

## РАЗДЕЛ I

---

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

- Адреномиметики (бронхоспазмолитики и деконгестанты)
- Диметилксантины
- М-холинолитики
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
- Стабилизаторы мембран тучных клеток
- Глюкокортикоиды
- Комбинированные средства для терапии бронхообструктивного синдрома
- Муколитики и отхаркивающие средства
- Противокашлевые средства
- Антигистаминные средства
- Препараты легочного сурфактанта
- Стимуляторы дыхания
- Газы, применяемые для лечения заболеваний органов дыхания
- Топические средства для лечения заболеваний верхних дыхательных путей
- Противотуберкулезные средства
- Антимикробные лекарственные средства

# Глава 1. Адреномиметики (бронхоспазмолитики и деконгестанты)

## Указатель описаний ЛС

### Адреномиметики- бронхоспазмолитики

|                        |     |
|------------------------|-----|
| Гексопреналин          |     |
| Дэфедрин               |     |
| Изопреналин            |     |
| Кленбутерол            |     |
| Орципреналин           |     |
| Салметерол             | 748 |
| Сальбутамол            | 750 |
| <i>Сальбен</i>         | 749 |
| <i>Сальгим</i>         | 753 |
| <i>Сальтос</i>         | 753 |
| <i>Биастен</i>         | 642 |
| Тербуталин             | 768 |
| Фенотерол              | 772 |
| <i>Беротек Н</i>       | 638 |
| Формотерол             | 787 |
| <i>Окис Турбухалер</i> | 726 |
| <i>Форадил</i>         | 785 |
| Эпинефрин              | 812 |
| Эфедрин                | 819 |

### Адреномиметики- деконгестанты

|                |     |
|----------------|-----|
| Инданазоламин  |     |
| Ксилометазолин |     |
| Нафазолин      |     |
| Оксиметазолин  | 724 |
| Тетризолин     |     |
| Фенилэфрин     |     |

Как известно, вещества, стимулирующие адренорецепторы (адреномиметики) по направленности действия классифицируются на  $\alpha$ -адреномиметики (норэпинефрин, фенилэфрин, этафедрин), в том числе для местного применения — топические (фенилэфрин, ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин, инданазоламин, тетризолин),  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреномиметики (эпинефрин, эфедрин, дэфедрин),  $\beta$  ( $\beta_1$  и  $\beta_2$ )-адреномиметики (изопреналин, гексопреналин, орципреналин) и селективные  $\beta_2$ -адреномиметики короткого (тербуталин, сальбутамол, фенотерол) и длительного (кленбутерол, салметерол, формотерол) действия. ЛС данной группы подразделяются по типу действия на прямые адреномиметики, непосредственно стимулирующие адренорецепторы (норэпинефрин, эпинефрин, изопреналин и др.), не прямые (симпатомиметики), вызывающие выделение медиатора норэпинефрина в синаптическую щель или способствующие его образованию в пресинаптических пузырьках (орципреналин), и смешанного действия (эфедрин, дэфедрин).

### Адреномиметики- бронхоспазмолитики

Первым ЛС этой группы, предложенным для купирования приступов БА, был **эпинефрин**, который применялся в виде инъекций, а с 1940-х гг. — и путем ингаляций. Несмотря на сравнительно высокую эффективность, он вызывает множество нежелательных явлений, в основном связанных с чрезмерной симпатической стимуляцией сердечно-сосудистой системы и проаритмогенным действием. Кроме того, ингаляции адреналина могут вызывать тяжелые повреждения эпителия дыхательных путей.

Первая химическая модификация адреналина привела к синтезу в 1941 г. **изопреналина**, неселективного стимулятора  $\beta_2$ -адренорецепторов, кото-

рый был предназначен для ингаляционного применения. Оба ЛС оказывали кратковременный эффект. Кроме того, один из метаболитов изопреналина — метоксиизопреналин — обладал  $\beta$ -блокирующим действием.

Активное применение неселективных  $\beta_2$ -адреностимуляторов привело в начале 1960-х гг. к увеличению смертности у больных с БА. Считается, что причиной этого явилось бесконтрольное (при отсутствии терапии ГКС) применение этих ЛС, вследствие чего увеличивался риск накопления метаболитов с  $\beta$ -блокирующей активностью и нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Поэтому в последующем разработка новых  $\beta_2$ -АС была направлена на создание ЛС, характеризующихся высокой селективностью в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов, мало подвергающихся воздействию ферментов (тербуталин, сальбутамол, фенотерол) и обладающих большой продолжительностью действия (формотерол и салметерол) — **табл. 1.1**.

Дальнейшее развитие ЛС этой группы связано с появлением комбинированных ЛС ( $\beta_2$ -АС длительного дейст-

вия в сочетании с ингаляционными ГКС), которые имеют ряд преимуществ по сравнению с назначением их компонентов в отдельности.

▣ См. гл. 7. "Комбинированные средства для терапии бронхообструктивного синдрома".

## Механизм действия и фармакологические эффекты

Фармакологические эффекты ЛС этой группы опосредованы стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах, плотность которых увеличивается по мере уменьшения диаметра последних, а также через стимуляцию  $\beta_2$ -адренорецепторов на поверхности тучных клеток, лимфоцитов, эозинофилов и др. (**табл. 1.1**).

При присоединении молекулы агониста к  $\beta_2$ -адренорецептору происходит изменение конформации рецептора, активированный рецептор взаимодействует с регуляторным Gs-белком, который в свою очередь активизирует фермент аденилатциклазу (**рис. 1.1**), способствуя синтезу и увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. Основными эф-

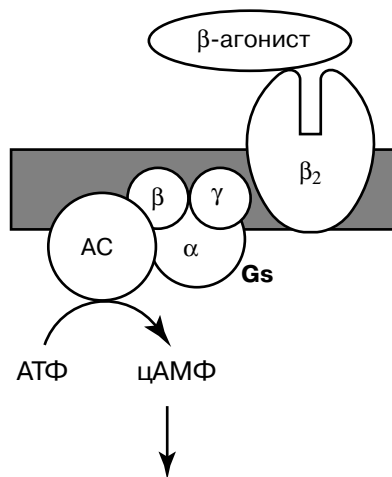
**Таблица 1.1. Фармакологические эффекты  $\beta_2$ -АС**

| Эффекторные органы и клетки, преобладающий тип $\beta$ -адренорецепторов | Фармакологические эффекты                      |
|--|--|
| Тучные клетки ( $\beta_2$ )  | Уменьшение секреции медиаторов аллергии        |
| Мышцы бронхов ( $\beta_2$ )  | Расслабление                                   |
| Сердце ( $\beta_1$ )   | Увеличение частоты и силы сердечных сокращений |
| Миометрий ( $\beta_2$ )  | Расслабление                                   |
| Сосуды ( $\beta_2$ )   | Вазодилатация                                  |
| Скелетная мускулатура ( $\beta_2$ )                                      | Сокращение, тремор, гликогенолиз               |
| Почки ( $\beta_1$ )  | Увеличение секреции ренина                     |
| Печень ( $\beta_2$ )   | Гликогенолиз                                   |
| Желудочно-кишечный тракт ( $\beta_2$ )                                   | Уменьшение моторики                            |
| Жировая ткань ( $\beta_1\beta_2$ )                                       | Липолиз  |
| Щитовидная железа ( $\beta_2$ )  | Повышение секреции йодсодержащих гормонов      |
| Клетки Лейдига ( $\beta_2$ )   | Усиление стероидогенеза                        |

фектами накопления в клетке цАМФ являются индукция протеинкиназы А, что стимулирует процесс транскрипции ДНК, и снижение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , приводящее к расслаблению гладкой мускулатуры. Кроме того, накопление цАМФ способствует переходу рецептора в неактивное состояние.

$\beta_2$ -АС препятствуют поступлению ионов  $Ca^{2+}$  в клетки, ингибируют активированное аллергеном высвобождение медиаторов аллергии (гистамина, лейкотриенов и др.) из тучных клеток, обладают некоторыми противовоспалительными эффектами, в частности, уменьшая проницаемость сосудов.  $\beta_2$ -АС оказывают профилактический эффект на гистамин-индуцированный бронхоспазм, тормозят острую аллергическую реакцию, бронхоспазм, провоцируемый физической нагрузкой и холодным воздухом, повышают секрецию воды в бронхиальный просвет, увеличивают мукоцилиарный транспорт и улучшают работу дыхательных мышц.

Важнейшим свойством  $\beta_2$ -АС является их селективность в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов. В частности, селективностью определяется выраженность кардиальных эффектов  $\beta$ -агонистов. Она оценивается соотношением дозы ЛС, обладающей бронхолитическим свойством (стимуляция  $\beta_2$ -АР) к дозе, оказывающей возбуждающее действие на миокард (стимуляция  $\beta_1$ -АР). Селективные  $\beta_2$ -АС оказывают меньшее влияние на кардиальные  $\beta_1$ -АР. Например, по сравнению с изопротеренолом, фенотерол обладает в 20 раз меньшим, а салметерол — в 10 000 раз меньшим стимулирующим воздействием на сердце. Если принять степень селективности изопротеренола за 1, то селективность фенотерола составит 120, салбутамола — 1375, а салметерола — 85 000. Еще большим сродством к  $\beta_2$ -АР обладает формотерол, являющийся в отличие от салметерола (частичный агонист) их полным агонистом.



- активация протеинкиназы А
- регуляция процессов транскрипции
- снижение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$
- расслабление гладкой мускулатуры

**Рис. 1.1.  $\beta$ -адренорецептор и эффекты его стимуляции**

## Фармакокинетика

Фармакокинетика  $\beta_2$ -АС зависит от пути введения. Эпинефрин при пероральном приеме полностью инактивируется в желудке. Эфедрин, дэфедрин, гексопреналин, орципреналин, тербуталин, салбутамола, фенотерол и кленбутерол всасываются из желудочно-кишечного тракта. Эпинефрин, эфедрин, гексопреналин, орципреналин, тербуталин и салбутамола могут также вводиться парентерально. Однако наиболее рациональный путь введения — ингаляционный.  $\beta_2$ -АС после приема внутрь подвергаются интенсивному пресистемному метаболизму при первом прохождении через печень, поэтому биодоступность пероральных форм  $\beta_2$ -АС очень низкая. При ингаляционном пути введения часть дозы по различным причинам не достигает бронхов (адсорбируется в полости рта или покидает дыхатель-

ные пути с выдыхаемым воздухом). При применении дозированного аэрозоля в легкие попадает всего лишь 5—15% от дозы, при вдыхании сухой пудры несколько больше — до 30—38%, а при использовании небулайзера — 5—7%.

ЛС этой группы мало связываются с белками плазмы крови (14—25%, исключение составляет формотерол — 61—65%). У  $\beta_2$ -АС отсутствует зависимость между уровнем концентрации ЛС в плазме крови, длительностью и выраженностью бронхолитического эффекта. Например, биологический  $T_{1/2}$  салбутамола, оцененный по исчезновению тахикардии после его в/в болюсного введения, составляет 15 мин, а бронхолитическое действие салбутамола продолжается более 3 ч, хотя при этом ЛС в плазме крови не определяется.

Период полувыведения из плазмы составляет от 2 мин (изопреналин), 2—3 ч (тербуталин, формотерол) и до 5—7 ч (салбутамола, салметерол, фенотерол).  $\beta_2$ -АС подвергаются биотрансформации в печени, тканях и плазме крови под действием ферментов моноаминоксидазы (МАО) и катехоламин-ортометилтрансферазы (КОМТ). Метаболиты выводятся с мочой. Некоторые из их метаболитов обладают фармакологической активностью. Главный метаболит салметерола по своей активности в 3—4 раза превосходит активность салметерола, однако длительность действия его составляет менее 20 мин.  $\beta_2$ -АС (изопреналин, салбутамола и тербуталин) проникают через плаценту и секретируются с грудным молоком. Действие эпинефрина после подкожного или внутримышечного введения начинается через 3—10 мин и продолжается 30—60 мин. Действие эфедрина начинается через 15—20 мин после подкожного или внутримышечного введения, через 30—40 мин — после перорального приема и продолжается 4—6 ч. После ингаляции

изопреналин начинает действовать через 1 мин и сохраняет эффект в течение 1—2 ч, действие орципреналина начинается через 30—60 с и сохраняется в течение 3—5 ч. Тербуталин, салбутамола и фенотерол при ингаляционном введении оказывают быстрое бронхолитическое действие продолжительностью до 4—6 ч (у тербуталина и салбутамола) и 7—8 ч (у фенотерола). Формотерол и салметерол обладают наиболее длительным бронхолитическим действием (до 12 ч), с различиями в скорости наступления эффекта: формотерол действуют быстро, а салметерол — несколько медленнее (через 30 мин).

Продолжительность действия  $\beta_2$ -АС напрямую связана с размером молекулы и ее гидрофильными или липофильными свойствами. Например, молекула салбутамола имеет небольшую длину и гидрофильные свойства, благодаря чему он быстро связывается с активной частью рецептора, чем объясняют быстрое начало его действия. Однако из-за высокой гидрофильности салбутамола сравнительно быстро "вымывается" из бронхов, и продолжительность его действия не превышает 4—6 ч. Формотерол является умеренно липофильным ЛС. Это позволяет ему быстро взаимодействовать с рецептором, что обеспечивает быстрое начало действия и позволяет использовать формотерол для купирования приступов БА. С другой стороны, ЛС проникает во внутренний (липофильный) слой клеточной мембраны, откуда он постепенно выделяется и повторно взаимодействует с активным участком рецептора. Таким образом, действие формотерола начинается так же быстро, как и действие салбутамола, но продолжается до 12 ч. Другой препарат длительного действия — салметерол — представляет собой длинную ( $25^\circ\text{A}$ ) молекулу, которая по липофильности в 10 000 раз превосходит салбутамола.

