с целью предупреждения антибиотикоассоциированной диареи определяется длительностью антибиотикотерапии, при функциональной диарее может возрастать до 2-4 недель.

Бифидумбактерин представляет собой лиофилизированную массу живых бифидобактерий. Бификол содержит комбинацию микробной массы бифидобактерий и кишечной палочки. В состав колибактерина и лактобактерина входят соответственно лиофилизаты живых бактерий кишечной палочки и лактобактерий.

Указанные препараты, восстанавливающие нормальное содержание бифидобактерий, кишечной палочки и лактобактерий, применяют с целью коррекции состава бактериальной флоры кишечника (в частности, при диарее, вызванной приемом антибиотиков). Их назначают за 30-40 минут до еды в разведенном виде (1 чайная ложка кипяченой воды на 1 дозу). Продолжительность лечения составляет не менее 2-3 недель.

Бифидумбактерин (по 5 доз внутрь) используют в тех случаях, когда уменьшается общее количество бифидобактерий при достаточном содержании нормальных штаммов кишечной палочки.

Колибактерин (по 6-12 доз в сутки) применяют при снижении общего количества нормальных штаммов кишечной палочки или при обнаружении кишечной палочки с низкой ферментативной активностью и гемолизирующих штаммов кишечной палочки при нормальном содержании бифидобактерий.

Бификол (по 5-10 доз в сутки) назначают больным, у которых оказывается сниженным как содержание бифидобактерий, так и общее количество ки-

шечной палочки. Лактобактерин (по 5-10 доз в день) показан при снижении общего количества лактобактерий.

К комбинированным пробиотическим препаратам, применяющимся для коррекции состава кишечной микрофлоры, относятся также линекс и хилак форте. Линекс содержит в своем составе лиофилизированные бактерии. Препарат назначают по 2 капсулы 3 раза в день. Хилак форте, в состав которого, помимо биологически активных веществ-микроорганизмов, входят аминокислоты, лактоза и летучие жирные кислоты, принимают по 40-60 капель 3 раза в день до или во время еды с небольшим количеством жидкости.

1. Солевые составы для пероральной регидратации.

Гастролит, гастролит с апельсиновым ароматом, регидрон (порошки и дозированные пакетики).

2. Препараты ферментов.

Дигестин, дистал, креон, мезим форте, панзинорм, фестал, энзимтал.

Антибактериальная терапия.

Ко-тримоксазол - т. по 480 и 960 мг, суточная доза – 1920 мг в 2 приема.

Эрсефурил – к. по 200 мг и суспензия 4%-220 мг х 4 р/с.

Норфлоксацин – т. по 400 и 800 мг; 400 мг/с в 2-3 приема.

Норбактин – т. по 200 мг 2-3 р/с.

Нормикс, ципринол, эритромицин, эригексал, реципро, кларитромицин.

**Перечень
вопросов по клинической фармации для комплексного
государственного экзамена**

1. Содержание и задачи клинической фармации. Ее связь со смежными дисциплинами. Пути и средства симптоматической терапии лихорадки. Безрецептурные лекарственные препараты для лечения лихорадки.
2. Современная концепция самолечения. Самолечение и фармацевт. Пути и средства симптоматической терапии болей в горле. Безрецептурные лекарственные препараты для лечения болей в горле.
3. Фармацевтическая опека как ответственность фармацевта перед конкретным пациентом за эффективность лекарственной терапии. Место фармацевтической опеки в общей системе здравоохранения населения. Понятие о болезни – острое и хроническое, основное и сопутствующее заболевание, осложнения.
4. Виды побочного действия лекарств. Дать краткую характеристику каждого из них. Привести примеры. Методы контроля эффективности и безопасности антиангинальной терапии.
5. Понятие о сущности болезни. Синдромы и симптомы заболеваний. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии ревматоидного артрита.
6. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии пневмонии. Пути и средства симптоматической терапии кашля. Безрецептурные лекарственные препараты для лечения кашля.
7. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии хронического обструктивного заболевания легких. Клиническая фармакология бронходилататоров (адреноагонисты, М-холинолитики, метилксантины).
8. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии бронхиальной астмы. Клиническая фармакология лекарственных средств, устраняющих воспалительный отек слизистой бронхов (глюкокортикоиды, кромоны).
9. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии атеросклероза. Клиническая фармакология гиполипидемических лекарственных препаратов.
10. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии ишемической болезни сердца (стенокардии). Клиническая фармакология антиангинальных препаратов: нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция
11. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. Критерии эффективности и безопасности диуретической терапии.
12. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии подагры. Лекарственный анамнез: общее понятие, методика сбора, значение лекарственного анамнеза для повышения эффективности лекарственной терапии.

13. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии гипертонической болезни. Методы контроля эффективности и безопасности антигипертензивной терапии.
14. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии ревматической лихорадки. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов
15. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии системной красной волчанки. Побочные действия глюкокортикоидов и роль провизора в их профилактике.
16. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии хронического панкреатита. Клинические методы оценки (субъективные и объективные) фармакотерапии.
17. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии хронического холецистита. Клиническая фармакология желчегонных лекарственных препаратов (холеретиков и холекинетиков).
18. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Клиническая фармакология антисекреторных лекарственных препаратов (антацидов, М-холинолитиков, ингибиторов H^+ -, K^+ -АТФазы, H_2 -гистаминоблокаторов).
19. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии циррозов печени. Особенности применения лекарственных средств различных фармакологических групп при заболеваниях печени.
20. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии гломерулонефрита. Особенности применения лекарственных средств различных фармакологических групп при заболеваниях почек.
21. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии пиелонефрита. Побочные действия антибиотиков и роль провизора в их профилактике.
22. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии хронической почечной недостаточности. Значение фармацевтической опеки для улучшения качества жизни больных и состояния здоровья населения.
23. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии мочекаменной болезни. Практические функции фармацевта, необходимые для осуществления опеки: методика сбора лекарственного анамнеза, разработка плана мониторинга, профилактика возможного проявления побочного действия лекарств.
24. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии железодефицитной анемии. Основные принципы выбора рационального сочетания ЛС в целях повышения эффективности и безопасности индивидуальной фармакотерапии. Комбинированные лекарственные препараты.
25. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии лейкозиев. Возрастные аспекты клинической фармакологии. Особенности фармакотерапии в педиатрии.

26. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии сахарного диабета 1 типа. Возрастные аспекты клинической фармакологии. Особенности фармакотерапии в гериатрии.
27. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии сахарного диабета 2 типа. Понятие о генерической и терапевтической замене. Компетентность провизора при выборе безрецептурного препарата для самолечения и при осуществлении замены безрецептурных препаратов.
28. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии гипертиреоза. Лекарственный анамнез: общее понятие, методика сбора, значение лекарственного анамнеза для повышения эффективности лекарственной терапии.
29. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии гипотиреоза. Виды действия лекарств на организм (местное, рефлекторное и резорбтивное, прямое и косвенное, главное и побочное).
30. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии острых аллергозов (крапивница, отек Квинке, анафилактический шок). Клиническая фармакология антигистаминных лекарственных препаратов.
31. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Принципы составления комбинаций лекарственных средств, основанные на знании этиологии, патогенеза и клинического течения заболевания. Привести примеры.
32. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии варикозного расширения вен. Возможное влияние лекарств на течение беременности. Роль провизора в их профилактике
33. Понятие о болезни – острое и хроническое, основное и сопутствующее заболевание, осложнения. Этиология, патогенез, симптоматика, направления фармакотерапии невритов, невралгий, радикулитов.
34. Этиология, патогенез, симптоматика, направления фармакотерапии деформирующего остеоартроза. Значение комбинированной фармакотерапии. Понятие о полипрагмазии.
35. Современные лекарственные формы сердечно-сосудистых лекарственных препаратов. Особенности их применения. Клиническая фармакология ингибиторов АПФ. Особенности применения их при гипертонической болезни и сердечной недостаточности.
36. Значение информационной работы провизора для эффективной и безопасной фармакотерапии. Организация работы кабинетов фармацевтической информации в лечебно-профилактических учреждениях. Категории населения, которые требуют особого внимания во время самолечения
37. Синдромы и заболевания дыхательной системы, которые могут лечиться больными самостоятельно с помощью безрецептурных препаратов при консультативной помощи провизора. Особенности специальных лекарственных форм для применения у больных с патологией органов дыхания (спинхайлеры, турбохайлеры, небулайзеры и др.), правила их рационального применения.

38. Синдромы и симптомы в кардиологии, которые могут лечиться больными самостоятельно с помощью безрецептурных препаратов при консультативной помощи провизора. Этиология, патогенез, клиническое течение и направления фармакотерапии инфаркта миокарда.
39. Синдромы и симптомы в гастроэнтерологии, которые могут лечиться больными самостоятельно с помощью безрецептурных препаратов при консультативной помощи провизора. Пути и средства симптоматической терапии запоров. Безрецептурные лекарственные препараты для лечения запоров
40. Синдромы и симптомы в нефрологии, которые могут лечиться больными самостоятельно с помощью безрецептурных препаратов при консультативной помощи провизора.
41. Современные лекарственные формы безрецептурных препаратов, которые используются в кардиологии. Правила их рационального применения. Комбинированные лекарственные препараты. Преимущества и недостатки комбинированных препаратов. Привести примеры.
42. Понятие о безрецептурных лекарствах (ОТС-препараты; от англ. Over The Counter). Брендовые (оригинальные) и генерические препараты. Перечень заболеваний и патологических состояний, при которых возможно самолечение, и характерные для них клинические проявления.
43. Зависимость действия лекарственного вещества от дозы, фармакокинетических процессов, повторного применения и взаимодействия препаратов. Пути и средства симптоматической терапии диареи. Безрецептурные лекарственные препараты для лечения диареи.
44. Пути и средства симптоматической терапии изжоги. Безрецептурные лекарственные препараты для лечения изжоги. Клиническая фармакология средств антихеликобактерного действия.
45. Пути и средства симптоматической терапии ринита. Безрецептурные лекарственные препараты для лечения ринита. Методы контроля эффективности и безопасности бронхолитической терапии.
46. Понятие «комплаенс». Факторы, влияющие на комплаентность пациента во время лекарственной терапии, пути повышения комплаентности. Виды действия (главное и побочное) лекарств на организм, привести примеры.
47. Алгоритм действий провизора при осуществлении фармацевтической опеки пациентов во время отпуска безрецептурных лекарственных препаратов для симптоматического лечения незначительных нарушений здоровья. Профессиональные взаимоотношения фармацевта с врачами, медицинскими сестрами и др. при осуществлении фармацевтической опеки.
48. Понятие «качества жизни» больных с хроническими заболеваниями. Влияние лекарств на продолжительность, прогноз и качество жизни больных. Этика и деонтология в медицине и фармации. Деонтологические аспекты взаимоотношений провизор – врач, провизор – больной.
49. Значение индивидуальных особенностей организма и его состояния для проявления действия лекарственных средств: возраст, пол, генетические факторы, сопутствующая патология, беременность и лактация.

50. Значение клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования больных в качестве критериев эффективности и безопасности лекарственной терапии. Возможные пути влияния лекарств на клинико-лабораторные показатели.

Перелік завдань по практичним навичкам з клінічної фармації для комплексного державного іспиту.

Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що знаходяться на стаціонарному лікуванні, вибравши найраціональнішу терапію.

1. Діагноз: Гіпертонічна хвороба, III стадія. Гіпертензивний криз (АТ 190/100 мм рт.ст.).

1. Tab. Nifedipini 0,01 №20
По 1 таб. під язик
2. Sol. Clophelini 0,001%-1ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
3. Sol. Dibazoli 0,5%-2 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
4. Tab. Lozartani 0,05 №30
По 1 таб. 1 раз на день
5. Tab. Panangini №50
По 1 таб. 2 рази на день
6. Sol. Nospani 2%-2 ml
По 2 мл п/к 1 раз на добу
7. Sol. Droperidoli 0,25%-10 ml
По 5 мл в/в 2 рази на добу
8. Tab. Dichlothiazidi 0,025 №20
По 2 таб. 1 раз на день (вранці)
9. Tab. Furosemidi 0,04 №20
По 1 таб. 1 раз на день вранці
10. Sol. Papaverini hydrochloridi 2% - 2 ml
По 2 мл 2 рази в день в/м

2. Діагноз: Виразкова хвороба шлунку, активна фаза, виразка 5-7 мм по малій кривизні, важкий перебіг. Постгеморагічна анемія.

1. Tab. Omeprazoli 0,02 N 20
D.S. По 1 табл. 2 рази на добу
2. Caps. Amoxicillini 0,5 N 15
По 2 капс. 2 рази на добу.
3. Tab. Metronidazoli 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на добу
4. Plantaglucidi 50,0
По 1 чайній ложці 3 рази на день перед їжею. Розчинити в 1/4 стакана теплої води.
5. Tab. "Ferro-gradumet" №20
По 1 таб. 3 рази на день
6. Dragee "Ferroplex" №20
По 1 драже 3 рази на день
7. Gel «Phosphalugel» №20

По 1 дозі 4 рази на добу за 30 мін. перед їжею

8. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml

По 1 мл в/м 1 разів на день

9. Sol. Actovegini 5,0 ml

Вводити по 5,0 мл в/в краплинно

10. Tab. Sibazoni 0,005 №20

По 1 таб. на ніч

3. Діагноз: Хронічний гастрит типу А, загострення, знижена секреторна функція шлунку.

1. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml

По 1 мл в/м 2 рази на день

2. Tab. Охацилини 0,25 №30

По 2 таб. 4 рази на день

3. Tab. Ранітидини 0,15 №30

По 1 таб. 2 рази на день

4. Tab. Гастрозеріни 0,025 №20

По 1 таб. 2 рази на день

5. Gel "Алмагел" А 200,0

По 1 стол. ложці 3 рази на день

6. Tab. Ацидин-пепсіни 0,5 №40

По 1 таб. 2 рази на день

7. Tab. "Пансінол" №30

По 1 таб. 3 рази на день

8. Tab. "Вікалінол" №20

По 1 таб. 3 рази на день після їжі

9. Plantaglucidi 50,0

По 1 чайній ложці 3 рази на день перед їжею. Розчинити в 1/2 стакана теплої води.

10. Sol. Папаверіни гидрохлориди 2%-2 ml

По 2,0 мл в/м 3 рази на день

4. Діагноз: Хронічний гастрит типу А, загострення, перніціозна анемія Аддісона-Бірмера.

1. Tab. "Де-Нол" №112

По 1 таб. 4 рази на день

2. Tab. "Вікалінол" №10

По 1 таб. 3 рази на день

3. Tab. Ацидин-пепсіни 0,5 №20

По 1 таб. 2 рази на день

4. Tab. Ас. Фолиці 0,001 №20

По 1 таб. 3 рази на день

5. Sol. Суанособаламіни 0,01% - 1,0 ml

Вводити по 1,0 мл в/м 2 рази на день

6. Sol. Атропіни sulfatis 0,1% - 1,0 ml

- Вводити по 0,5 мл п/ш 1 раз на день
7. Gel "Almagel" A 200,0
По 1 стол. ложці 3 рази на день
 8. Tab. "Festal" №50
По 1 таб. 3 рази на день
 9. Ferrum-lec 2,0 ml
Вводити по 2,0 мл в/м 2 рази на день
 10. Sol. No-spani 2% 2,0 ml
Вводити по 2,0 мл в/м 2 рази на день

5. Діагноз: Хронічний гастрит типу Б, загострення, підвищена секреторна функція шлунку. Гіпертонічна хвороба II стадії (АТ 180/90 мм рт.ст.).

1. Tab. "De-Nol" №112
По 1 таб. 4 рази на день
2. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1,0 ml
Вводити по 0,5 мл п/ш 1 разів на день
3. Tab. Esomeprasoli 0,02 N 20
D.S. По 1 табл. 2 рази в день
4. Caps. Amoxicillini 0,5 N 15
По 2 капс. 2 рази в день.
5. Tab. Metronidazoli 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на добу
6. Dragee "Festal" №50
По 1 драже 3 рази на день
7. Tab. "Vicalinum" №10
По 1 таб. 3 рази на день після їжі
8. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
9. Sol. Methacini 0,1% - 1,0
По 1 мл п/к 1 раз на день
10. Sol. "Solcoseril" 5,0 ml
Вводити по 5,0 мл в/в краплинно 1 разів на день

6. Діагноз: Виразкова хвороба 12-палої кишки, виразка задньої стінки цибулини, підвищена секреторна функція шлунку. ІХС: стенокардія напруги, II функціональний клас.