Благодаря высокой липофильности, салметерол практически не задерживается в жидкости на поверхности дыхательных путей, а сразу (менее чем через 1 мин) депонируется в мембране клетки. Затем молекулы салметерола медленно перемещаются к активной области  $\beta_2$ -адренорецептора, поэтому активация рецепторов (и начало действия препарата) происходит не сразу, а спустя примерно 30 мин. При этом длинная цепь молекулы прочно прикрепляется к клеточной мембране, а активный центр молекулы ЛС может неоднократно активировать рецептор, что и обеспечивает большую продолжительность действия. Таким образом, связь салметерола с рецептором является обратимой и неконкурентной, продолжительность его действия не зависит от дозы и составляет более 12 ч. Наиболее длительным действием обладают салметерол и формотерол. Продолжительность действия салбутамола несколько короче, чем тербуталина и фенотерола (табл. 1.2).

## Место в терапии

Показаниями к назначению  $\beta_2$ -АС являются БА, ХОБЛ, бронхоспастический синдром при других заболеваниях.

Парентеральное введение  $\beta_2$ -АС используется при тяжелых приступах БА, сопровождающихся выраженным

отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией вязкой мокроты, так как выраженная бронхообструкция препятствует проникновению аэрозоля в мелкие бронхи.

В последние годы было проведено большое количество контролируемых клинических исследований  $\beta_2$ -АС. Рекомендации, сформулированные на основании этих исследований, сводятся к следующим положениям.

- При лечении БА  $\beta_2$ -АС короткого действия являются ЛС скорой помощи для купирования симптомов заболевания. Эти ЛС не должны использоваться для базисной терапии БА, так как они не обладают противовоспалительным действием. Напротив,  $\beta_2$ -АС длительного действия (в сочетании с ГКС) входят в состав базисной терапии БА. Так, уже при умеренном течении БА рекомендуется назначение  $\beta_2$ -АС длительного действия вместе с ингаляционными ГКС, что позволяет улучшить контроль за течением заболевания и повышает качество жизни больных.

Для купирования приступов удушья можно применять селективные  $\beta_2$ -АС короткого действия или формотерол, а выбор способа доставки (небулайзер или дозированный аэрозоль) зависит от умения пациента правильно пользоваться ингалятором. Неоправданной является тактика тех врачей, которые

**Таблица 1.2. Начало и длительность бронхорасширяющего эффекта дозированных аэрозолей и сухой пудры  $\beta_2$ -АС**

| $\beta_2$ -АС | Доза (мг) на 1 вдох | Начало действия (мин) | Максимум эффекта | Длительность действия (ч) |
|---------------|---------------------|-----------------------|------------------|---------------------------|
| Сальбутамол   | 0,1                 | < 4                   | 30 мин           | 4—6                       |
| Фенотерол     | 0,2 (0,1)           | < 4                   | 45 мин           | 5—6                       |
| Тербуталин    | 0,25                | < 4                   | 45 мин           | 5—6                       |
| Формотерол    | 0,012 (0,0045)      | < 4                   | 2 ч              | 12                        |
| Салметерол    | 0,05                | > 30                  | 2—4 ч            | 12                        |

стремятся ограничить использование  $\beta_2$ -АС до 3—4 ингаляций в день. В случае тяжелого удушья больной может применять до 5—7 доз салбутамола через спейсер с минимальным риском осложнений.

- Для терапии обострений БА дополнительные преимущества дает комбинация  $\beta_2$ -АС с ипратропиумом бромидом (в отличие от обострений ХОБЛ, при которых эта комбинация не обладает дополнительной эффективностью). По силе и скорости наступления бронхолитического эффекта при обострениях БА  $\beta_2$ -АС значительно превосходят теofilлин и ипратропиум бромид. Внутривенное введение  $\beta_2$ -АС или эпинефрина показано только при угрожающих жизни ситуациях. Пероральные формы для купирования приступов БА использовать нецелесообразно.
- Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (формотерол, салметерол) следует назначать пациентам с БА до повышения доз ИГКС в тех случаях, когда стандартные дозы ИГКС не позволяют достичь ремиссии заболевания (GINA, 2002). Крупные, хорошо спланированные рандомизированные исследования доказали, что добавление пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов к ИГКС у больных с персистирующей БА любой степени тяжести является более эффективной схемой терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС в 2 раза, и такая комбинация является новым "золотым стандартом" терапии БА. Высокая эффективность при БА комбинированной терапии  $\beta_2$ -агонистов длительного действия с ИГКС послужила предпосылкой к созданию фиксированных комбинаций препаратов, таких как будесонид/формотерол и салметерол/флутиказон.

- Основным способом контроля за эффективностью бронхолитической терапии является исследование ФВД (показателей "поток-объем") или проведение пикфлоуметрии. Вместе с тем потребность в ингаляциях  $\beta_2$ -АС короткого действия является критерием тяжести состояния больного, на который можно ориентироваться при выборе базисной терапии БА.
- У больных ХОБЛ  $\beta_2$ -АС способны уменьшать выраженность одышки и улучшать качество жизни, но при этом не оказывают значимого влияния на показатели ФВД.

---

### Побочные эффекты

---

При чрезмерной стимуляции чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов уменьшается из-за процесса "десенситизации" рецепторов. Причиной кратковременной десенситизации считают разобщение рецептора с G-белком и аденилатциклазой. При сохранении избыточной стимуляции происходит уменьшение числа рецепторов на поверхности клетки (интернализация, или "даун-регуляция") и частично происходит их деградация. Ответ рецепторов на симпатическую стимуляцию появляется в результате синтеза новых  $\beta_2$ -адренорецепторов. Десенситизация  $\beta_2$ -адренорецепторов приводит к снижению эффективности  $\beta_2$ -адреномиметиков и заставляет больных увеличивать дозу и частоту применения  $\beta_2$ -АС. Это является частой причиной возникновения нежелательных эффектов и снижения эффективности лечения. Применение  $\alpha$ - и  $\beta$ -АС (эпинефрина, эфедрина) при развившейся десенситизации и рефрактерности  $\beta_2$ -адренорецепторов на фоне передозировки селективных  $\beta_2$ -АС может привести к "синдрому ри-

кошета", т.е. резкому ухудшению бронхиальной проходимости вследствие стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов. С другой стороны, селективные  $\beta_2$ -АС способны вызывать "синдром запираия", т.е. ухудшение откашливания мокроты из-за расширения сосудов подслизистого слоя бронхов и нарушения их дренажной функции. "Синдром запираия" не представляет серьезной проблемы и устраняется малыми дозами  $\alpha$ - и  $\beta$ -АС, оказывающими сосудосуживающее действие.

Центральной проблемой безопасности  $\beta_2$ -АС является их нежелательное действие на сердечно-сосудистую систему. Изопrenalин и фенотерол обладают меньшей селективностью в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов, чем салбутамол и тербуталин, поэтому при их применении чаще возникает тахикардия, аритмия и повышение АД (вследствие увеличения сердечного выброса). Кроме того, фенотерол оказывает выраженное влияние на уровень калия в сыворотке крови. Сердечно-сосудистые эффекты при применении  $\beta_2$ -АС зависят не только от селективности, но и от дозы и способа введения. Побочное действие фенотерола и салбутамола обычно максимально проявляется после 20—40 вдохов (по 100 мкг) через дозированный ингалятор. Среди  $\beta_2$ -АС наибольшей кардиотоксичностью обладает изопrenalин, способный вызывать субэндокардиальную ишемию. У больных с хроническими заболеваниями миокарда (при которых в миокарде увеличивается доля  $\beta_2$ -адренорецепторов) усиливается токсическое действие этих ЛС. У больных с тяжелым течением БА  $\beta_2$ -АС могут вызывать резкое снижение  $P_aO_2$  (вследствие нарушения соотношений вентиляция/перфузия). В редких случаях встречается тошнота, рвота, запор, деструкция мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов

(только неселективные  $\beta_2$ -АС). Гипоксия значительно увеличивает риск нежелательных эффектов  $\beta_2$ -АС. Это состояние само по себе приводит к увеличению ЧСС и сократимости миокарда. В результате повышается риск ишемии миокарда и аритмий, связанных с использованием  $\beta_2$ -АС.

Иногда под действием  $\beta_2$ -АС возможно увеличение концентрации свободных жирных кислот и глюкозы в плазме крови, что важно учитывать у больных сахарным диабетом. Селективные  $\beta_2$ -АС в начале лечения могут вызывать тремор мышц.

---

### Противопоказания и предостережения

---

Противопоказаниями к назначению  $\beta_2$ -АС являются гиперчувствительность к ним, ишемическая болезнь сердца, тахикардия, артериальная гипертензия, гипертиреоз. Для получения максимального эффекта при применении ЛС в виде дозированного аэрозоля необходимо четкое выполнение следующих инструкций:

- встряхивание баллончика с аэрозолем перед каждым использованием;
- синхронизация вдоха и поступления ЛС;
- максимально глубокий, интенсивный и продолжительный вдох;
- задержка дыхания после ингаляции ЛС на 10 с;
- использование спейсера, увеличивающего дыхательный объем и устраняющего неточности асинхронного вдоха.

Контроль за безопасностью лечения должен включать ЭКГ (продолжительность интервала QT не должна увеличиваться более чем на 15%) и определение калия сыворотки крови, особенно у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

## Взаимодействия

См. таблицу 1.3.

**Таблица 1.3. Лекарственные взаимодействия  $\beta_2$ -АС**

| ЛС                                       | Эффекты взаимодействия  |
|--|---|
| $\beta_2$ -АС + $\beta$ -адреноблокаторы | Антагонизм  |
| $\beta_2$ -АС + МХЛ                      | Потенцирование  |
| $\beta_2$ -АС + ТФ                       | Потенцирование  |
| $\beta_2$ -АС + ГКС                      | Синергизм: повышение чувствительности $\beta_2$ -адренорецепторов |

## Адреномиметики-деконгестанты

### Механизм действия и фармакологические эффекты

По механизму действия большинство местных сосудосуживающих ЛС (деконгестантов) являются  $\alpha$ -адреномиметиками, причем они могут избирательно действовать на  $\alpha_1$ - или  $\alpha_2$ -рецепторы. Особняком стоят эпинефрин и эфедрин, которые стимулируют как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренорецепторы. Как отмечалось выше, эфедрин, являясь адреномиметиком смешанного типа действия, не только непосредственно стимулирует адренорецепторы, но и вызывает высвобождение норадреналина из пресинаптических везикул симпатических синапсов (табл. 1.4).

Применяемые в виде капель и аэрозолей, деконгестанты действуют на регуляцию тонуса кровеносных сосудов полости носа. Активируя адренергические рецепторы, они вызывают сокращение кавернозной ткани носовых раковин и, как следствие, расширение носовых ходов и облегчение носового дыхания.

Данные риноманометрии показали, что ксилометазолин уменьшает сопротивле-

ние воздушному потоку в полости носа на 8 ч с его максимальным снижением на 33%, в то время как фенилэфрин — только на 0,5—2 ч с максимальным снижением носового сопротивления на 17%. Продолжительный эффект  $\alpha_2$ -адреномиметиков объясняется их замедленным выведением из полости носа вследствие уменьшения кровотока в слизистой оболочке.

Деконгестанты различаются по выраженности и продолжительности терапевтического и побочного действия. Все эти ЛС при длительном применении вызывают развитие "синдрома рикошета". В меньшей степени это свойственно фенилэфрину, который, обладая мягким

**Таблица 1.4. Адреномиметики местного применения**

| Механизм действия                    | МНН            |
|--------------------------------------|----------------|
| $\alpha_1$ -адреномиметики           | Фенилэфрин     |
| $\alpha_2$ -адреномиметики           | Оксиметазолин  |
|                                      | Ксилометазолин |
|                                      | Нафазолин      |
|                                      | Инданазоламин  |
|                                      | Тетризолин     |
| $\alpha$ - и $\beta$ -адреномиметики | Эпинефрин      |
|                                      | Эфедрин        |

вазоконстрикторным действием за счет агонизма к  $\alpha_1$ -адренорецепторам, не вызывает значительного уменьшения кровотока в слизистой оболочке носа. В то же время лечебный эффект фенилэфрина менее выражен и менее продолжителен.

---

## Место в терапии

---

Короткие курсы лечения топическими деконгестантами продолжительностью не более 10 дней могут применяться для уменьшения сильной заложенности носа, в частности, при остром и обострении хронического инфекционного ринита в комплексе с другими методами лечения, а также при аллергических ринитах, конъюнктивитах, синуситах и для облегчения риноскопии. Сосудосуживающие ЛС можно использовать и ситуационно, например, при воздушных перелетах у лиц с нарушенной барофункцией среднего уха и околоносовых пазух для профилактики развития бароотита и синусита.

---

## Фармакокинетика

---

При использовании ЛС в терапевтических дозах они практически не всасываются со слизистой оболочки и не поступают в системный кровоток.