1. Claritromycini 0,25 №20
По 2 таб. 2 рази на день
2. Tab. Omeprazoli 0,02 №20
По 1 таб. 2 рази на день
3. Tab. Metronidazoli 0,25 №20
По 2 таб. 2 рази на добу
4. Tab. Gastrozepini 0,025 №20
По 1 таб. 2 рази на день

5. Tab. Ranitidini 0,15 №20
По 1 таб. 2 рази на день
6. Tab. Corinfari 0,01 №20
По 1 таб. 4 рази на день
7. Tab. Nitrosorbidi 0,01 №20
По 1 таб. 4 рази на день
8. Almagel A 200,0
По 1 стол. ложці 3 рази на день
9. Sol. No-spani 2% 2,0 ml
Вводити по 2,0 мл в/м 2 рази на день
10. Tab. Bisoprololi 0,01 №20
По 1 таб. 1 раз на добу

7. Діагноз: Хронічний холецистит, фаза загострення.

1. Tab. "Allocholum" obductae №10
По 1 таб. 3 рази на день після їжі
2. Tab. "Cholenzymum" obductae №50
По 1 таб. 3 рази на день після їжі
3. Tab. Febicholi 0,1 №30
По 1 таб. 3 рази на день після їжі
4. Tab. Liobili 0,2 №30
По 2 таб. 3 рази на день після їжі
5. Tab. "No-spanum" 0,04 №50
По 2 таб. 3 рази на день
6. Ampicillini 0,5
По 0,5 в/м 4 рази на добу
7. Sol. Pyridoxini hydrochloridi 5% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 рази на добу
8. Sol. Суанособаламіні 0,01% - 1,0 ml
Вводити по 1,0 мл в/м 2 рази на день
9. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1,0 ml
Вводити по 0,5 мл п/ш 1 раз на день
10. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день

8. Діагноз: Алкогольний цироз печінки, активна фаза, прогресуючий перебіг, стадія компенсації.

1. Tab. Triamsinoloni 0,004 №50
По 2 таб. 2 рази на день
2. Sol. Thiamini bromidi 3% - 1 ml
По 1 в/м 1 раз на день
3. Syrepari 10 ml
По 3 мл в/м 1 раз на день
4. Cap. "Essentiale" №30
По 2 капс. 3 рази на день

5. Sol. Pyridoxini hydrochloridi 5% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
6. Sol. Суанособаламіні 0,01% - 1,0 ml
Вводитьи по 1,0 мл в/м 2 рази на день
7. Tab. Kalii orotatis 0,5 №30
По 1 таб. 2 рази на день після їжі
8. Sol. Kalii chloridi 4% - 50 ml
Вводитьи в/в краплинно в 40% розчину глюкози
9. Sol. Glucosi 5% - 50 ml
Вводитьи в/в краплинно 2 рази на день
10. Sol. Furosemidi 1% - 2 ml
По 2 мл 1 раз на день

9. Діагноз: Хронічний пієлонефрит, гіпертензивна форма, фаза загострення.

1. Tab. Ampicillini 0,25 №40
По 2 таб. 4 рази на день
2. Sol. Dibazoli 0,5% - 2 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
3. Tab. Prednisoloni 0,005 №50
По 4 таб. 2 рази на день
4. Tab. Furadonini 0,05 №30
По 2 таб 3 рази на добу
5. Streptomycini sulfatis 0,5
По 0,5 в/м 2 рази на добу
6. Dragee Nitroxolini 0,1 №20
По 1 драже 4 рази на добу
7. Tab. Dimedroli 0,05 №20
По 1 таб. 2 рази на добу
8. Dragee "Pananginum" №50
По 1 драже 2 рази на добу
9. Sol. Curantili 0,5% - 2 ml
По 2 мл 2 рази на добу в/м
10. Tab. Verospironi 0,025 №50
По 1 таб. 2 рази на добу

10. Діагноз: Хронічний гломерулонефрит, з нефротичним синдромом, ангіпертензивна стадія, фаза загострення.

1. Sol. Dibazoli 0,5% - 2 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
2. Tab. Prednisoloni 0,005 №20
По 4 таб. 2 рази на день
3. Tab. Furosemidi 0,04 №20
По 1 таб. 1 раз на 3 дні
4. Tab. Furadonini 0,05 №20

- По 2 таб 3 рази на добу
- 5. Sol. Curantili 0,5% - 2 ml
По 2 мл 2 рази на добу в/м
- 6. Ampioxi 0,25 №40
По 1,0 4 рази на добу всередину
- 7. Tab. Indometacini 0,025 №20
По 1 таб. 4 рази на добу
- 8. Heparini 5 ml (1 ml – 5000 ЕД)
По 20000 ЕД 1 раз в день в/м
- 9. Sol. Droperidoli 0,25% - 10 ml
По 5 мл 2 рази на добу в/в
- 10. Sol. Retabolili 5% - 1 ml
По 1 мл 1 раз на тиждень в/м

11. Діагноз: Ревматоїдний артрит: прогресуючий поліартрит, активність II ступеня, порушення функції суглобів II ступеня.

- 1. Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED
По 500000 ОД в/м кожні 4 години
- 2. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5 №20
По 1,0 4 рази на добу
- 3. Tab. Voltareni 0,025 №20
По 1 таб. 3 рази на день
- 4. Tab. Naproxeni 0,25 №20
По 1 таб. 2 рази на день
- 5. Susp. Hydrocortizoni acetatis 5 ml
По 5 мл внутрішньосуставно 1 раз на 3 дні
- 6. Tab. Plaquenili 0,2 №100
По 2 таб. 2 рази на день
- 7. Tab. Azathioprini 0,05 №100
По 1 таб. 2 рази на день
- 8. Tab. Methylprednisoloni 0,004 №50
По 2 таб. 2 рази на день в першу половину дня
- 9. Tab. Analgini 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
- 10. Tab. Calcii gluconatis 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день

12. Діагноз: Вагітність 28 тижнів. Залізодефіцитна анемія (гемоглобін 84 г/л, ер.- $3,0 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник 0,82).

- 1. Переливання однокрупної крові
200 мл в/в краплинно
- 2. Rheopolyglucini 400 ml
В/в краплинно 1 раз на 2 дні
- 3. Dragee «Ferroplex» №100
По 1 драже 3 рази на день

4. Sol. Acidi ascorbinici 5% - 1ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
5. Tab. Acidi folici 0,001 №30
По 1 таб. 2 рази на день
6. Sol. Суанособаламіні 0,05% - 1,0 ml
По 1,0 мл в/м 3 рази на день
7. Sol. Coffeini natriobenzoatis 10% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
8. Ferrum-Lec 2 ml
По 2 мл в/м 1 раз на день
9. Tab. Calcii gluconatis 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
10. Tab. Neroboli 0,005
По 1 таб. 2 рази на день

13. Діагноз: Позалікарняна пневмонія правої легені.
Анафілактичний шок на введення пеніциліну.

1. Polyglucini 400 ml
Вводити в/в краплинно
2. Sol. Noradrenalini hydrotartratis 0,2%-2 ml
Вводити в/в струменево, розвівши у фіз. р-ні
3. Sol. Lazixi 1%-2 ml
Вводити в/в струменево
4. Переливання однокрупної крові 500 ml
Вводити в/в краплинно
5. Prednisoloni 3%-2 ml
Вводити по 4 мл в/в струменево
6. Sol. Euphyllini 2,4%-10 ml
Вводити по 10 мл в/в струменево
7. Tab. Dexametazoni 0,0005 №50
По 1 таб. 3 рази на день
8. Penicillinazi 1000000 ED
Вводити в/м струменеві, розвівши в 2 мл води для ін'єкцій
9. Tab. Kalii orotatis 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
10. Aerosoli "Budesonid" 10 ml
Інгаляції по 2 дози 4 рази на добу

14. Діагноз: Ревматична лихоманка, активність II ступеня, первинний ревмокардит без вади клапанів, серцева недостатність II-А стадії (II ФК).

1. Tab. Azathioprini 0,05 №50
По 1 таб. 2 рази на день
2. Tab. Methylprednizoloni 0,004 №50
По 2 таб. 2 рази на день в першу половину дня

3. Tab. Analgini 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
4. Tab. Calcii gluconatis 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
5. Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED
По 500000 ОД в/м через кожні 4 години
6. Tab. Voltareni 0,025 №20
По 1 таб. 3 рази на день
7. Tab. Naproxeni 0,25 №20
По 1 таб. 2 рази на день
8. Tab. Digitoxini 0,0001 №10
По 1 таб. 1 раз на день
9. Tab. Furosemidi 0,04 №20
По 1 таб. через день
10. Tab. "Asparcam" №50
По 1 таб. через день

15. Діагноз: Ревматична лихоманка, активність II ступеня, первинний ревмокардит без вади клапанів, серцева недостатність II-А стадії (II ФК).