---

## Побочные эффекты

---

В редких случаях отмечается чувство жжения, покалывания и сухости в полости носа. При высокой гиперреактивности слизистой оболочки носа интраназальное введение препаратов вызывает ее раздражение, сопровождающееся чиханием и слезотечением. Большинство исследо-

ваний показало, что кратковременные курсы лечения топическими деконгестантами не приводят к функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке. Длительное (свыше 10 дней) использование этих ЛС может вызывать выраженный отек в полости носа с нарушением носового дыхания (вследствие тахифилаксии), назальную гиперреактивность, изменения гистологического строения (ремоделирование) слизистой оболочки, то есть развитие медикаментозного гипертрофического или атрофического ринита.

Очень редко встречаются аллергические реакции — сыпь, ангионевротический отек. Следует также помнить о возможных побочных эффектах бензалкония хлорида — консерванта, который входит в состав большинства топических деконгестантов.

При неправильном применении ЛС (передозировке, проглатывании или попадании в глаза) возможны системные побочные эффекты — головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, бессонница или сонливость, тремор, расширение зрачков, повышение внутриглазного давления, нарушение зрения, тошнота, рвота, тахикардия, аритмия, повышение АД, одышка, бронхоспазм, гипергликемия и др.

---

## Противопоказания и предостережения

---

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к ЛС, состояние после транссфеноидальной гипофизэктомии. Не следует применять деконгестанты более 10 дней, их следует с осторожностью назначать при наличии атрофических и субатрофических изменений слизистой оболочки, при хроническом рините, закрытоугольной глаукоме, сахар-

ном диабете, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечных аритмиях, тиреотоксикозе, беременности, а также у детей младше 2 лет, потому что интервал между терапевтической и токсической дозой ЛС невелик.

Важную роль играет форма выпуска ЛС. Обычные носовые капли практически невозможно дозировать, так как большая часть введенного раствора сразу же стекает по дну полости носа в глотку. В этом случае не только не достигается необходимый лечебный эффект, но и возникает угроза передозировки ЛС. В этом плане предпочтительнее назначение дозированных аэрозолей ксилометазолина.

## Взаимодействия

Топические глюкокортикоиды повышают терапевтическую эффективность деконгестантов. Другие сосудосуживающие средства, ингибиторы МАО, трициклические и тетрациклические антидепрессанты усиливают системные побочные эффекты адреномиметиков.

## Литература

1. *Руководство по диагностике и лечению бронхиальной астмы*. Пер. с англ. под ред. А.Н. Цой. М., 1998; 50 с.
2. Barnes P. *Effect of beta-agonists on inflammatory cells*. *J. Allergy Clin. Immunol.* № 2, 1999; 104: 10—17.
3. Bremner P., Burgess C., McHaffie D. et al. *The effect of hypercapnia and hypoxemia on the cardiovascular responses to isoproterenol*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56: 302—308.
4. *Canadian asthma consensus report, 1999*. *CMAJ.* 1999; 161: 11 Suppl.
5. *Global initiative for chronic obstructive lung disease*. National Heart, Lung and Blood Institute, NIH and WHO. 2001.
6. *International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma*. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. NIH publication. *Eur Respir J.* 1992; 5: 601—641.
7. Johnson M.  *$\beta_2$ -Adrenoceptor agonists: optimal pharmacological profile. The role of  $\beta_2$ -agonists in asthma management*. The Medicine Group, Oxford. 1993; 6—8.
8. Johnson M., Butchers P., Coleman R. et al. *The pharmacology of salmeterol*. *Life Sci.* 1993; 52: 2131—2147.
9. Johnson M., Coleman R. *Mechanisms of action  $\beta_2$ -adrenireceptor agonists*. *Asthma and Rhinitis*. Ed. W. Busse, S. Holgate. Blackwell Science. 1995; 1278—1308.
10. Lipworth B. *Treatment of acute asthma*. *Lancet.* 1997; 350 (Suppl II): 18—23.
11. Lipworth B., Clark D., Koch P. et al. *Pharmacokinetics and extrapulmonary  $\beta_2$ -adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers*. *Thorax.* 1997; 52: 849—852.
12. Madison M.J., Irvin R.S. *Chronic obstructive pulmonary disease*. *Lancet.* 1998; 352: 467—473.
13. Malm L., Anggard A. *Vasoconstrictors*. Mygind N., Naclerio R.M. (eds.). *Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects*. Copenhagen: Munksgaard. 1993; 95—100.
14. Newhouse M., Chapman K., McCallum A. et al. *Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma*. *Chest.* 1996; 110: 595—603.
15. Pauwels R., Lofdahl C.-G., Postma D. et al. *Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma*. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1405—1411.
16. Suissa S., Ernst P., Boivin J.-F. et al. *A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta agonists*. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 604—610.

## Глава 10. Антигистаминные средства

### Указатель описаний ЛС

#### Антигистаминные ЛС

##### I поколения

Азатадин\*  
 Антазолин  
 Бромфенирамин\*  
 Дименгидрилат  
 Диметинден  
 Диметотиазин\*  
 Дисхлорфенирамин\*  
 Дифенилпиралин\*  
 Доксиламин  
 Изотипендил\*  
 Карбеноксамин\*  
 Клемастин  
 Меклозин  
 Метерамин\*  
 Оксомемазин\*  
 Олимемазин\*  
 Пираламин\*  
 Прометазин  
 Секвифенадин  
 Тримепразин\*  
 Трипеленамин\*  
 Трипролидин\*  
 Фенитолксамин\*  
 Хифенадин  
 Хлоропирамин  
 Хлорфенирамин\*  
 Хлорциклизин\*  
 Циклизин\*  
 Ципрогептадин

#### Антигистаминные ЛС

##### II поколения

Аквивастин  
 Астемизол  
 Лоратадин  
 Терфенадин  
 Фексофенадин 770  
 Цетиризин  
 Эбастин 811

**Антигистаминные препараты — группа лекарственных средств, действие которых опосредуется их взаимодействием с рецепторами гистамина на клетках и различных тканях.**

Антагонисты  $H_1$ -гистаминовых рецепторов блокируют их по принципу конкуренции с гистамином. Действие антагонистов носит обратимый характер, выражается в блокаде таких эффектов гистамина, как сокращение гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, повышения проницаемости сосудов и т.д.

Антагонисты  $H_1$ -рецепторов гистамина имеют структурное сходство с гистамином.

Гистамин [5[2-аминоэтил] имидазол] образуется из аминокислоты гистидин при действии на нее фермента клеточной цитоплазмы — гистидиндекарбоксилазы. Гистамин накапливается в гранулах тучных клеток, базофилов и находится в связанном состоянии с белковым и протеогликановым матриксом гранул, имеет сродство к гепарино-белковому комплексу гранул соединительно-тканых тучных клеток. При активации тучных клеток и базофилов, приводящей к повышению проницаемости цитоплазматической и перигранулярных мембран, происходит вытеснение гистамина из гранул. В организме гистамин содержится преимущественно в тучных клетках и базофилах. Локализуются тучные клетки в коже, органах дыхания и желудочно-кишечном тракте.

В крови в несвязанном состоянии циркулирует около 0,2—0,4 нг гистамина на 1 мл. Уровень гистамина подвержен циркадным ритмам: максимальные величины в ранние утренние часы. Около 3% свободно циркулирующего гистамина выводится из организма в неизменном виде с мочой (10—15 мкг в сутки). Остальная часть свободного гистамина метаболизируется имидазолметилтрансферазой и диаминооксидазой (гистаминазой), а затем выводится с мочой в виде метилгистамина и имидазолуксусной кислоты.

Повышение содержания гистамина в плазме крови и тканевой жидкости происходит из-за высвобождения его из тучных клеток и базофилов при аллергической реакции немедленного типа (**IgE — зависимый механизм**), так и вследствие других иммунологических и **неиммунологических стимулов**,

приводящих к активации клетки и запуску секреторного процесса.

Факторы, стимулирующие высвобождение гистамина, оказывают прямое воздействие на тучные клетки или базофилы и вызывают либо их разрушение и тем самым освобождение медиаторов, либо, действуя на эти клетки через соответствующие рецепторы, активируют их и тем самым вызывают секрецию гистамина и других медиаторов. В первом случае действующие факторы называют неселективными, или цитотоксическими. Нередко это различие связано с концентрацией (дозой) действующего фактора. При больших концентрациях фактор может быть неселективным, при малых — селективным. Среди физических факторов цитотоксическое действие оказывают замораживание, оттаивание, высокая температура, ионизирующая радиация, в частности, рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, среди химических — детергенты, сильные щелочи, кислоты, органические растворители. Селективный эффект дают полимерные амины (например вещество 48/80), некоторые антибиотики (например полимиксин В), кровезаменители (например декстраны), пчелиный яд, рентгеноконтрастные препараты, продукты жизнедеятельности глистов, кальциевые ионофоры эндогенно образующихся веществ — катионные белки лейкоцитов, протеазы (трипсин, химотрипсин), некоторые компоненты комплемента (С4а, С3а, С5а). Свойствами гистаминолибераторов обладают многие пищевые продукты: рыба, томаты, яичный белок, клубника, земляника, шоколад. Выделение гистамина может быть весьма значительным. Так, через 1 мин после введения рентгеноконтрастных лекарственных средств в легочную артерию концентрация гистамина в периферической крови возрастала с 0,5 нг/мл перед введением до 7—32 нг/мл. Гистамин в концентрации 2,4 нг/мл вызывает покраснение кожи и

головную боль. Повышение содержания гистамина связано с нарушением механизмов его инактивации. В организме имеется несколько путей инактивации гистамина: окисление диаминооксидазой, метилирование азота в кольце, окисление моноаминооксидазой или подобными ферментами, метилирование и ацетилирование аминокислотной боковой цепи, связывание с белками плазмы крови (гистаминопексия) и гликопротеидами. Мощностью инактивирующих механизмов настолько велика, что введение через зонд в двенадцатиперстную кишку здорового взрослого человека до 170—200 мг гистаминхлорида (из расчета до 2,75 мг на 1 кг массы) вызывает через несколько минут лишь небольшое ощущение прилива к лицу, уровень гистамина в крови при этом практически не увеличивается. У людей с нарушенной инактивирующей способностью намного меньшая доза гистамина дает резко выраженные клинические проявления в виде головной боли, крапивницы, диареи. Эти симптомы сопровождаются значительным увеличением концентрации гистамина в периферической крови.

Увеличение концентрации гистамина происходит при поступлении его и других аминов с пищей. Есть продукты, содержащие амины в довольно значительных количествах. Так, в ферментированных сырах гистамина — до 1300 мкг, в колбасе салями — 225 мкг, в других ферментированных продуктах — до 160 мкг, в консервах — 10—350 мкг на 1 г продукта. Шоколад, сыр рокфор, консервированная рыба содержат значительные количества тирамина.

Фармакологическое действие гистамина на организм опосредуется через четыре типа гистаминовых рецепторов (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>). В развитии аллергических реакций принимают участие два типа рецепторов (H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторы). Локализация H<sub>1</sub>-рецепторов — гладкие мыш-

цы бронхов, артерий, пищеварительной системы и мочевого пузыря, сердце и головной мозг. Через **H<sub>1</sub>-рецепторы** гистамин вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, желудка, кишечника, желчного и мочевого пузыря, сосудов малого круга кровообращения, повышает проницаемость сосудов, увеличивает внутриклеточное содержание цГМФ, усиливает секрецию слизи слизистыми железами носа, вызывает хемотаксис эозинофилов, нейтрофилов и усиливает образование простаноидов (простагландинов F<sub>2α</sub>, F<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, тромбоксана, простаглицлина). H<sub>1</sub>-рецепторы конкурентно блокируются противогистаминными ЛС.

Локализация H<sub>2</sub>-рецепторов — слизистая оболочка желудка, слюнные железы, мускулатура матки, сердце, головной мозг, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, лимфоциты и тромбоциты. Стимуляция **H<sub>2</sub>-рецепторов** гистамина усиливает образование слизи в воздухоносных путях, увеличивает секрецию слюнных и желудочных желез, вызывает расслабление матки и желчного пузыря, повышает супрессорное действие Т-лимфоцитов, угнетает IgE — опосредованное

высвобождение медиаторов из базофилов и тучных клеток легких, тормозит миграцию эозинофилов.

Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет клинические проявления, связанные с высвобождением гистамина и вовлечением его в реакцию.

Со стороны кожи типичными клиническими проявлениями действия гистамина являются чувство зуда и волдырная реакция. В воздухоносных путях — отек слизистой носа, гиперсекреция слизи в носу, бронхоспазм, гиперпродукция слизи бронхиальными железами. В желудочно-кишечном тракте — боли, усиление продукции пепсина, соляной кислоты в желудке, избыточное образование слизи. В сердечно-сосудистой системе — падение артериального давления, нарушение сердечного ритма. Выраженная клиническая симптоматика, возникающая при воздействии на организм гистамина, позволила рассматривать гистамин как один из важнейших медиаторов аллергии.

Основные эффекты стимуляции рецепторов гистамина представлены в **таблице 10.1**.