1. Tab. Azathioprini 0,05 №50
По 1 таб. 2 рази на день
2. Tab. Methylprednizoloni 0,004 №50
По 2 таб. 2 рази на день в першу половину дня
3. Tab. Analgini 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
4. Tab. Calcii gluconatis 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
5. Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED
По 500000 ОД в/м через кожні 4 години
6. Tab. Voltareni 0,025 №20
По 1 таб. 3 рази на день
7. Tab. Naproxeni 0,25 №20
По 1 таб. 2 рази на день
8. Tab. Digitoxini 0,0001 №10
По 1 таб. 1 раз на день
9. Tab. Furosemidi 0,04 №20
По 1 таб. через день
10. Tab. "Asparcam" №50
По 1 таб. через день

16. Діагноз: Цукровий діабет (I тип), важка форма.
Гіпоглікемічна кома.

1. Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% - 1,0 ml
По 1 мл п/ш

2. Sol. Glucosae 40% - 80,0 ml
В/в краплинно
3. Insulini 12 ED
В/в, краплинно
4. Sol. Natrii chloridi 0,9% - 400,0
В/в, краплинно
5. Haemodesi 250,0
В/в, краплинно
6. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml
По 5 мл в/в болюсом
7. Sol. Natrii hydrocarbonati 2,7% - 200 ml
Внутрішньовенно, краплинно
8. Susp. Hydrocortizoni acetatis 2,5 – 5,0
По 5 мл в/м
9. Sol. Mesatoni 1% - 1 ml
По 1 мл в/м
10. Tab. Digitoxini 0,0001 №10
По 1 таб. 1 раз на день

17. Діагноз: Гострий бронхіт. Цукровий діабет (II тип), середньої тяжкості, стан компенсації

1. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5 №30
По 1,0 2 рази на добу
2. Tab. Acidi ascorbinici 0,05 №30
По 2 таб. 3 рази на день
3. Tab. Bisepoli – 480 №20
По 1 таб. 2 рази на день
4. Ampicillini 0,5
По 0,5 в/м 4 рази на добу
5. Tab. Butadioni 0,15 №20
По 1 таб. 2 рази на день
6. Tab. Tetracyclini 0,1 №30
По 1 таб. 2 рази на день
7. Tab. Bromhexini 0,008 №20
По 1 таб. 3 рази на день
8. Tab. Metformini 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
9. Tab. Maninili 0,005 №30
По 1 таб. 2 рази на день
10. Insulini pro injectionibus 5 ml (1 ml – 40 ED)
По 10 ОД 3 рази на день п/ш за 20 мін до їжі

18. Діагноз: Гіпертонічна хвороба, II стадія. Цукровий діабет (I тип), період декомпенсації.

1. Tab. Seduxeni 0,005 №20

- По 1 таб. 2 рази на день
2. Tab. Lysinoprili a 0,01 N 30
D.S. По 1 табл. 1 раз на добу.
 3. Rp.: Tab. Cosaari a 0,05 N 20
D.S. По 1 табл. на добу вранці.
 4. Sol. Natrii chloridi 0,9% - 400,0
В/в, краплинно
 5. Tab. Hypothiazidi 0,025 №20
По 1 таб. через день
 6. Sol. Droperidoli 0,25% - 5,0
По 5 мл 2 рази в день в/в
 7. Sol. Furosemidi 1% - 2,0
По 2 мл 2 рази в день в/м
 8. Tab. "Asparcam" №50
По 1 таб. через день
 9. Sol. Relanii 0,5% - 1,0
По 1 мл в/м 2 рази на день
 10. Insulini pro injectionibus 5 ml (1 ml – 40 ED)
По 10 ОД 3 рази на день п/ш за 20 хв до їжі

19. Діагноз: Виразкова хвороба, стан після обширної резекції шлунку, пострезекційна залізодефіцитна анемія.

1. Gel "Almagel A" 200,0
По 1 стол. ложці 3 рази на день
2. Ferrum-lec 2,0 ml
По 2,0 мл в/м 2 рази на день
3. Sol. Pyridoxini hydrochloridi 5% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 рази на добу
4. Sol. Cyanocobalamini 0,01% - 1,0 ml
По 1,0 мл в/м 2 рази на день
5. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1,0 ml
По 0,5 мл п/к 1 рази на день
6. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
7. Dragee "Ferroplex" №100
По 1 драже 3 рази на день
8. Tab. "Vicalinum" №10
По 1 таб. 3 рази на день після їжі
9. Tab. "Haemostimulinum"
По 1 таб. 3 рази на день
10. Sol. No-spani 2% 2,0 ml
По 2,0 мл в/м 2 рази на день

20. Діагноз: Хронічний гломерулонефрит, гіпертонічна форма, фаза загострення.

1. Tab. Prednisoloni 0,005 №50
По 4 таб. 2 рази на день
2. Heparini 5 ml (1 ml – 5000 ОД)
По 20000 ОД 1 раз на день в/м
3. Tab. Indometacini 0,025 №30
По 1 таб. 4 рази на день
4. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml
По 2,0 мл в/м 3 рази на день
5. Gentamycini sulfas 0,08
По 0,08 2 рази на добу в/м
6. Dragee Nitroholini 0,1 №20
По 1 драже 4 рази на добу
7. Tab. Agarurini 0,1 №20
По 1 таб. 3 рази на день
8. Tab. Azathiopriini 0,05 №50
По 1 таб. 2 рази на день
9. Tab. Amlodipini a 0,005 N 28
D.S. По 1 табл. 2 рази на добу.
10. Tab. Captoprili 0,025 №30
По 1 таб. 3 рази на день

21. Діагноз: Позагоспітальна пневмонія нижньої долі лівої легені.

1. Ampicillini-natrii 0,5
По 0,5 г в/м 3 рази на добу, розчинивши в 2 мл 0,25% р-ну новокаїну
2. Tab. Sulfadimetoxini 0,5 №20
По 1,0 г 2 рази на добу всередину
3. Tab. Voltareni 0,025 №20
По 1 таб. 3 рази на день
4. Sol. Kalii iodidi 3% 200 ml
По 1 ст. ложці 6 разів на добу всередину
5. Tab. Oxacillini-natrii 0,5 №30
По 1 пігулці 6 разів на день
6. Tab. Bromhexini 0,008 №20
По 1 пігулці 3 рази на день всередину
7. Interferoni leucocytici 2 ml
По 5 крапель в носовий хід кожні 2 години
8. Haemodesi 200 ml
По 200 мл в/в краплинно 1 раз на 3 дні
9. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml
По 1 мл в/м 1 раз на добу
10. Tab. “Codterpinum” №20
По 2 таб. 2 рази на день всередину

22. Діагноз: Нозокоміальна пневмонія нижньої долі правої легені.

1. Benzylpenicillini natrii 500000 ЕД
По 500000 ЕД в/м 6 разів на добу
2. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
3. Tab. Tetracyclini 0,1 №30
По 2 таб. 3 рази на добу всередину
4. Gentamycini 0,08
По 80 міліграм 2 рази на добу в/м
5. Tab. Sulfadimezini 0,5 №20
По 1 таб. 4 рази на добу
6. Haemodesi 200 ml
По 200 мл в/в краплинно 1 раз на 3 дні
7. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml
По 5 мл в/в 2 рази на добу
8. Tab. Prednisoloni 0,005 №50
По 2 таб. 4 рази на добу
9. Ceftazidimi 0,5
По 1,0 4 рази на добу в/м
10. Tab. Codeini phosphatis 0,015 №10
По 1 таб. 3 рази на день всередину

23. Діагноз: Гострий бронхіт.

1. Tab. Biseptoli-480 №20
По 1 таб. 2 рази на день всередину
2. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день всередину
3. Ampicillini 0,5
По 0,5 в/м 4 рази на добу
4. Tab. Acidi ascorbinici 0,05 №20
По 2 таб. 3 рази на день всередину
5. Tab. Dimedroli 0,005 №20
По 1 таб. 4 рази на добу всередину
6. Tab. Bromhexini 0,008 №20
По 1 пігулці 3 рази на день всередину
7. Tab. "Mucaltinum" №20
По 1-2 таб. 3 рази на добу всередину
8. Dr. "Revit" №20
По 1 драже 3 рази на день
9. Caps. Indapamidi a 0,0025 N 30
D.S. По 1 капс. 1 раз на добу.
10. Chartae Sinapis №20

У змоченому вигляді накладати на шкіру на 10-15 хвилин до появи вираженого почервоніння.

24. Діагноз: Хронічний бронхіт, загострення.