**Таблица 10.1. Основные эффекты стимуляции разных типов рецепторов гистамина**

| Рецепторы            | Агонисты   | Антагонисты  | Эффекты  |
|----------------------|--|--|--|
| <b>H<sub>1</sub></b> | 2-[2-тиазолил]-этиламин<br>2-[2-пиридил]-этиламин<br>2-метилгистамин | H <sub>1</sub> -антагонисты I и II поколения                             | Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, зуд, повышение уровня цГМФ  |
| <b>H<sub>2</sub></b> | Димаприт<br>4-метилгистамин  | Буримаид<br>Метиамид<br>Циметидин<br>Ранитидин<br>Фамотидин<br>Низатидин | Желудочная секреция соляной кислоты, увеличение секреции слизи в дыхательных путях, повышение уровня цАМФ, сокращение пищевода, торможение секреции гистамина из базофилов, торможение хемотаксиса нейтрофилов и секреции ферментов, стимуляция супрессорных эффектов Т-лимфоцитов |
| <b>H<sub>3</sub></b> | R-α-метилгистамин (R), (S) — диметилгистамин<br>Иметид<br>Иммепип    | Тиоперамид   | Торможение передачи возбуждения в симпатической нервной системе, торможение высвобождения и синтеза гистамина в нервной системе  |

Важная роль гистамина в патогенезе большинства аллергических заболеваний обуславливает широкое использование антагонистов  $H_1$ -рецепторов гистамина в качестве противоаллергических средств.

Еще в 1937 г. Bouvet и Staub описали тормозящее действие некоторых ароматических аминов на сокращение гладкой мускулатуры, вызванное гистамином. В клинической практике эти соединения не использовались из-за их высокой токсичности.

Первым антигистаминным препаратом, примененным в клинике, был хлоропирамин, предложенный и изученный Halpern в 1942 г. Позже им же были описаны фенотиазин и его производные, широко применяемые в клинической практике до настоящего времени.

Принято разделять АГЛС на седативные, или I поколения (классические), и неседативные, или II поколения.

## Антигистаминные препараты I поколения

Классификация классических АГЛС строится на основании характеристики группы "X", соединенной с этиламиновым ядром (табл. 10.2).

Антигистаминной активностью обладают также некоторые ЛС с мембраностабилизирующей противоаллергической активностью. Так как данные ЛС обладают некоторыми характеристиками АГ I поколения, они представлены в данном разделе (табл. 10.3).

### Механизм действия

Механизм действия антигистаминных препаратов состоит в блокировании ими  $H_1$ -рецепторов гистамина. АГЛС, в частности фенотиазины, блокируют такие эффекты гистамина, как сокращение гладкой мускулатуры кишечника и бронхов, повышение проницаемости сосудистой стенки и т.д. В то же время эти препараты не снимают стимулируемую гистамином секрецию соляной кислоты в желудке и вызванные гистамином изменения тонуса матки.

Классические  $H_1$ -антагонисты являются конкурентными блокаторами  $H_1$ -рецепто-

**Таблица 10.2. Классификация антигистаминных препаратов I поколения по химической структуре**

| Химическая группа   | Препараты   |
|---|---|
| Этаноламины (X-кислород)  | Дифенгидрамин<br>Дименгидринат<br>Доксиламин<br>Клемастин<br>Карбеноксамин<br>Фенитолксамин<br>Дифенилпиралин |
| Фенотиазины   | Прометазин<br>Диметотиазин<br>Оксомемазин<br>Изотипендил<br>Тримепразин<br>Олимемазин                         |
| Этилендиамины (X-азот)  | Трипеленамин<br>Пираламин<br>Метерамин<br>Хлоропирамин<br>Антазолин   |
| Алкиламины (X-углерод)  | Хлорфенирамин<br>Дисхлорфенирамин<br>Бромфенирамин<br>Трипролидин<br>Диметинден                               |
| Пиперазины (этиламидная группа соединена с пиперазиновым ядром) | Циклизин<br>Гидроксизин<br>Меклозин<br>Хлорциклизин   |
| Пиперидины  | Ципрогептадин<br>Азатадин   |
| Хинуклидины   | Квифенадин<br>Секвифенадин  |

**Таблица 10.3. Н<sub>1</sub>-антагонисты с мембраностабилизирующим действием на тучные клетки**

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| Бензоциклогептатиофены | Кетотифен |
| Оксатомид              | Оксатомид |
| Фталазины              | Азеластин |

ров, их связывание с рецепторами быстрое и обратимое, поэтому для достижения фармакологического эффекта необходимы достаточно высокие дозы препаратов.

Вследствие этого чаще проявляются нежелательные эффекты классических АГЛС. Большинство ЛС I поколения оказывают кратковременное действие, поэтому необходим их прием 3 раза в сутки.

Практически все АГЛС I поколения, помимо гистаминовых, блокируют и другие рецепторы, в частности, холинергические мускариновые рецепторы.

#### **Фармакологические эффекты АГЛС I поколения:**

- антигистаминное действие (блокада Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов и устранение эффектов гистамина);
- антихолинергическое действие (уменьшение экзокринной секреции, повышение вязкости секретов);
- центральная холинолитическая активность (седативное, снотворное действие);
- усиление действия депрессантов ЦНС;
- потенцирование эффектов катехоламинов (колебания АД);
- местноанестезирующее действие.

Некоторые ЛС обладают антисеротониновой (пиперидины) и антидопаминовой (фенотиазины) активностью. Фенотиазиновые препараты могут блокировать α-адренергические рецепторы. Отдельные АГЛС проявляют свойства местных анестетиков, оказывают стабилизирующее действие на мембраны, хинидиноподобные эффекты на сердечную

мышцу, что может проявляться уменьшением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.

#### **Антагонисты Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов I поколения обладают следующими недостатками:**

- неполная связь с Н<sub>1</sub>-рецепторами, в связи с этим необходимы относительно высокие дозы;
- кратковременный эффект;
- блокирование М-холинорецепторов, α-адренорецепторов, Д-рецепторов, 5-НТ-рецепторов, кокаиноподобное и хинидиноподобное действие;
- побочные эффекты АГЛС I поколения не позволяют достигать высоких концентраций в крови, достаточных для выраженной блокады Н<sub>1</sub>-рецепторов;
- из-за развития тахифилаксии необходимо чередование АГЛС разных групп каждые 2—3 недели.

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства основных Н<sub>1</sub>-гистаминоблокаторов I поколения приведены в **таблице 10.4**.

#### **Место в терапии**

Несмотря на перечисленные выше недостатки, Н<sub>1</sub>-антагонисты I поколения продолжают использоваться в клинической практике (**табл. 10.5**). Несомненным достоинством их является возможность как перорального, так и парентерального введения препаратов (выпуск препаратов в ампулах и таблетках).

Н<sub>1</sub>-антагонисты I поколения имеют преимущества в следующих случаях:

- купирование острых аллергических реакций (крапивница, отек Квинке), когда требуется парентеральное введение лекарственных средств;

Таблица 10.4. Фармакокинетика антигистаминных препаратов I поколения

| Препараты     | Абсорбция | Эффект I прохождения через печень | F, % | T <sub>max</sub> , ч | Связь с белками, % | Время поддержания терапевтической концентрации, ч | T <sub>1/2</sub> , ч                  | Биотрансформация | Экскреция                  |
|---------------|-----------|-----------------------------------|------|----------------------|--------------------|---|---------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Дифенгидрамин | Полная    | Значительный                      | 50   | 0,3—2                |                    | 3—6   | 4—10                                  | В печени         | С мочой и желчью           |
| Хлоропирамин  | Полная    | Значительный                      |      | 1—2                  | 7,9                | 4—6   |                                       | В печени         | С мочой                    |
| Клемастин     | Полная    | Значительный                      |      | 2—4                  | 95                 | 8—12  | I фаза: 3,6 ± 0,9<br>II фаза: 37 ± 16 | В печени         | С мочой                    |
| Прометазин    | Полная    | Значительный                      |      |                      | 65—90              |   | 7—15                                  | В печени         | С мочой, частично с желчью |
| Мебгидролин   | Медленная | Значительный                      |      |                      |                    | До 48   | 4                                     | В печени         | С мочой                    |
| Диметинден    | Полная    | Значительный                      | 70   | 2                    | 90                 |   | 6                                     | В печени         | С мочой и желчью           |
| Ципрогептадин | Полная    | Значительный                      |      | 2                    |                    | 4—6   |                                       | В печени         | С желчью и мочой           |

Таблица 10.5. Блокаторы H<sub>1</sub>-рецепторов I поколения

| Положительные эффекты  | Отрицательные эффекты                            |
|--|--|
| Предупреждение патологических эффектов гистамина   | Выраженное седативное действие                   |
| Применение внутрь и парентерально  | Кратковременное терапевтическое действие         |
| Уменьшение различных проявлений аллергии и псевдоаллергии  | Множественный прием в сутки                      |
| Богатый опыт использования   | Быстрое развитие привыкания к препарату          |
| Наличие дополнительных эффектов (антисеротониновая активность, седативное действие, которые в определенных ситуациях желательны) | Потенцирование действия алкоголя                 |
| Низкая стоимость   | Побочные эффекты и противопоказания к применению |

- лечение зудящих дерматозов (атопического дерматита, экземы, хронической рецидивирующей крапивницы и др.). Мучительный кожный зуд нередко бывает причиной бессонницы и снижения качества жизни. В этих случаях оказывается полезным седативный эффект антигистаминных препаратов I поколения. Ряд лекарственных средств, выпускаемых в форме геля (диметинден), эффективны для купирования местных аллергических реакций;
- премедикация перед диагностическими и хирургическими вмешательствами для предупреждения высвобождения гистамина неаллергического генеза;

- симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций (местное и пероральное назначение в составе комбинированных препаратов) устраняет зуд в носу, чихание;
- холинергическая крапивница.

### **Показания к применению H<sub>1</sub>-антагонистов I поколения:**

- аллергические заболевания:
  - сезонный аллергический ринит, конъюнктивит;
  - круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит;
  - острая крапивница и отек Квинке;
  - хроническая рецидивирующая крапивница;
  - пищевая аллергия;
  - лекарственная аллергия;
  - инсектная аллергия;
  - атопический дерматит;
- повышенная чувствительность неаллергического генеза, вызванная гистаминолиберацией или профилактическое применение при введении либераторов гистамина (реакции на рентгеноконтрастные средства, на введение декстранов, медикаментозная, пищевая и др.);
- профилактическое применение при введении либераторов гистамина;
- бессонница;
- рвота беременных;
- вестибулярные расстройства;
- простудные заболевания (ОРВИ).

### **Побочные эффекты**

Классические H<sub>1</sub>-антагонисты могут оказывать снотворный эффект, связанный с проникновением препаратов через гематоэнцефалический барьер и блокадой H<sub>1</sub>-рецепторов в ЦНС, чему способствует их липофильность. Другими проявлениями действия этих препаратов на ЦНС могут быть нарушения координа-

ции, вялость, головокружение, снижение способности концентрировать внимание.

Известно противорвотное действие АГЛС (этаноламинов), которое связано как с H<sub>1</sub>-антагонистическим действием, так и отчасти с холинолитической и седативной активностью. Этот эффект АГЛС используется в лечебных целях.

При приеме H<sub>1</sub>-антагонистов I поколения могут наблюдаться побочные явления со стороны пищеварительной системы (повышение или снижение аппетита, тошнота, рвота, понос, неприятные ощущения в эпигастральной области).

При длительном использовании классических H<sub>1</sub>-антагонистов часто развивается снижение терапевтической эффективности препаратов (тахифилаксия).

Некоторые препараты обладают местноанестезирующими свойствами.

В редких случаях возможно кардиотоксическое действие (удлинение интервала QT).

### **Противопоказания и предостережения**

Противопоказания к применению АГЛС I поколения, кроме гиперчувствительности к препарату, относительные:

- беременность;
- кормление грудью;
- работа, требующая высокой психической и двигательной активности, концентрации внимания;
- задержка мочеиспускания.

Учитывая наличие атропиноподобного эффекта, препараты этой группы не следует назначать больным бронхиальной астмой, глаукомой и аденомой предстательной железы. Осторожность требуется при назначении АГЛС I поколения при астенодепрессивных состояниях и сердечно-сосудистых заболеваниях.

## Взаимодействия

АГЛС I поколения потенцируют антихолинергическое действие М-холиноблокаторов, синтетических противосудорожных препаратов, нейролептиков, трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО, средств для лечения паркинсонизма.

АГЛС усиливают центральное депрессивное действие гипнотических средств (общих анестетиков), седативных и снотворных средств, транквилизаторов, нейролептиков, анальгетиков центрального действия, алкоголя.

## Антигистаминные препараты для местного применения

Антигистаминные ЛС для местного применения представляют собой эффективные и высокоспецифичные антагонисты  $H_1$ -гистаминорецепторов, выпускаемые в виде назального спрея и глазных капель. Назальный спрей обладает эффектом, сравнимым с пероральными антигистаминными ЛС.

**К  $H_1$ -гистаминоблокаторам для местного применения** относятся азеластин, левокабастин и антазолин.

Применение левокабастина и азеластина может быть рекомендовано при легких формах заболевания, ограниченных только одним органом (при аллергическом рините, конъюнктивите) или "по потребности" на фоне лечения другими препаратами. Действие этих лекарственных средств только местное. При аллергическом рините левокабастин и азеластин эффективно снимают зуд, чихание, ринорею, а при аллергическом конъюнктивите — зуд, слезотечение, покраснение глаз. При регулярном исполь-

зовании дважды в день они могут предотвратить развитие симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита.

Очевидным преимуществом местных АГЛС является исключение побочных эффектов (в том числе снотворного), которые могут возникать при применении препаратов системного действия. Это объясняется тем, что при местном применении  $H_1$ -АГЛС их концентрация в крови намного ниже той, которая способна вызвать системное действие. Для топических антигистаминных препаратов характерно достижение достаточно высоких локальных концентраций препарата при низкой дозе и быстрое начало терапевтического эффекта (через 15 мин после применения).

Топические антигистаминные ЛС обладают также некоторым противовоспалительным действием (азеластин может тормозить активацию клеток-мишеней аллергии: тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов) и способностью быстро улучшать затрудненное носовое дыхание. Однако этот эффект значительно менее выражен и менее стоек по сравнению с топическими глюкокортикоидами.

Левокабастин назначают с осторожностью при нарушении функции почек (70% выводится с мочой в неизменном виде). Возможно появление горечи во рту при лечении азеластином в форме глазных капель. Редко отмечается сухость и раздражение слизистых оболочек кратковременное извращение вкуса. Не рекомендовано использование контактных линз при применении глазных форм местных АГЛС.

Для местных АГЛС взаимодействие с другими ЛС не описано.

## Антигистаминные препараты II поколения

В конце 70-х годов прошлого века на фармацевтический рынок поступили  $H_1$ -антагонисты II поколения, имеющие ряд преимуществ, в том числе высокое сродство с  $H_1$ -рецепторами. Именно поэтому  $H_1$ -антагонисты II поколения в терапевтических дозах не оказывают антагонистического действия по отношению к таким медиаторам, как ацетилхолин, катехоламины, дофамин, и, вследствие этого, не дают многих побочных эффектов, свойственных  $H_1$ -антагонистам I поколения.

В 1977 г. появились первые сообщения о терфенадине, в последующие годы стали известны другие соединения (астемизол, цетиризин, лоратадин, акривастин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин), которые оказывали выраженный антигистаминный эффект и не имели заметного центрального действия. Эти ЛС были названы  $H_1$ -антагонистами II поколения (**табл. 10.6**).

**Таблица 10.6.  $H_1$ -антагонисты II поколения**

| Химическая группа   | Препараты                |
|---------------------|--------------------------|
| Пиперидины          | Терфенадин, фексофенадин |
| Пиперидин-имидазолы | Астемизол, норастемизол* |
| Азатидины           | Лоратадин, дезлоратадин  |
| Трипролидины        | Акривастин               |
| Оксипиперидины      | Эбастин                  |
| Бензимидазолы       | Мизоластин*              |
| Пиперазины          | Цетиризин                |

Большинство этих препаратов имеют следующие **преимущества**:

- высокая специфичность и высокое сродство к  $H_1$ -гистаминорецепторам;
- быстрое начало действия;
- большая продолжительность антигистаминного эффекта (до 24 ч);

- отсутствие блокады других типов рецепторов;
- отсутствие проникновения через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах;
- отсутствие связи абсорбции и приемом пищи (кроме астемизола);
- отсутствие тахифилаксии.

### Фармакокинетика

$H_1$ -антагонисты хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь, пик концентрации в крови через 2 ч. Большинство  $H_1$ -антагонистов II поколения, за исключением фексофенадина и цетиризина, подвергается печеночному метаболизму с образованием активных соединений. Антигистаминный эффект большинства препаратов осуществляется за счет накопления в крови активных метаболитов в достаточной концентрации. Синтез метаболитов осуществляется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450.

Выведение  $H_1$ -блокаторов и их метаболитов осуществляется через почки и печень. При нарушении функции печени концентрация этих препаратов в крови повышается.

Скорость элиминации препаратов из крови варьирует в широких пределах от нескольких часов для терфенадина до нескольких дней для астемизола. Период полувыведения препаратов с возрастом увеличивается.

Максимальный антигистаминный эффект блокаторов  $H_1$ -рецепторов наблюдается через несколько часов после пика концентрации препаратов в крови и продолжается, даже если концентрация их в сыворотке низкая, вероятно, за счет действия активных метаболитов.

Отличаются от других АГЛС II поколения цетиризин (активный метаболит гидроксизина), дезлоратадин (активный метаболит лоратадина) и акривастин. Концентрация акривастина в крови достигает максимума в течение 1 ч, дезлоратадина — через 1,3—3,7 ч, их антигистаминное действие проявляется уже через 30 мин после приема.

❖ Дезлоратадин (**Эриус**) является самым мощным из существующих антигистаминных препаратов, обладающим в терапевтических дозах антигистаминным, противоаллергическим и противовоспалительным действием. Его сродство к  $H_1$ -рецепторам в 25—1000 раз превышает таковое для других  $H_1$ -блокаторов и сочетается со способностью угнетать продукцию провоспалительных медиаторов [Allerg Immunol (Paris). 2002; 34: 377—83]. Преимущества дезлоратадина перед другими антигистаминными средствами при аллергических ринитах и идиопатической крапивнице доказаны в клинических испытаниях, включая несколько многоцентровых двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие около 48 000 пациентов [Allerg Immunol (Paris). 2002; 34: 377—83]. Дезлоратадин не оказывает седативного и антихолинергического эффектов, не вызывает удлинения интервала QT на ЭКГ и не приводит к развитию аритмий, не вступает в клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами, алкоголем, грейпфрутовым соком и пищей [Allergy. 2001; 56 Suppl 65: 7—13]. Препарат хорошо переносится пациентами всех возрастных категорий, включая пожи-

лых [Clin Pharmacokinet. 2002; 41 Suppl 1: 13—9] и детей 2—5 лет [Clin Ther. 2000; 22: 613—21].

Метаболизируемые препараты — эбастин, терфенадин, лоратадин — также относятся к быстродействующим, их активные метаболиты быстро накапливаются в крови. Концентрация в крови астемизола и его активного метаболита (десметиластемизола) достигает максимума через 4 ч после приема препарата. Постоянная концентрация в плазме крови неизмененного астемизола и астемизола вместе с его активным метаболитом достигается лишь через 1 неделю и через 4 недели соответственно после начала приема препарата. Астемизол начинает действовать медленно, и максимальный эффект наступает с запозданием.

Особенности метаболизма и фармакокинетики  $H_1$ -антагонистов и их метаболитов определяют другие клинические особенности действия лекарственных средств. В частности, различная фармакологическая эффективность у разных лиц может быть связана с индивидуальными особенностями метаболизма лекарственного средства.

## Место в терапии

Показания для назначения  $H_1$ -антагонистов II поколения:

- круглогодичный аллергический ринит;
- сезонный аллергический ринит;
- зудящие дерматозы (гистаминопосредованные) (крапивница, отек Квинке, атопический дерматит).

Изучается возможность использования  $H_1$ -антагонистов II поколения при бронхиальной астме. Это обусловлено следующими фактами:

- очевидная роль гистамина в развитии приступа удушья при бронхиальной астме;
- $H_1$ -антагонисты II поколения не обладают побочными эффектами, ограничивающими их применение при бронхиальной астме (не вызывают сухости слизистых оболочек и ухудшения отхождения вязкой мокроты);
- вследствие высокого сродства к  $H_1$ -рецепторам они могут вызывать эффективную блокаду этих рецепторов.

В частности, на примере клинического исследования дезлоратадина при аллергическом рините в сочетании с бронхиальной астмой было показано, что, кроме положительной динамики симптомов аллергического ринита, дезлоратадин уменьшает симптомы астмы (уменьшение суммарного индекса симптомов бронхиальной астмы). Среднее число ингаляций  $\beta_2$ -агонистов снизилось на 1-й неделе на 14%, на 2-й неделе — на 7%, на 3-й и 4-й неделях — на 12% и 10% соответственно.

Установлено, что у пациентов с бронхиальной астмой  $H_1$ -антагонисты II поколения оказывают бронхолитический эффект, снижают гиперреактивность бронхов к гистамину (но не ацетилхолину), физической нагрузке, холодному воздуху, угнетают раннюю фазу астматической реакции, обусловленной ингаляцией аллергенов. Применение цетиризина в дозе 10 мг/сут в течение 6 недель достоверно снижает выраженность симптомов бронхиальной астмы и сопутствующего аллергического ринита.

Тем не менее оценка результатов применения  $H_1$ -антагонистов II поколения противоречива. Ряд авторов считает применение этих препаратов при бронхиальной астме недостаточно эффективным.

❖ В двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях доказано, что при аллергических ринитах дезлоратадин (**Эриус**) эффективно устраняет назальные и неназальные симптомы. В отличие от других антигистаминных средств он обеспечивает стабильное статистически значимое уменьшение отечности и заложенности носа [Allergy. 2002; 57 Suppl 75: 25—8]. Дезлоратадин достоверно облегчает симптомы у больных с сезонным аллергическим ринитом и сопутствующей бронхиальной астмой, оказывает противовоспалительное действие на слизистую оболочку бронхов, приводя к улучшению течения бронхиальной астмы, сохранению ОФВ<sub>1</sub> и уменьшению потребности в  $\beta_2$ -агонистах [Allergy. 2001; 56 Suppl 65: 21—7]. Его эффективность у данной категории больных сопоставима с таковой монтелукаста [Int Arch Allergy Immunol. Apr. 2003; 130 (4): 307—13]. Более 91% пациентов и врачей, принимавших участие в клинических испытаниях дезлоратадина, оценивают его эффективность как отличную и хорошую; более 98% считают, что препарат обладает отличной или хорошей переносимостью [Allergy. 2002; 57 Suppl 75: 13—8].

## Побочные эффекты

Ни для одного  $H_1$ -антагониста II поколения не описано развитие тахифилаксии.

Отсутствие седативного эффекта или чрезвычайно слабые его проявления — одно из важных преимуществ этих лекарственных средств. Изучено также воздействие  $H_1$ -гистаминоблокаторов II

поколения на психомоторные функции, познавательные способности и функциональные навыки. Для этого использовали ряд тестов (тест на латентность сна, Станфордская шкала учета сонливости, тест на сохранение бодрствования, тест на замену чисел символами — учет скорости обработки информации, тест на выполнение серии сложений и вычитаний, тест на психомоторную реакцию). У терфенадина и астемизола установлено наличие аритмогенной активности, которая проявляется удлинением интервала QT, появлением двунаправленной веретенообразной желудочковой экстрасистолии ("синдром пируэта" — *torsade de pointes*), атриовентрикулярной блокады и блокады ножек пучков Гиса.

**Вероятность увеличения интервала QT повышена при** электролитных нарушениях, у лиц с заболеваниями сердца (ишемия, миокардиты, кардиомиопатии), при возрастании уровня АГЛС в крови (вследствие передозировки, нарушении функции печени, злоупотребления алкоголем, взаимодействия с некоторыми лекарствами).

Известные аритмогенные действия терфенадина и астемизола послужили основанием для отказа в перерегистрации в ряде стран и изъятии их из аптечной сети и в России тоже, согласно решению Фармкомитета. Показано, что интервал QT может увеличить также эбастин, но в дозах значительно превышающих терапевтические.

Лекарственные средства, являющиеся фармакологически активными веществами, не метаболизируемые печенью и не обладающие кардиотоксичностью, характеризуются высоким профилем безопасности, что свидетельствует о перспективности этих ЛС. Примерами таких соединений являются фексофенадин (активный метаболит терфенадина), дезлоратадин (активный метаболит лоратадина), норастемизол (активный метаболит астемизола).

лит лоратадина), норастемизол (активный метаболит астемизола).

## Противопоказания и предостережения

Противопоказания к применению H<sub>1</sub>-блокаторов II поколения:

- индивидуальная непереносимость;
- беременность;
- лактация.

Эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии сформулировали следующие **рекомендации по безопасному применению антигистаминных средств**.

- Нельзя превышать предписанную инструкцией дозу H<sub>1</sub>-антагонистов.
- Следует избегать назначения препаратов, которые конкурируют с АГ ЛС за печеночный метаболизм при применении АГЛС, вовлекающих в метаболизм цитохром Р450 (**табл. 10.6**).
- H<sub>1</sub>-антагонисты необходимо с большей осторожностью назначать больным с заболеваниями печени и нарушениями сердечного ритма (удлинение интервала QT, желудочковые тахикардии, атриовентрикулярные блокады).
- У этой же группы пациентов следует отдавать предпочтение препаратам, не метаболизируемым в печени (фексофенадин, дезлоратадин<sup>1</sup>).

## Взаимодействия

Система СYP3A4 принимает участие в метаболизме антигистаминных препаратов и ряда других лекарственных

<sup>1</sup> Дезлоратадин — основной, хотя и не конечный метаболит лоратадина, но изофермент СYP 3A4 цитохрома Р450 не участвует в дальнейшей биотрансформации

средств, конкурирующих с ними за биотрансформацию в печени, некоторые вещества являются ее ингибиторами (табл. 10.7). Одновременное назначение этих средств с H<sub>1</sub>-блокаторами (терфенадином, астемизолом) приводит к накоплению в крови исходных веществ и развитию кардиотоксического эффекта.

**Концентрацию препаратов в крови повышают:**

- антибиотики-макролиды (эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин);
- противогрибковые препараты (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, миконазол);
- алкоголь.

**Риск удлинения интервала QT повышается при одновременном приеме астемизола, терфенадина, эбастина с:**

- противоаритмическими препаратами (хинидин, соталол, дизопирамид);
- психотропными средствами (фенотиазины, трициклические и тетрациклические антидепрессанты);

- антибактериальными средствами (эритромицин, пентамидин, триметоприм, сульфаметоксазол);
- антигистаминными средствами (астемизол, терфенадин, эбастин).