1. Gentamycini sulfatis 0,08
По 80 міліграм в/м 2 рази на добу
2. Ampioxi 0,5
По 0,5 г 4 рази на добу в/м
3. Trypsini crystallisati 0,001
Розчинити в 10 мл фіз. р-ну. Для інгаляцій 2 рази на добу.
4. Sol. Albumini 5% - 10 ml
По 100 мл в/в краплинно через день
5. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml
По 5 мл в/в 2 рази на добу
6. Sol. Kalii iodidi 3% 200 ml
По 1 ст. ложці 3 рази на добу всередину
7. Caps. Amoxicillini a 0,5 N 15
D.S. По 1 капс. через 8 год.
8. Tab. Codeini phosphatis 0,015 №10
По 1 таб. 3 рази на день
9. Tab. Acidi ascorbinici 0,05 №20
По 2 таб. 3 рази на день всередину
10. Aerosolum "Berotec" 20 ml
Інгаляції по 1 дозі 4 рази на добу

Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що знаходяться на стаціонарному лікуванні, вибравши найраціональнішу терапію.

25. Діагноз: ІХС, стенокардія напруги, III функціональний клас.

1. Tab. Amlodipini 0,05 №20
По 5 таб. 2 рази на день всередину
2. Tab. Nitrosorbidi 0,01 №30
По 2 таб. 4 рази на день всередину
3. Tab. Lysinopriili 0,01 N 30
По 1 табл. 1 раз на добу.
4. Tab. Metoprololi 0,05 №20
По 1 таб. 2 рази на день всередину
5. Tab. Corinfari 0.01 №20
По 1 таб. 3 рази на день всередину
6. Sol. Retabolili 5%-1ml
По 1 мл 1 раз на тиждень в/м
7. Tab. Kalii orotatis 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день після їжі
8. Tab. Hypothiazidi 0,025 №20
По 1 таб. 1 раз на 3 дні всередину вранці
9. Sol. Curantili 0,5%-2ml
По 2 мл 2 рази в день в/в

10. Tab. Panangini №50

По 1 таб. 2 рази на день всередину

26. Діагноз: ІХС, стенокардія напруги III функціональний клас. Гіпертонічна хвороба II стадії. Хронічна серцева недостатність II-Б стадії (III ФК).

1. Tab. Atenololi 0,05 №20

По 1 таб. 1 раз на день всередину

2. Tab. Dichlothiazidi a 0,1 N 20

D.S. По 1 табл. 1 раз на добу вранці (натще).

3. Tab. Liprimari 0,02 №30

По 1 табл. на ніч

4. Tab. Digoxini 0,00025 №20

По 1 таб. 1 раз на день всередину

5. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml

По 2 мл 1 раз в день в/м

6. Tab. Nitrosorbidi 0,01 №10

По 1 таб. 3 рази на день всередину

7. Tab. Anopyrini 0,1 №20

По 1 таб. 1 раз на день всередину після вечері

8. Tab. "Enap" 0,01 №20

По 1 таб. 2 рази на день всередину

9. Sol. Glucosi 5%-200 ml

Sol. Kalii chloridi 7,8%-10 ml

Insulini 5ED

Внутрішньовенно краплинно 1 раз на день.

10. Tab. Ciprofibrati 0,1 №30

По 1 таб. 1 раз на день всередину

27. Діагноз: ІХС, стенокардія напруги 3-й функціональний клас, постінфарктний кардіосклероз.

1. Sol. Curantili 0,5%-2 ml

По 2 мл в/м 1 разів на день

2. Tab. Norvask 0,05 №20

По 1 таб. 1 раз на день всередину

3. Tab. Nitroglycerini 0,0005 №50

По 1 таб. під язик

4. Tab. Sustac-forte 0,0064 №40

По 1 таб. 3 рази на день всередину

5. Sol. Glucosi 5%-200 ml

Sol. Kalii chloridi 7,8%-10 ml

Insulini 5ED

Внутрішньовенно краплинно 1 раз на день.

6. Tab. Furosemidi 0,04 N 50

D.S. По 1—2 табл. вранці (натще).

7. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5 №20
По S таб. 1 раз на день всередину
8. Tab. Propranololi 0,04 №20
По 1 таб. 4 рази на день всередину
9. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2%-1 ml
По 1 мл в/м 1 раз на день
10. Tab. Lovastatini 0,01 №30
По 1 таб. 1 раз на добу всередину

28. Діагноз: ІХС, стенокардія напруги, III функціональний клас. Хронічна серцева недостатність II-A стадії (2-й ФК). Хронічне обструктивне захворювання легень, 2-а стадія.

1. Tab. Nitrong forte 0,0065 №20
По 1 таб. 3 рази на день всередину
2. Tab. Anaprilini 0,04 №20
По 1 таб. 4 рази на день всередину
3. Tab. Nifedipini 0,01 №20
По 1 таб. 3 рази на день всередину
4. Sol. Mannitoli 15%-400 ml
Внутрішньовенно краплинно
5. Tab. Enalaprili 0,01 №20
По 1 таб. 2 рази на день всередину
6. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml
По 2 мл в/м 1 раз на день
7. Tab. "Asparcam" №50
По 1 таб. 3 рази на день всередину
8. Benzylpenicillini natrii 1000000 ED
По 1000000 ОД в/м 4 рази на день
9. Caps. Indapamidi a 0,0025 N 30
D.S. По 1 капс. 2 рази на добу.
10. Aerosoli "Salbutamol" 10 ml
По 1 інгаляції 4 рази на день

29. Діагноз: Гіпертонічна хвороба, III стадія. Гіпертензивний криз (АТ 190/100 мм рт.ст.).

1. Tab. Nifedipini 0,01 №20
По 1 таб. під язик
2. Sol. Clophelini 0,001%-1ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
3. Sol. Dibazoli 0,5%-2 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
4. Tab. Lozartani 0,05 №20
По 1 таб. 1 раз на день всередину
5. Tab. Panangini №50
По 1 таб. 2 рази на день всередину

6. Sol. Nospani 2%-2 ml
По 2 мл п/к 1 раз на добу
7. Sol. Droperidoli 0,25%-10 ml
По 5 мл в/в 2 рази на добу
8. Tab. Dichlothiazidi 0,025 №20
По 2 таб. 1 раз на день (вранці)
9. Tab. Furosemidi 0,04 №20
По 1 таб. 1 раз на день всередину вранці
10. Tab. Acidi ascorbinici 0,05 №10
По 2 таб. 3 рази на день всередину

30. Діагноз: Гіпертонічна хвороба, II стадія.

1. Tab. Ac. Etacrynici 0,05 №20
По 1 таб. 1 раз всередину вранці
2. Tab. Triamtereni 0,05 №20
По 1 капсулі 2 рази на день всередину
3. Sol. Aminazini 2,5% -2 ml
По 2 мл в/м в 5мл 0,5% р-ра новокаїну 1 разів на день
4. Tab. Amlodipini 0,005 N 28
D.S. По 1 табл. 2 рази на добу.
5. Tab. Captoprili 0,25 №20
По 1 таб. 3 рази на день всередину
6. Tab. Panangini №50
По 1 таб. у день всередину
7. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml
По 2 мл 1 раз на день в/м
8. Tab. Neodicumarini 0,1 №30
По 1 таб. на день всередину
9. Tab. Monoprili 0,01 №20
По 1 табл. 1 раз на день
10. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml
По 5 мл в/в 2 рази на добу

31. Діагноз: Гіпертонічна хвороба, II стадія. ХОЗЛ, 1-а стадія.

1. Tab. Seduxeni 0,005 №10
По 1 таб. 2 рази на день всередину
2. Tab. Prazosini 0,001 №10
По 1 таб. 3 рази на день всередину
3. Tab. Oxprenololi 0,02 №20
По 1 таб. 3 рази на день всередину
4. Tab. Prednisoloni 0,005 №50
По 2 таб. 2 рази на день всередину
5. Tab. Hypothiazidi 0,025 №20
По 1 таб. 1 раз на 3 дні всередину
6. Aerosoli Atroventi 15 ml

- Для інгаляцій. По 1—2 інгаляції 3—4 рази на добу.
7. Sol. Retabolili 5%-1 ml
По 1 мл в/м 1 раз на тиждень
 8. Tab. Enalapriili 0,01 №30
По 1 таб. 2 рази на добу всередину
 9. Sol. Pentamini 5%-1 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
 10. Sol. Furosemidi 1% - 2,0 ml
По 2 мл в/м 1 раз на день

32. Діагноз: Гіпертонічна хвороба, II стадія. Виразкова хвороба 12-палої кишки, стадія рубця, хронічний гастродуоденіт, загострення, підвищена секреторна функція шлунку.