### Литература

1. Горячкина Л.А., Моисеев С.В. Роль дезлоратадина (Эриуса) в лечении аллергических заболеваний. *Клиническая фармакология и терапия.* № 5, 2001; 10: 79—82.
2. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт, 1998; 246.
3. Гуцин И.С. Перспективы лечения аллергических заболеваний: от антигистаминных препаратов до полифункциональных противоаллергических средств. IX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". М., 2002; 224—232.
4. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомова А.В. Аллергические заболевания. М.: Триада-Х, 1999; 128.

**Таблица 10.7. Взаимодействие ЛС и системы цитохрома P450 (изофермент CYP 3A4)**

| Лекарственные средства, метаболизируемые CYP 3A4  | Лекарственные средства, ингибиторы CYP 3A4  |
|---|---|
| <b>Альгетики:</b> кодеин, фентанил, парацетамол<br><b>Местные анестетики:</b> лидокаин, пропафенон, ропивакаин<br><b>Противосудорожные средства:</b> карбазепин, фелбамат<br><b>Антидепрессанты:</b> амитриптилин, клопирамин, имипрамин, нефазодон<br><b>Гиполипидемические:</b> ловастин, симвастатин, фибраты<br><b>Антигипертензивные:</b> фелодипин, нифедипин, мифебрадил<br><b>Цитостатики:</b> циклофосфан, тамоксифен, винбластин<br><b>Ингибиторы протеаз:</b> индавир, саквинавир<br><b>Седативные средства:</b> мидазолам, триазолам<br><b>Стероиды:</b> дексаметазон, эстрадиол, тестостерон, гестагены<br><b>Разные:</b> цизаприд, дапсон, глибенкламид, омепразол, зиулетон, рифампицин, хинидин | <b>Противогрибковые средства:</b> кетоконазол, итраконазол<br><b>Антибактериальные средства:</b> эритромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин<br><b>Антидепрессанты:</b> флуоксетил, флувоксамид, нефазадон<br><b>Противовирусные средства:</b> индинавир, нелфинавир, саквинавир<br><b>Некоторые препараты других групп:</b> циметидин, дилтиазем, бромкриптин, амиодарон |

5. ARIA: Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. *Аллергология*. № 3, 2001; 47—56.
6. Corne J.M., Holgate S.T. *Histamine and H<sub>1</sub>-receptor antagonists in allergic disease* / Ed. F.E.R. Simons. Marcel Dekker, Ink. 1996; 251—271.
7. Passalacqua G., Bousquet J., Bachet C. et al. *Allergy*. № 10, 1996; 51: 666—675.
8. Simons F., Simons R., Simons K.J. *Pharmacokinetic optimization of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist therapy*. *Clin. Pharmacokinetics*. 1991; 21: 372—393.
9. Slater J.W., Zechinich A.D., Hexby D.G. *Drugs*. № 1, 1999; 52: 31—47.
10. Spector S.L., Nicodemus C.F., Corren J. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* № 2, 1995; 90: 174—181.
11. Van Ganse E., Kaufman L., Derde M.P. et al. *Eur Respir J.* № 10, 1997; 10: 1216—1224.
12. Grant J.A., Nicodemus C.F., Findlay S. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* № 1, 1995; 5: 923—931.

## Глава 11. Препараты легочного сурфактанта

### Указатель описаний ЛС

Колфосцерила  
пальмитат

686

Сурфактант легких, состоящий преимущественно из фосфолипидов и белка, выполняет широкий спектр защитных функций, главной из которых является антиателектатическая. Выраженный недостаток сурфактанта приводит к спадению альвеол и развитию синдрома острой дыхательной недостаточности — РДСН (респираторный дистресс-синдром новорожденных). Сурфактант снижает поверхностное натяжение в альвеолах, обеспечивает их стабильность в процессе дыхания, предупреждает их спадение в конце фазы выдоха, обеспечивает адекватный газообмен, выполняет противоотечную функцию. Кроме того, сурфактант участвует в антибактериальной защите альвеол, повышает активность альвеолярных макрофагов, улучшает функцию мукоцилиарной системы, ингибирует ряд медиаторов воспаления при синдроме острого повреждения легких (СОПЛ) и остром дистресс-синдроме (ОРДС) взрослых.

При недостаточной продукции собственного (эндогенного) сурфактанта используются препараты экзогенного сурфактанта, полученные из легких человека, животных (быка, телят, свиньи) или синтетическим путем.

Химический состав легочного сурфактанта млекопитающих имеет много общего. Сурфактант, выделенный из легких человека, содержит: фосфолипидов — 80—85%, белка — 10% и нейтральных липидов — 5—10% (табл. 11.1). До 80% фосфолипидов альвеолярного сурфактанта участвует в процессе рециклирования и метаболизма в альвеолоцитах II типа. Сурфактант включает 4 класса белков (Sp-A, Sp-B, Sp-C, Sp-D), каждый из которых кодируется собственным геном. Основную массу белков составляет Sp-A. Препараты эндогенного сурфактанта различного происхождения несколько отличаются по содержанию от фосфолипидов и белков.

Сурфактант синтезируется и секретруется альвеолоцитами II типа (a-II). На альвеолярной поверхности сурфактант состоит из тонкой фосфолипидной пленки и гипофазы, в которой находятся мемб-

**Таблица 11.1. Фосфолипидный состав альвеолярного сурфактанта легких взрослого человека**

| Фосфолипиды                         | Содержание в сурфактанте (%) |
|-------------------------------------|------------------------------|
| Фосфатидилхолин                     | 76—80,5                      |
| в т.ч. дипальмитоил-фосфатидилхолин | 44,7—66                      |
| Фосфатидилглицерол                  | 9—12                         |
| Фосфатидилинозитол                  | 2,6—3,9                      |
| Фосфатидилэтаноламин                | 2,3—3,3                      |
| Сфингомиелин                        | 1,5—2,7                      |
| Фосфатидилсерин                     | 0,9—1                        |
| Другие                              | 1,5—3,4                      |

ранные образования. Это очень динамичная система — более 10% всего пула сурфактанта секретируется ежедневно.

Исследования, в том числе мультицентровые, показали, что раннее использование препаратов сурфактанта при РДСН позволяет значительно снизить смертность (на 40—60%), а также частоту полисистемных осложнений (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема, кровотечения, бронхолегочная дисплазия и др.), связанных с неонатальным периодом у недоношенных детей.

В последние годы препараты легочного сурфактанта начали применять в лечении ОПЛ/ОРДС и другой патологии легких.

Известные в настоящее время препараты легочного сурфактанта различаются по источнику получения и содержанию в них фосфолипидов (**табл. 11.2**).

В России сурфактант-терапия стала применяться лишь в последнее время, прежде всего в отделениях реанимации новорожденных, благодаря разработке отечественного природного препарата сурфактанта. Многоцентровые клинические испытания данного препарата подтвердили эффективность использования препаратов легочного сурфактанта в лечении критических состояний и других заболеваний органов дыхания.

## Механизм действия

ДПФХ — основной компонент сурфактанта, понижающий поверхностное натяжение в альвеолах. Фосфатидилглицерол (ФГл) играет важную роль в распространении сурфактанта по альвеолярной поверхности легких и во взаимодействии кальция с белками сурфактанта.

Сурфактантный белок Sp-A прочно связывается с ДПФХ, принимает участие в формировании "тубулярного миелина" — мембранного компонента гипофазы сурфактанта, а также в иммунологической защите альвеол, связываясь с различными бактериями и вирусами.

Sp-B также необходим для формирования решетчатых мембранных образований сурфактанта и активно участвует в доставке фосфолипидов на поверхность альвеол на границу раздела фаз "воздух—жидкость". Sp-C является компонентом только легочного сурфактанта, стабилизирует поверхностную пленку сурфактанта, является маркером а-II. Sp-D связывает фосфолипиды сурфактанта, выполняет важную защитную роль, активизирует функцию альвеолярных макрофагов.

**Таблица 11.2. Препараты легочного сурфактанта**

| Название сурфактанта                       | Источник получения          | Состав сурфактанта (% содержания фосфолипидов)  | Способ применения и доза  |
|--|-----------------------------|---|---|
| Сурфактант-BL                              | Легкое быка (измельченное)  | ДПФХ — 66, ФХ — 62,2<br>Нейтральные липиды — 9—9,7<br>Белок — 2—2,5   | В первые сутки при РДС новорожденных детей — микроструйное капельное или аэрозольное введение (75 мг/кг в 2,5 мл физ. раствора)               |
| Сурванта                                   | Легкое быка (измельченное)  | ДПФХ — 44—62<br>ФХ — 66 (40—66)<br>Нейтральные липиды — 7,5—20<br>Белок — (Sp-B и Sp-C) — 0,2   | 4 мл (100 мг)/кг, 1—4 дозы, интратрахеально с интервалом в 6 ч  |
| Альвеофакт*                                | Легкое быка (смыв)          | 1,2 мл содержит от 50,76 до 60,0 мг фракции фосфолипидов (сухая масса) или (99% фосфолипидов и 1% Sp-B и Sp-C)  | Разовая доза составляет 45 мг/кг в 1,2 мл на 1 кг и должна вводиться в течение первых 5 ч жизни интратрахеально. Допускается введение 1—4 доз |
| Сукрим*                                    | Легкое быка                 | ДПФХ, ФХ, нейтральные липиды, белок   | Интратрахеально, ингаляционно (100—200 мг/кг), 5 мл 1—2 раза с интервалом в 4 ч   |
| Инфасурф*                                  | Легкое телят (измельченное) | 35 мг/мл ФЛ, включая 26 мг ФХ, нейтральные липиды, 0,65 мг белка, включая 260 мкг/мл Sp-B и 390 мкг/мл — Sp-C   | Интратрахеально, доза 3 мл/кг (105 мг/кг), повторное (1—4 дозы) введение через 6—12 ч   |
| Куросурф*                                  | Измельченное легкое свиньи  | ДПФХ — 42—48<br>ФХ — 51—58<br>ФЛ — 74 мг<br>Белок (Sp-B и Sp-C) — 900 мкг   | Интратрахеально, начальная разовая доза 100—200 мг/кг (1,25—2,5 мл/кг). Повторно 1—2 раза в дозе 100 мг/кг с интервалом в 12 часов            |
| Экзосурф                                   | Синтетический               | ДПФХ — 85%<br>Гексадеканол — 9%<br>Тилоксапол — 6%  | Интратрахеально, 5 мл (67,5 мг/кг), 1—4 дозы с интервалом в 12 ч  |
| ALEC (artificial Lung expanding compound)* | Синтетический               | ДПФХ — 70%<br>ФГл — 30%   | Интратрахеально, 4—5 мл (100 мг/кг)   |
| Сурфаксин*                                 | Синтетический               | ДПФХ, пальмитоил — олеоил—фосфатидиглицерол (ПОФГл), пальмитиновая кислота, лизин = лейцин -KL <sub>4</sub> ). Это поверхностно-активное в-во (сурфактант) пептидной природы, являющееся первым синтетическим аналогом белка В (Sp-B) | Применяется в растворе для промывания легких (лечебный БАЛ) через эндотрахеальную трубку  |

## Фармакокинетика

Фармакокинетика экзогенных сурфактантов недостаточно изучена. Каждый препарат легочного сурфактанта является

многосоставным соединением, что в значительной мере затрудняет исследование фармакокинетики как каждого его составляющего, так и препарата в целом. При прямой интратрахеальной инстиляции 70—90% вводимого сурфак-

танта достигает дистальных дыхательных путей и альвеол. Препарат равномерно и быстро распределяется по поверхности альвеол. При этом важную роль играют методика введения, доза препарата, свойства вводимого сурфактанта, положение больного, наличие или отсутствие бронхиальной обструкции, стадии болезни. Небольшое количество сурфактанта остается в верхних дыхательных путях и эндотрахеальной трубке. Введенный экзогенный сурфактант обнаруживается не только в альвеолах, но и в выстилающем жидкостном слое сурфактанта (гипофаза), а также в альвеолоцитах II типа. Следовательно, компоненты экзогенного сурфактанта имеют ту же фармакокинетику, что и составляющие природного сурфактанта. При интратрахеальном введении сурфактанта основное количество препарата обнаруживается в легких. Лишь следы липидов сурфактанта выявляются в сыворотке крови и в других органах через 48 ч после введения. Период полувыведения препаратов сурфактанта составляет 65—67 ч.

## Место в терапии

Основное клиническое значение препаратов легочного сурфактанта определяется их эффективностью при тяжелых респираторных заболеваниях, связанных с первичным или вторичным дефицитом альвеолярного сурфактанта. К ним прежде всего относятся следующие заболевания и синдромы:

- **Респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных (РДСН)**, возникающий в результате незрелости легких и, как следствие, выраженного дефицита сурфактанта. Недостаточный синтез сурфактанта альвеолоцитами II типа и его быстрая инактивация приводят к повышению поверхно-

стного натяжения в альвеолах, их спадению (ателектазам), гиповентиляции и недостаточной оксигенации крови, развитию гиперкапнии и гипоксии. Нарушения в системе легочного кровотока вызывают повреждение всех составных компонентов аэрогематического барьера (эпителий, интерстиций, эндотелий), отек легких и присоединение инфекции. В результате эти изменения приводят к развитию РДС.

- **Синдром аспирации мекония (САМ) у новорожденных** возникает в результате попадания мекония в дыхательные пути, что приводит к нарушению синтеза сурфактанта, его инактивации компонентами мекония, спадению альвеол и развитию воспаления. Назначение сурфактанта способствует уменьшению тяжести заболевания, предупреждает развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН).
- **Синдром острого повреждения легких (СОПЛ) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) взрослых** — как наиболее тяжелая форма проявления СОПЛ. Легкие всегда вовлекаются в патологический процесс у больных, находящихся в критическом состоянии, вне зависимости от его этиологии. Показано, что СОПЛ является компонентом полиорганной недостаточности, развивается в результате вторичного повреждения легких, включая все компоненты аэрогематического барьера и альвеолярного сурфактанта. Важное место в патогенезе СОПЛ/ОРДС принадлежит воспалительной реакции и вторичному дефициту сурфактанта. Он возникает в результате местного (пневмония, вдыхание токсических веществ) или системного (множественная травма, сепсис, длительная ИВЛ, осложнение после искусственного кровообращения и при посттрансфузионном синдроме) повреждения легких с

развитием воспалительной реакции. Возникающий дефицит сурфактанта приводит к спадению альвеол, мелких дыхательных путей, отеку легких, развитию ОДН.

- **Пневмония** сопровождается повреждением альвеолярной паренхимы, отеком легких с выходом белков плазмы крови в альвеолы, что оказывает угнетающее действие на активность сурфактанта и приводит к спадению альвеол. Исследования сурфактанта при пневмонии показали значительное снижение содержания различных фосфолипидных фракций и белка в составе БАЛ (ФХ, ФГл, ДПФХ, Sp-A). Назначение сурфактанта улучшает газообмен, способствуя расправлению спавшихся альвеол, т.е. разрешению ателектазов.
- **Туберкулез легких**, особенно его распространенные формы, вызывает глубокие нарушения в сурфактантной системе легких, обширные деструктивные и ателектатические изменения альвеолярной паренхимы, особенно в участках легкого, граничащих с крупными туберкулезными фокусами (инфильтраты, каверны и др.). Применение препаратов сурфактанта в комплексном лечении туберкулеза позволяет уменьшить частоту возникновения сурфактантозависимых изменений в легких, повысить поверхностно-активные свойства легочного сурфактанта и способствует более быстрому обратному развитию воспалительных изменений.

В настоящее время разработаны основные принципы сурфактантотерапии:

- исчерпывающая базовая терапия;
- использование принципов неповреждающей механической вентиляции;
- раннее начало сурфактантотерапии (первые часы, сутки с момента разви-

тия РДС), при индексе оксигенации  $P_aO_2 / F_iO_2$  ниже 200 мм рт. ст.;

- эндобронхиальное болюсное введение препарата в оптимальной дозе и повторное введение через 6—8 ч в случае положительного ответа на первое введение;
- сурфактантотерапия при положительном ответе на первое введение должна проводиться до достижения индекса оксигенации более 300 мм рт. ст., стойкого клинико-рентгенологического улучшения.

---

### Противопоказания и предостережения

---

Препараты легочного сурфактанта, как правило, хорошо переносятся. Для предупреждения осложнений введение сурфактанта должно проводиться в специализированном отделении и врачами, имеющими соответствующую подготовку и опыт применения препаратов сурфактанта. В отдельных случаях возможна закупорка эндотрахеальной трубки слизью. Быстрое введение эмульсии препарата может привести к obturации не полностью раскрытых дыхательных путей, бронхиальной обструкции или вызвать рефлюкс сурфактанта. В редких случаях возможно легочное кровотечение, главным образом у новорожденных с выраженными признаками незрелости легких.

Сразу после введения препарата сурфактанта возможно быстрое увеличение растяжимости легких, что требует коррекции показателей вентиляции. Улучшение газообмена может привести к росту концентрации кислорода в крови. В этом случае необходимо уменьшить концентрацию кислорода в газовой смеси, чтобы предупредить гипероксемию.

Опыт применения препаратов сурфактанта показывает, что для получения

максимального эффекта от сурфактантотерапии и снижения частоты осложнений, связанных с искусственной вентиляцией легких и осложненным неонатальным периодом у недоношенных новорожденных с РДС обязательна предварительная стабилизация центральной гемодинамики и показателей тканевой трансфузии (лечение гиповолемии, анемии, олигурии).

Противопоказания фактически не установлены, однако следует иметь в виду возможную повышенную чувствительность к каким-либо компонентам препарата легочного сурфактанта.

### Взаимодействия

Каких-либо реакций взаимодействия препаратов легочного сурфактанта с другими лекарственными средствами не установлено.

### Литература

1. Ерохин В.В. *Функциональная морфология легких*. М.: Медицина, 1987; 270.
2. Ерохин В.В., Романова Л.К. *Сурфактантная система легких. Клеточная биология легких в норме и при патологии*. Под ред. В.В. Ерохина и Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000; 167—181.
3. Розенберг О.А., Осовских В.В., Гранов Д.А. *Сурфактант-терапия дыхательной недостаточности критических состояний и других заболеваний легких*. С.-Пб., 2002; 130.
4. Bunt J.E.N. *Surfactant therapy stimulates endogenous surfactant synthesis in premature infants*. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 3383—3388.
5. Fujiwara T., Maeta H., Chida S. et al. *Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease*. *Lancet.* 1980; 1: 55—59.
6. Lachmann B.: *Surfactant therapy*. *Resuscitation.* 1989; 18 (Suppl): 37—49.
7. Lewis J.F., Jobe A.H. *Surfactant and the adult respiratory distress syndrome*. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 218—233.
8. Person A., Rust K., Chang D. et al. *A pneumocytederived collagenous surfactant — associated protein. Evidence for heterogeneity of collagenous surfactant proteins*. *Biochemistry.* № 23, 1998; 27: 8576—8584.
9. Shelley S.A., Balis J.U., Pacida J.E. et al. *Biochemical composition of adult human lung surfactant*. *Lung.* 1982; 160: 195—206.
10. Wright J.R., Dobbs L.G. *Regulation of pulmonary surfactant secretion and clearance*. *Annu. Rev. Physiol.* 1991; 53: 395—414.

## Глава 12. Стимуляторы дыхания

### Указатель описаний ЛС

#### Диуретики—ингибиторы карбоангидразы

Ацетазоламид

#### Дыхательные аналептики смешанного действия

Никетамид

721

#### Дыхательные аналептики центрального действия

Доксапрам\*

#### Прогестагены

Медроксипрогестерон

Наиболее эффективными методами коррекции гипоксемии и гиперкапнии являются терапия кислородом и респираторная поддержка. Однако у больных с гиповентиляцией, связанной со сниженной активностью дыхательного центра, в качестве вспомогательных методов терапии могут быть использованы ЛС, **повышающие центральную инспираторную активность — стимуляторы дыхания (СД)**. Показания к СД довольно ограничены: они применяются в тех ситуациях, когда угнетение дыхания выражено умеренно и не требует использования  $O_2$  или механической вентиляции легких (синдром апноэ во сне, синдром ожирения-гиповентиляции), либо по каким-либо причинам не удастся использовать кислород (плохая переносимость больными кислородотерапии, недоступность кислородного оборудования). Привлекательными сторонами фармакологической коррекции гипоксемии является большая простота и удобство схем терапии с использованием СД, а также экономическая доступность данных ЛС. К числу немногих СД относятся ЛС разных классов: никетамид, ацетозаламид, доксапрам, медроксипрогестерон и альмитрина бисмесилат. Прием СД сопровождается большим количеством побочных эффектов, поэтому они применяются только в течение короткого времени. Исключение составляет альмитрин, который можно применять в течение многих лет.

### Механизм действия

Основным фармакологическим эффектом всех СД является повышение  $V_E$ , однако механизмы повышения  $V_E$  для всех препаратов различны (табл. 12.1).

В основе действия **ацетозаламида** (при назначении дозы 3,5—7 мг/кг массы тела) лежит ингибирование фермента карбоангидразы почек, что приводит к снижению реабсорбции  $HCO_3^-$  в проксимальных канальцах и секреции ионов  $H^+$  в дистальных канальцах. В результате этого происходит уменьшение сывороточной концентрации  $HCO_3^-$  и сни-

жение рН крови (т.е. развивается метаболический ацидоз). В свою очередь метаболический ацидоз приводит к стимуляции периферических и медуллярных хеморецепторов и повышению  $V_E$ . Обсуждается также прямой стимулирующий эффект ацетозаламида на периферические хеморецепторы.

**Доксапрам** приводит к селективной стимуляции респираторных нейронов и активации каротидных хеморецепторов (селективный эффект ЛС проявляется лишь при назначении дозы до 1 мг/ кг веса, при более высоких дозах селективность теряется).

Стимулирующий эффект **медроксипрогестерона** на  $V_E$  связан в основном с активацией рецепторов гипоталамуса и центральных хеморецепторов, стимуляция периферических хеморецепторов, по-видимому, не имеет большого значения.

Эффект **никетамида** опосредуется в основном за счет прямой стимуляции центральных хеморецепторов, также есть данные и о стимулирующем действии никетамида на хеморецепторы каротидных телец.

**Альмитрин** принадлежит к классу специфических агонистов периферических хеморецепторов, и его действие реализуется в основном на уровне хеморецепторов каротидного узла. Согласно одной из гипотез, альмитрин имитирует эффекты гипоксемии в клетках каротидных телец, в результате чего из них происходит высвобождение нейротрансмиттеров (дофамина). Первый механизм улучшения газообмена при использовании альмитрина связан с повышением  $V_E$ . Другим, более важным механизмом влияния альмитрина на газообмен, является его способность улучшать вентиляционно-перфузионное соотношение вследствие усиления гипоксической легочной вазоконстрикции в плохо вентилируемых участках легких.

## Фармакокинетика

Так как СД являются ЛС различных классов, их фармакокинетика существенно различается.

**Ацетазоламид** после приема внутрь хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная плазменная концентрация ацетазоламида достигается через 1—3 ч после приема. Связь с белками высокая. Препарат распределяется в эритроцитах, почках, мышцах и ЦНС. Не подвергается биотрансформации в организме и выводится почками (более 90% дозы) в неизменном виде.

**Медроксипрогестерон** хорошо абсорбируется после приема сублингвально и внутрь. Связывание с белками составляет 90—95%. Проникает через гемато-энцефалический барьер. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с желчью в виде метаболитов и в неизменном виде.

**Доксапрам** значительно связывается с белками. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с фекалиями (55%).

**Альмитрин** практически полностью связывается с белками плазмы — на 99,5%. Максимальная плазменная концентрация альмитрина достигается в среднем через 2—3 ч после приема. Он практически полностью метаболизируется в печени, выводится в неизменном виде и в виде неактивных метаболитов преимущественно с калом (85%).

## Место в терапии

- Пациенты с ХОБЛ в стабильном состоянии с умеренной гипоксемией ( $P_aO_2$  56—70 мм рт. ст.): доказаны эффекты длительного назначения **альмитрина** —

повышение  $P_{aO_2}$  на 5—12 мм рт. ст. и снижение  $P_{aCO_2}$  на 3—7 мм рт. ст., уменьшение полицитемии, уменьшение диспноэ и улучшение физической работоспособности, снижение числа обострений ХОБЛ, снижение эпизодов декомпенсации правожелудочковой недостаточности, однако не показан эффект альмитрина на продолжительность жизни больных ХОБЛ. У ряда больных ХОБЛ с умеренной гиперкапнией могут быть эффективны **ацетазоламид** и комбинация **ацетазоламида** и **медроксипрогестерона**, однако нет опыта продолжительного использования данных ЛС.