1. Tab. Seduxeni 0,005 №10
По 1 таб. 2 рази на день всередину
2. Tab. Enalapriili 0,01 №30
По 1 таб. 2 рази на добу всередину
3. Tab. Hypothiazidi 0,025 №20
По 1 таб. 1 раз на 3 дні всередину вранці
4. Tab. Furosemidi 0,04 №20
По 1 таб. 1 раз на 3 дні
5. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2ml
По 2 мл 2 рази в день в/м
6. Tab. Anaprilini 0,04 №20
По 1 таб. 2 рази на день всередину
7. Tab. Captopriili 0,25 №20
По 1 таб. 3 рази на день
8. Neparini 5 ml
По 20000 ЕД 1 раз на день в/в
9. Sol. Curantyli 0,5%-2 ml
По 2 мл 2 рази на день в/м
10. Tab. Omeprazoli 0,02 N 20
D.S. По 1 табл. 2 рази на добу

33. Діагноз: ІХС, постінфарктний кардіосклероз. Хронічна серцева недостатність II-Б стадії (III ФК). Гіпертонічна хвороба, II стадія (АТ 210/95 мм рт.ст., ЧСС – 110 ударів в хвилину).

1. Tab. Riboxini 0,2 №30
По 1 таб. 3 рази на день всередину
2. Tab. Prednisoloni 0,005 №50
По 2 таб. на день всередину
3. Tab. Digitoxini 0,001 №10
По 1 таб. 1 раз на добу всередину
4. Sol. Kalii chloridi 4% - 50ml
Вводити в/в краплинно в 100 мл ізотон. р-ну хлориду натрію

5. Tab. Dichlothiazidi 0,025 №20
По 2 таб. на добу на протязі 10 днів всередину
6. Sol. Dibasoli 0,5% - 2 ml
Вводитьи по 2 мл в/в
7. Cocarboxilasae 0,05
Вводитьи в/м 1 раз на день, заздалегідь розчинити в 5 мл розчинника
8. Tab. Vasocardini 0,1 №50
По 50 міліграм 2 рази на день всередину
9. Tab. Triamtereni 0,05 №20
По 1 таб. 2 рази на день всередину
10. Tab. Enalaprili 0,005 №20
По 1 таб. 1 раз на добу всередину

34. Діагноз: Ревматична хвороба серця, безперервно-рецидивуючий перебіг, стеноз мітрального клапану. Хронічна серцева недостатність II-Б стадії (III ФК).

1. Tab. Verospironi 0,025 №30
По 1 таб. 3 рази на день всередину
2. Tab. Panangini №20
Вводитьи в/в поволі, розчинивши в 20 мл ізотон. р-ну
3. Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED
Вводитьи в/м 4 рази на добу
4. Tab. Voltareni 0,025 №20
По 1 таб. 3 рази на день після їжі
5. Tab. Riboxini 0,2 №30
По 2 таб. 2 рази на день всередину
6. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5 №50
По 4 таб. 2 рази на день всередину
7. Sol. Rusedili 0,1% - 1,0 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
8. Sol. Strophanthini 0,05% - 1,0 ml
Вводитьи в/в 1 раз на день
9. Tab. Digitoxini 0,0001 №10
По 1 таб. 2 рази на день всередину
10. Tab. Prednisoloni a 0,005 N 20
По 6 табл. на добу після їди (4 табл — о 8⁰⁰, 2 табл — о 12⁰⁰).

35. Діагноз: ІХС, постінфарктний кардіосклероз. Гостра лівошлуночкова недостатність, набряк легенів (АТ 100/60 мм рт.ст.).

1. Sol. Strophanthini 0,05% - 1,0 ml
Вводитьи в/в поволі 1 раз на день на 20 мл фіз. р-ну
2. Tab. Digitoxini 0,0001 №10
По 1 таб. 1 раз на день всередину
3. Sol. Nitroglycerini 1% - 2,0 ml

- Вводити в/в краплинно в 20 мл 10% р-ну глюкози
4. Sol. Pentamini 5% - 1,0 ml
По 1 мл в/м 1 раз на день
 5. Sol. Furosemidi 1% - 2,0 ml
По 4 мл в/в струменево
 6. Tab. Atenololi 0,05 №30
По 1 табл. 1 разів на день всередину
 7. Sol. Benzohexonii 2,5% - 1,0 ml
По 1 мл в/м 1 раз на день
 8. Sol. Morphini hydrochloridi 1% - 1,0 ml
По 0,5 мл в/м 2 рази протягом години
 9. Tab. Dichlothiazidi 0,025 №20
По 1 табл. 1 раз на день
 10. Cordiamini 1,0 ml
По 2 мл в/м 2 рази на день

36. Діагноз: Бронхіальна астма, середньо важкий персистируючий перебіг.

1. Amprіoxi 0,5
По 1,0 г в/м 4 рази на добу
2. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml
По 10 мл в/в на 20 мл 5% фіз. р-ну
3. Sol. Kalii iodidi 3% 200 ml
По 1 ст. ложці 6 разів на добу
4. Aerosoli "Budesonid" 10 ml
Інгаляції по 2 дози 4 рази на добу
5. Tab. "Codterpinum" №10
По 2 табл. 2 рази на день всередину
6. Tab. Methylprednisoloni 0,004 №20
По 2 табл. 2 рази на день в першій половині дня
7. Sol. Acetylcysteini 20% 200 ml
Інгаляції по 5 мл 3 рази на день
8. Aerosoli "Berotec" 10ml
Інгаляції по 1 дозі 4 рази на добу
9. Sol. Pindololi 0,02% - 5 ml
По 1 мл 2 рази в день в/в на 200 мл фіз розчину
10. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1 ml
По 1 мл п/ш 1 раз на добу

37. Діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легень, II стадія.

1. Gentamycini sulfatis 0,08
По 80 міліграм в/м 2 рази на добу
2. Amprіoxi 0,5
По 0,5 г 4 рази на добу в/м, розчинивши в 3 мл розчиннику.

3. Trypsini crystallisati 0,001
Розчинити в 10 мл фіз. р-ну. Для інгаляцій 2 рази на добу.
4. Sol. Albumini 5% - 10 ml
По 100 мл в/в краплинно через день
5. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml
По 5 мл в/в 2 рази на добу
6. Sol. Kalii iodidi 3% 200 ml
По 1 ст. ложці 3 рази на добу всередину
7. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1 ml
По 1 мл п/ш 1 раз на добу
8. Tab. Acidi ascorbinici 0,05 №50
По 2 таб. 3 рази на день
9. Lidasi 0,1 №10
Розчинити в 10 мл фіз. р-ну. Для інгаляцій 2 рази на добу.
10. Aerosoli «Ipratropium bromidi» 15 ml
Інгаляції по 2 дози 4 рази на добу.

38. Діагноз: Бронхіальна астма, важкий персистируючий перебіг, загострення середньої важкості.

1. Ampicillini-natrii 0,5
По 0,5 г в/м 3 рази на добу, розчинивши в 2 мл 0,25% р-ну новокаїну
2. Tab. Sulfadimetoxini 0,5 №20
По 1,0 г 2 рази на добу всередину
3. Aerosoli “Salbutamol” 10 ml
Інгаляції по 1 дозі 4 рази на добу
4. Sol. Kalii iodidi 3%
По 1 ст. ложці 6 разів на добу
5. Tab. Охасиліні-натрії 0,5 №30
По 1 пігулці 6 разів на день всередину
6. Tab. Bromhexini 0,008 №30
По 1 пігулці 3 рази на день всередину
7. Tab. Prednisoloni 0,005 №20
По 3 таб. 2 рази на добу всередину вранці
8. Naemodesi 200 ml
По 200 мл в/в краплинно 1 раз на 3 дні
9. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml
По 1 мл в/м 1 раз на добу
10. Aerosoli “Budesonid” 10 ml
Інгаляції по 2 дози 4 рази на добу

39. Діагноз: Бронхіальна астма, легкий персистируючий перебіг.

1. Sol. Isadrini 0,5% - 25 ml
Для інгаляцій по 1 дозі 4 рази на добу

2. Cefotaxim 1,0
По 1 мл 2 рази на добу в/в краплинно в 100 мл ізотонічного р-ну
3. Aerosoli "Berotec" 10 ml
Інгаляції 2 дози «на вимогу»
4. Cromolyni Sodii 0,02 №20
Інгаляції по 1 капсулі 4 рази на добу
5. Tab. Acidi ascorbinici 0,05 №20
По 2 таб. 3 рази на день всередину
6. Tab. Dimedroli 0,005 №20
По 1 таб. 4 рази на добу всередину
7. Tab. Bromhexini 0,008 №20
По 1 пігулці 3 рази на день всередину
8. Tab. "Mucaltinum" №20
По 1-2 таб. 3 рази на добу всередину
9. Dr. "Revit" №20
По 1 драже 3 рази на день всередину
10. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1 ml
По 1 мл п/ш 1 раз на добу

40. Діагноз: Бронхіальна астма, середньо важкий персистируючий перебіг.

1. Ampіoxi 0,5
По 1,0 г в/м 4 рази на добу
2. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml
По 10 мл в/в на 20 мл 5% фіз. р-ну
3. Sol. Kalii iodidi 3% 200 ml
По 1 ст. ложці 6 разів на добу
4. Aerosoli "Budesonid" 10 ml
Інгаляції по 2 дози 4 рази на добу
5. Tab. "Codterpinum" №10
По 2 таб. 2 рази на день всередину
6. Tab. Methylprednisoloni 0,004 №20
По 2 таб. 2 рази на день в першій половині дня
7. Sol. Acetylcysteini 20% 200 ml
Інгаляції по 5 мл 3 рази на день
8. Aerosoli "Berotec" 10ml
Інгаляції по 1 дозі 4 рази на добу
9. Sol. Pindololi 0,02% - 5 ml
По 1 мл 2 рази в день в/в на 200 мл фіз розчину
10. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1 ml
По 1 мл п/ш 1 раз на добу

41. Діагноз: ІХС, постінфарктний кардіосклероз. Гостра лівошлуночкова недостатність, набряк легенів (АТ 140/110 мм рт.ст.).

1. Sol. Strophanthini 0,05% - 1,0 ml
Вводити в/в поволі 1 раз на день на 20 мл фіз. р-ну
2. Tab. Digitoxini 0,0001 №10
По 1 таб. 1 раз на день всередину
3. Sol. Nitroglycerini 1% - 2,0 ml
Вводити в/в краплинно в 20 мл 10% р-ну глюкози
4. Sol. Pentamini 5% - 1,0 ml
По 1 мл в/м 1 раз на день
5. Sol. Furosemidi 1% - 2,0 ml
По 4 мл в/в струменево
6. Tab. Atenololi 0,05 №30
По 1 табл. 1 разів на день всередину
7. Sol. Benzohexonii 2,5% - 1,0 ml
По 1 мл в/м 1 раз на день
8. Sol. Morphini hydrochloridi 1% - 1,0 ml
По 0,5 мл в/м 2 рази протягом години
9. Tab. Dichlothiazidi 0,025 №20
По 1 табл. 1 раз на день
10. Cordiamini 1,0 ml
По 2 мл в/м 2 рази на день

42. Діагноз: Ревматична хвороба серця, безперервно-рецидивуючий перебіг, стеноз мітрального клапану. Хронічна серцева недостатність II-Б стадії (III ФК).

1. Tab. Verospironi 0,025 №30
По 1 таб. 3 рази на день всередину
2. Tab. Panangini №20
Вводити в/в поволі, розчинивши в 20 мл ізотон. р-ну
3. Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED
Вводити в/м 4 рази на добу
4. Tab. Voltareni 0,025 №20
По 1 таб. 3 рази на день після їжі
5. Tab. Riboxini 0,2 №30
По 2 таб. 2 рази на день всередину
6. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5 №50
По 4 таб. 2 рази на день всередину
7. Sol. Rusedili 0,1% - 1,0 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
8. Sol. Strophanthini 0,05% - 1,0 ml
Вводити в/в 1 раз на день
9. Tab. Digitoxini 0,0001 №10
По 1 таб. 2 рази на день всередину
10. Tab. Prednisoloni a 0,005 N 20
По 6 табл. на добу після їди (4 табл — о 8⁰⁰, 2 табл — о 12⁰⁰).

43. Діагноз: Виразкова хвороба шлунку, активна фаза, виразка 5-7 мм по малій кривизні, важкий перебіг. Постгеморагічна анемія.

1. Tab. Omeprazoli 0,02 N 20

D.S. По 1 табл. 2 рази на добу

2. Caps. Amoxicillini 0,5 N 15

По 2 капс. 2 рази на добу.

3. Tab. Metronidazoli 0,5 №20

По 1 таб. 2 рази на добу

4. Plantaglucidi 50,0

По 1 чайній ложці 3 рази на день перед їжею. Розчинити в 1/4 стакана теплої води.

5. Tab. "Ferro-gradumet" №20

По 1 таб. 3 рази на день

6. Dragee "Ferroplex" №20

По 1 драже 3 рази на день

7. Gel «Phosphalugel» №20

По 1 дозі 4 рази на добу за 30 мін. перед їжею

8. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml

По 1 мл в/м 1 разів на день

9. Sol. Actovegini 5,0 ml

Вводити по 5,0 мл в/в краплинно

10. Tab. Sibazoni 0,005 №20

По 1 таб. на ніч

44. Діагноз: Хронічний гастрит типу А, загострення, знижена секреторна функція шлунку.

1. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml

По 1 мл в/м 2 рази на день

2. Tab. Oxacillini 0,25 №30

По 2 таб. 4 рази на день

3. Tab. Ranitidini 0,15 №30

По 1 таб. 2 рази на день

4. Tab. Gastrozerini 0,025 №20

По 1 таб. 2 рази на день

5. Gel "Almagel" A 200,0

По 1 стол. ложці 3 рази на день

6. Tab. Acidin-pepsini 0,5 №40

По 1 таб. 2 рази на день

7. Tab. "Pansinorm" №30

По 1 таб. 3 рази на день

8. Tab. "Vicalinum" №20

По 1 таб. 3 рази на день після їжі

9. Plantaglucidi 50,0

По 1 чайній ложці 3 рази на день перед їжею. Розчинити в 1/2 стакана теплої води.

10. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml

По 2,0 мл в/м 3 рази на день

45. Діагноз: Гіпертонічна хвороба, III стадія. Гіпертензивний криз (АТ 190/100 мм рт.ст.).

1. Tab. Nifedipini 0,01 №20

По 1 таб. під язик

2. Sol. Clophelini 0,001%-1ml

По 1 мл в/м 2 рази на день

3. Sol. Dibazoli 0,5%-2 ml

По 1 мл в/м 2 рази на день

4. Tab. Lozartani 0,05 №20

По 1 таб. 1 раз на день всередину

5. Tab. Panangini №50

По 1 таб. 2 рази на день всередину

6. Sol. Nospani 2%-2 ml

По 2 мл п/к 1 раз на добу

7. Sol. Droperidoli 0,25%-10 ml

По 5 мл в/в 2 рази на добу

8. Tab. Dichlothiazidi 0,025 №20

По 2 таб. 1 раз на день (вранці)

9. Tab. Furosemidi 0,04 №20

По 1 таб. 1 раз на день всередину вранці

10. Tab. Acidi ascorbinici 0,05 №10

По 2 таб. 3 рази на день всередину

Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що знаходяться на стаціонарному лікуванні, вибравши найраціональнішу терапію.

46. Діагноз: Гострий бронхіт. Цукровий діабет (II тип), середньої тяжкості, стан компенсації

1. Tab. Acidi acetylsalicylicici 0,5 №30

По 1,0 2 рази на добу

2. Tab. Acidi ascorbinici 0,05 №30

По 2 таб. 3 рази на день

3. Tab. Bisepoli – 480 №20

По 1 таб. 2 рази на день

4. Ampicillini 0,5

По 0,5 в/м 4 рази на добу

5. Tab. Butadioni 0,15 №20

По 1 таб. 2 рази на день

6. Tab. Tetracyclini 0,1 №30

По 1 таб. 2 рази на день

7. Tab. Bromhexini 0,008 №20

По 1 таб. 3 рази на день

8. Tab. Metformini 0,5 №20
По 1 таб. 2 рази на день
9. Tab. Maninili 0,005 №30
По 1 таб. 2 рази на день
10. Insulini pro injectionibus 5 ml (1 ml – 40 ED)
По 10 ОД 3 рази на день п/ш за 20 мін до їжі

47. Діагноз: ІХС, стенокардія напруги III функціональний клас. Гіпертонічна хвороба II стадії. Хронічна серцева недостатність II-Б стадії (III ФК).

1. Tab. Atenololi 0,05 №20
По 1 таб. 1 раз на день всередину
2. Tab. Dichlothiazidi a 0,1 N 20
D.S. По 1 табл. 1 раз на добу вранці (натще).
3. Tab. Liprimari 0,02 №30
По 1 табл. на ніч
4. Tab. Digoxini 0,00025 №20
По 1 таб. 1 раз на день всередину
5. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml
По 2 мл 1 раз в день в/м
6. Tab. Nitrosorbidi 0,01 №10
По 1 таб. 3 рази на день всередину
7. Tab. Anopyrini 0,1 №20
По 1 таб. 1 раз на день всередину після вечері
8. Tab. “Enap” 0,01 №20
По 1 таб. 2 рази на день всередину
9. Sol. Glucosi 5%-200 ml
Sol. Kalii chloridi 7,8%-10 ml
Insulini 5ED
Внутрішньовенно краплинно 1 раз на день.
10. Tab. Ciprofibrati 0,1 №30
По 1 таб. 1 раз на день всередину

48. Діагноз: ІХС, стенокардія напруги 3-й функціональний клас, постінфарктний кардіосклероз.

1. Sol. Curantili 0,5%-2 ml
По 2 мл в/м 1 разів на день
2. Tab. Norvask 0,05 №20
По 1 таб. 1 раз на день всередину
3. Tab. Nitroglycerini 0,0005 №50
По 1 таб. під язик
4. Tab. Sustac-forte 0,0064 №40
По 1 таб. 3 рази на день всередину
5. Sol. Glucosi 5%-200 ml
Sol. Kalii chloridi 7,8%-10 ml

Insulini 5ED

Внутрішньовенно краплинно 1 раз на день.

6. Tab. Furosemidi 0,04 N 50
D.S. По 1—2 табл. вранці (натще).
7. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5 №20
По S таб. 1 раз на день всередину
8. Tab. Propranololi 0,04 №20
По 1 таб. 4 рази на день всередину
9. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2%-1 ml
По 1 мл в/м 1 раз на день
10. Tab. Lovastatini 0,01 №30
По 1 таб. 1 раз на добу всередину

49. Діагноз: Хронічний гастрит типу А, загострення, знижена секреторна функція шлунку.

1. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1 ml
По 1 мл в/м 2 рази на день
2. Tab. Oхacillini 0,25 №30
По 2 таб. 4 рази на день
3. Tab. Ranitidini 0,15 №30
По 1 таб. 2 рази на день
4. Tab. Gastrozerini 0,025 №20
По 1 таб. 2 рази на день
5. Gel "Almagel" A 200,0
По 1 стол. ложці 3 рази на день
6. Tab. Acidin-pepsini 0,5 №40
По 1 таб. 2 рази на день
7. Tab. "Pansinorm" №30
По 1 таб. 3 рази на день
8. Tab. "Vicalinum" №20
По 1 таб. 3 рази на день після їжі
9. Plantaglucidi 50,0
По 1 чайній ложці 3 рази на день перед їжею. Розчинити в 1/2 стакана теплої води.
10. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml
По 2,0 мл в/м 3 рази на день

50. Діагноз: Цукровий діабет (І тип), важка форма.
Гіпоглікемічна кома.

1. Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% - 1,0 ml
По 1 мл п/ш
2. Sol. Glucosae 40% - 80,0 ml
В/в краплинно
3. Insulini 12 ED
В/в, краплинно

4. Sol. Natrii chloridi 0,9% - 400,0
В/в, краплинно
5. Haemodesi 250,0
В/в, краплинно
6. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml
По 5 мл в/в болюсом
7. Sol. Natrii hydrocarbonati 2,7% - 200 ml
Внутрішньовенно, краплинно
8. Susp. Hydrocortizoni acetatis 2,5 – 5,0
По 5 мл в/м
9. Sol. Mesatoni 1% - 1 ml
По 1 мл в/м
10. Tab. Digitoxini 0,0001 №10
По 1 таб. 1 раз на день

ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум Паблишинг, 2000.- 541с.
2. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии /Л.В. Дериведмедь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А. Зупанец, В.Н. Хоменко; под ред.. проф.. И.М. Перцева – Х.: Изд-во «Мегаполис», 2001. – 784 с.
3. Внутренние болезни. /Под ред. Ф.И. Комарова, В.Г., Кукеса, А.С. Сметнева.-М.: Медицина, 1990. - 688с.
4. Клінічна фармакологія: підручник / Кол. авторів; за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 768 с.
5. Клінічна фармакологія: Підруч. для студ. вищ. навч. закл. У 2 т. /С.В. Нальотов, І.А. Зупанець, О.В. Крайдашенко й ін.; За ред. І.А Зупанця. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2007. – Т.1 – 348 с. Т. 2 – 312 с.
6. Компендиум, 2001/2002 – лекарственные препараты. – Київ: МОРІОН, 2001. – 1456 с.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – Изд. 2, перераб. и доп. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 528с.
8. Лихтенштейн Е.И. Помните о больном. Пособие по медицинской деонтологии. – К.: Вища школа, 1978. – 176 с.
9. Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: В 4х томах. – Минск: Высшая школа, 1997. – Т.1 – 552с., Т.2 – 596с., Т.3 – 464с., Т.4 – 480с.
10. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук. для практикующих врачей /Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. – М.: Бионика, 2002. – 368 с.
11. Пропедевтика внутренних болезней /Под ред. В.Х. Василенко, А.Л. Гребенева. – М.: Медицина. 1989. – 512с.
12. Фармакотерапія: підручник для студентів фарм. факультетів / Під. Ред.. О.В. Крайдашенка, І.Г. купновицької, І.М. Кліща, В.Г. Лизогуба. - Вінниця: Нова Книга, 2010. – 644 с.
13. Фармацевтическая опека: Практ. руководство для провизоров и семейных врачей/ И.А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Москаленко и др.; Под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца, В.А. Усенко. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 264 с.
14. Фармацевтическая опека: Курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др.; Под ред. В.П. Черных, И.А. Запунца, В.А. Усенко. – Х.: Мегаполис, 2003. – 608 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Арушанян Э.Б. Современные проблемы и перспективы развития хронофармакологии //Фармакология и токсикология.-1989.-Т.52, №5.-С.10-16.
2. Викторов А.П., Передерий В.Г., Щербак А.В. Взаимодействие лекарств и пищи. – К.: Здоров'я, 1991.-240с.

3. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998.-647с.
4. Гургенидзе Г.В. Аллергология. – Тбилиси; Гатлеба, 1987. – 345с.
5. Дворецкий Л.И., Воробьев П.А. Дифференциальный диагноз и лечение при анемическом синдроме. – М.: Ньюдиамед-АО, 1994. – 32с.
6. Инфекционные болезни тропиков / Под ред А.С. Сокол, А.Ф. Киселевой .-К: Здоров'я, 1992 .-280 с.
7. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. – Запорожье: Знание, 1998. – 184с.
8. Кулага В.В., Романенко І.М. Алергічні захворювання шкіри.-К.: Здоров'я, 1997. – 256с.
9. Лазарева Д.Н. Действие лекарственных средств при патологических состояниях. – М.: Медицина, 1990.-288с.
10. Лужнилов Е.А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1994. –256 с.
11. Мазур Н.А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии. – М.: Медицина, 1992. – 304 с.
12. Насонова В.А., Астапенко М.Т. Клиническая ревматология. – М.: Медицина. 1990. – 319 с.
13. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней /Грицюк А.И., Голиков А.П., Мерзон А.К. и др./ под ред. А.И. Грицюка. – К.: Здоров'я, 1985. – 592с.
14. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства / Под ред. Трещинского А.М.- К.: Вища школа, 1996.-126 с.
15. Нефрология в терапевтической практике / А.С. Чиж, С.А. Петров, Г.А. Яшиковская и др.; Под общ. ред. проф. А.С. Чижа. – 3-е изд., доп. – Мн.: Выщ. шк., 1998. – 557 с.
16. Нефрология: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. – РАМН. – М.: Медицина, 1995. – Т.1. – 496с., Т.2. – 512с.
17. Очерки клинической гастроэнтерологии /Под ред. В.И. Хворостинка. – Харьков: ФАКТ, 1997. – 280с.
18. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Борохов А.И. Хронические неспецифические заболевания легких. – М.: Медицина, 1985. – 239с.
19. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1993. – 554с.
20. Потемкин В.В. Эндокринология. – М.: Медицина. 1987. – 432с.
21. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артамасова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Медицина, 1984. – 272с.
22. Руководство по гематологии. В 2-х томах /Под. ред. А.И. Воробьева. – М.: Медицина, 1985. – Т.1.- 488с. – Т.2. - 968с.
23. Система безрецептурных препаратов в Украине – какой ей быть?// Провизор. – 1997. - С.11-12.