- Пациенты с ХОБЛ в стабильном состоянии с выраженной гипоксемией ( $P_{aO_2}$  менее 55 мм рт. ст.): терапия **альмитрином** может быть альтернативой длительной кислородотерапии при низкой приверженности больных к терапии кислородом или при недоступности источников  $O_2$ . Кроме того, назначение альмитрина возможно больным, у которых терапия кислородом сопровождается значительной гиперкапнией. Включение альмитрина в схему терапии таких больных позволяет достичь оптимальной оксигенации и снижения  $P_{aCO_2}$  при использовании более низких потоков  $O_2$ .
- Обострение ХОБЛ: терапия **альмитрином** и **доксапрамом** приводит к уменьшению  $P_{aCO_2}$ , повышению  $P_{aO_2}$  и рН артериальной крови, в ряде случаев позволяет избежать интубации трахеи и искусственной вентиляции легких, однако в данной ситуации СД по своей эффективности значительно уступают неинвазивной вентиляции легких.
- Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС): введение **альмитрина** внутривенно приводит к снижению шунтового кровотока и улучшению оксигенации, данное ЛС используется только на фоне оптимальной респираторной поддержки. Комбинация альмитрина с прональной позицией или с ингаляционным оксидом азота обладает аддитивным эффектом по влиянию на оксигенацию.
- Асимметричные поражения легких (массивная односторонняя пневмония, контузия легкого): альмитрин при внутривенном введении усиливает гипоксическую вазоконстрикцию в плохо вентилируемых участках легких, уменьшает шунтирование крови и повышает  $P_{aO_2}$ .
- Послеоперационное (постнаркозное) угнетение дыхания, не связанное с остаточным действием миорелаксантов: терапия **доксапрамом**, **никетамидом** приводит к повышению  $V_E$ , повышению  $P_{aO_2}$  и снижению  $P_{aCO_2}$ .
- Апноэ у недоношенных детей: терапия **доксапрамом** уменьшает число эпизодов апноэ (остановки дыхания длительностью более 20 сек, ассоциированные с брадикардией, бледностью и/или цианозом) в течение первых 48 ч терапии, однако в дальнейшем эффективность ЛС значительно уменьшается.
- Транзиторные эпизоды ночной гипоксемии у больных ХОБЛ: терапия **альмитрином** приводит к снижению числа эпизодов ночных десатураций и уменьшению их общей продолжительности, повышает минимальную сатурацию артериальной крови.
- Дыхательные расстройства во время сна: терапия **ацетазоламидом** и **медроксипрогестероном** повышают минутную вентиляцию при заболеваниях, характеризующихся снижением активности дыхательного центра (центральное апноэ во сне, синдром ожирения-гиповентиляции). Данные препараты улучшают ночную оксигенацию и уменьшают уровень  $P_{aCO_2}$ ,

Таблица 12.1. Основные СД

| Препарат              | Механизм действия  | Дозы   | Показания   |
|-----------------------|--|--|---|
| Ацетазоламид          | Развитие метаболического ацидоза, стимуляция периферических и медуллярных хеморецепторов | Внутрь 250 мг<br>2—3 р/сут   | — ХОБЛ в стабильном состоянии<br>— Дыхательные расстройства во время сна<br>— Горная болезнь  |
| Доксапрам             | Селективная стимуляция каротидных хеморецепторов   | В/в 1—3 мг/мин   | — Обострение ХОБЛ<br>— Послеоперационное угнетение дыхания<br>— Апноэ у недоношенных детей  |
| Медроксипрогестерон   | Активация рецепторов гипоталамуса и центральных хеморецепторов                           | Внутрь 30 мг<br>2 р/сут  | — ХОБЛ в стабильном состоянии<br>— Дыхательные расстройства во время сна  |
| Никетамид             | Прямая стимуляция центральных хеморецепторов   | В/в 500—100 мг   | — Послеоперационное угнетение дыхания   |
| Альмитрина бисмесилат | 1) Стимуляция каротидных хеморецепторов;<br>2) Нормализация $V_A/Q$ баланса              | Внутрь 1 мг/кг<br>(но не более<br>100 мг/сут),<br>в/в 0,36—<br>1,0 мг/кг/ч | — ХОБЛ в стабильном состоянии<br>— Обострение ХОБЛ<br>— ОРДС<br>— Асимметричные поражения легких<br>— Транзиторная ночная гипоксемия при ХОБЛ |

улучшают качество сна. Использование ацетазоламида у больных с обструктивным апноэ во сне может привести к большей стимуляции инспираторных мышц (диафрагмы и межреберных мышц) по сравнению со стимуляцией мышц-дилататоров глотки, что может усилить обструкцию верхних дыхательных путей. **Ацетазоламид** может улучшать ночную оксигенацию, качество сна и уменьшать число ночных пробуждений у больных с периодическим дыханием Чейна—Стокса на фоне застойной сердечной недостаточности.

- Горная болезнь: прием **ацетазоламида** за 1 день до восхождения в горы позволяет уменьшить число эпизодов горной болезни на 60%. В условиях высокогорья препарат уменьшает число эпизодов периодического дыхания и улучшает артериальную оксигенацию.

## Противопоказания

- Ацетазоламид: острая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, гипокалиемия, гипохлоремия, гипокортицизм, метаболический ацидоз, сахарный диабет, беременность.
- Доксапрам: сердечные аритмии, высокая артериальная гипертензия, декомпенсированная сердечная недостаточность, феохромоцитома, острый инфаркт миокарда, инсульт, травма головы, эпилепсия, обструкция верхних дыхательных путей.
- Медроксипрогестерон: беременность, опухоли половых органов и молочных желез.
- Никетамид: предрасположенность к судорожным реакциям.
- Альмитрин: печеночная недостаточность, беременность и период лактации.

## Предостережения

### Беременность

Прием СД, за исключением никетамида и доксапрама, противопоказан беременным женщинам.

### Пожилой возраст

Есть данные об успешном использовании всех СД у больных пожилого возраста. Однако при приеме ацетазоламида более 5 суток у больных старше 75 лет следует соблюдать осторожность в связи с возможным развитием нарушений водно-солевого обмена — необходимо контролировать КЩС и концентрацию калия в эритроцитах и плазме крови.

### Нарушение функции печени

Прием ацетазоламида и альмитрина противопоказан больным с печеночной недостаточностью. При нарушении функции печени может потребоваться снижение дозы медроксипрогестерона

### Нарушение функции почек

Прием ацетазоламида противопоказан больным с почечной недостаточностью.

## Побочные эффекты

**Ацетазоламид:** со стороны обмена веществ встречаются — гипокалиемия, метаболический ацидоз; со стороны нервной системы — сонливость, головокружение, головная боль, мышечная слабость, парестезии, судороги, дезориентация, нару-

шение осязания; со стороны системы крови — гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз; со стороны почек — нефролитиаз, гематурия, глюкозурия; со стороны пищеварительной системы — анорексия, тошнота, рвота, диарея; со стороны кожи — гиперемия, кожный зуд.

**Доксапрам:** сердечные аритмии, артериальная гипертензия, ишемия миокарда, судороги, гемолиз (при высокой скорости введения), диспноэ, тромбофлебиты.

**Медроксипрогестерон:** головная боль, депрессия, сонливость, тошнота, зуд, тромбоемболия, галакторея, эрозии шейки матки, акне, гирсутизм, увеличение массы тела.

**Никетамид:** беспокойство, мышечные подергивания, тонико-клонические судороги, рвота, аритмии, гиперемия кожи лица, кожный зуд, аллергические реакции.

**Альмитрин:** со стороны дыхательной системы возможно диспноэ, тахипноэ; со стороны сердечно-сосудистой системы — сердцебиение; со стороны пищеварительной системы — анорексия, снижение массы тела, тошнота, рвота, гастралгия, диарея, запор; со стороны нервной системы — агитация, беспокойство, бессонница, головная боль, головокружение, усталость, дистальные гиперсенситивные периферические невропатии (парестезии, нарушение чувствительности и нервной проводимости), поражающие преимущественно нижние конечности.

## Взаимодействия

См. табл. 12.2.

**Таблица 12.2. Лекарственное взаимодействие стимуляторов дыхания**

| Стимуляторы дыхания | Другие ЛС  | Результат взаимодействия       |
|---------------------|--|--------------------------------|
| Ацетазоламид        | Сердечные гликозиды<br>Салицилаты<br>Эфедрин<br>Недеполяризующие миорелаксанты<br>Карбамазепим | Появление токсических эффектов |

| Стимуляторы дыхания | Другие ЛС   | Результат взаимодействия               |
|---------------------|---|--|
| Доксапрам           | Средства для ингаляционного наркоза                         | Повышенное высвобождение катехоламинов |
|                     | Ингибиторы MAO (нитрофураны, прокарбазин)<br>Адреномиметики | Усиление эффектов адреномиметиков      |
| Медроксипрогестерон | Непрямые антикоагулянты                                     | Усиление антикоагулянтного действия    |
| Никетамид           | Аскорбиновая кислота  | Инактивация                            |
|                     | Резерпин  | Судороги                               |
|                     | Аминазин и другие производные фенотиазина                   | Ослабление эффекта                     |
|                     | Средства для наркоза  |  |
| Альмитрин           | Циметидин   | Снижение абсорбции                     |

## Литература

1. Авдеев С.Н. Альмитрин при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. № 4, 2002; 100—109.
2. Castaing Y., Manier G., Varene N., Guenard H. Almitrine orale et distribution des rapports  $V_A/Q$  dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Bull. Eur Physiol Resp.* 1981; 17: 917—932.
3. Duranti R, Scano G, Ambrosino N. Is there a place for respiratory analeptics or related drugs in stable COPD patients? T. Similowski., WA. Whitelaw, J-P. Derenne. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker, Inc. 2002; 383—404.
4. Gallart L., Lu Q., Puybasset L. et al. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. *The NO Almitrine Study Group. Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1770—1777.
5. Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G. et al.; le groupe d'etude almitrine. Evolution comparative de la  $P_aO_2$  chez des patients BPCO moderement hypoxemiques traites par almitrine versus placebo pendant un an. *Rev. Mal. Respir.* № 4, 2001; 18, (Pt 2): 15—27.
6. Greenstone M. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). *Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software.* 2002.
7. Henderson-Smart D.J., Steer P.A. Doxapram treatment for apnea in preterm infants (Cochrane Review). *Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software.* 2002.
8. Pinet C., Tessonier F., Ravel T., Orehek J. Association of oral almitrine and medroxyprogesterone acetate: effect on arterial blood gases in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2001; 95: 602—605.
9. Swenson E.R. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur Respir J.* 1998; 12: 1242—1247.
10. Wagenaar M., Je Vos P., Heijdra Y.F. et al. Combined treatment with acetazolamide and medroxyprogesterone in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1130—1137.
11. Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J. et al. Administration sequentielle d'une posologie reduite d'almitrine a des malades BPCO. *Etude multicentrique controlee. Rev Mal Respir.* 1992; 9: 455—463.

## Глава 2. Диметилксантины

### Указатель описаний ЛС

#### Блокаторы аденозиновых рецепторов

Дипрофиллин  
Теофиллин

765

В настоящее время из ЛС этой группы используется только теофиллин (редко — дипрофиллин).

### Механизм действия

Применение теофиллина при бронхообструктивном синдроме обусловлено его способностью вызывать расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Теофиллин расслабляет крупные и средние бронхи, а также оказывает релаксирующее действие на изолированные бронхиолы человека диаметром от 0,5 до 1 мм. В дыхательных путях, полученных посмертно от умерших от астмы пациентов, расслабляющий эффект  $\beta_2$ -адреномиметиков снижен, а бронходилатирующий ответ на теофиллин не отличается от обычного. Выраженность бронхоспазмолитического эффекта зависит от концентрации теофиллина в крови. При терапевтической концентрации теофиллин увеличивает ОФВ<sub>1</sub> в среднем на 20% от исходного уровня. Отмечается хорошая обратимость бронхообструкции при назначении данного ЛС. Введение теофиллина здоровым лицам не вызывает изменения показателей ФВД.

Механизм бронходилатирующего действия теофиллина частично обусловлен ингибированием ФДЭ; ЛС является неселективным ингибитором ФДЭ, т.е. всех ее 5 типов, в том числе адениловой (III и IV типы) и гуаниловой (V тип). Ингибирование ФДЭ III типа приводит к увеличению концентрации цАМФ в миофибриллах, внутриклеточному перераспределению ионов кальция со снижением их концентрации в цитозоле и захватом митохондриями. Ингибирование ФДЭ IV типа ведет к подавлению функции тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов. Однако только при очень высокой концентрации теофиллина в плазме крови (около 100 мкг/мл) наблюдается значительное ингибирование ФДЭ. При терапевтических концентрациях теофиллина общая активность ФДЭ в экстрактах легких человека подавляется лишь на 20%. Но даже такая степень ингибирования может быть функционально значимой, поскольку приводит к

возрастанию ответа циклических нуклеотидов на такие эндогенные активаторы аденилатциклазы, как аденозин и катехоламины. Следует отметить, что теофиллин подавляет высокомолекулярную фракцию адениловой ФДЭ лишь при ее высокой активности. Именно эта фракция увеличивается во время приступа БА, вне приступа она достоверно ниже. То есть теофиллин ингибирует адениловую ФДЭ в основном в момент астматического приступа. В результате хронического воспалительного процесса и лечения  $\beta_2$ -адреносиметиками изоэнзимы ФДЭ более у больных БА, чем у здоровых лиц. Это может означать, что теофиллин оказывает больший подавляющий эффект на ФДЭ в дыхательных путях астматиков. Однако дериваты теофиллина, например, пентоксифиллин, являясь исключительно сильными ингибиторами ФДЭ, оказываются неэффективными бронхоспазмолитиками. Таким образом, механизм бронходилатирующего действия теофиллина не может быть объяснен только его способностью ингибировать ФДЭ.

Большее значение, вероятно, имеет тот факт, что теофиллин является неизбирательным антагонистом  $A_1$ - и  $A_2$ -аденозиновых рецепторов. Известно, что стимуляция  $A_1$ -рецепторов приводит к бронхоконстрикции,  $A_2$ -рецепторов — к бронходилатации. При БА преобладают эффекты возбуждения  $A_1$ -аденозиновых рецепторов. У больных бронхиальной астмой было обнаружено, что бронхообструкция связана со снижением концентрации  $A_2$ -рецепторов и в меньшей степени — с увеличением числа  $A_1$ -рецепторов.

Блокада аденозиновых рецепторов наблюдается при терапевтической концентрации теофиллина в плазме крови. Теофиллин является эффективным антагонистом аденозина в концентрациях в

20—100 раз более низких, чем требуется для подавления активности ФДЭ.

К расслаблению гладкой мускулатуры приводит также угнетение теофиллином транспорта ионов кальция через "медленные" каналы клеточных мембран и уменьшение его выхода из внутриклеточных депо.

Некоторые исследования показали небольшой протективный эффект теофиллина на провокацию гистамином, метахолином, дистиллированной водой и физической нагрузкой.

Однако после длительного, в течение 1 года, лечения теофиллином отмечено значительное снижение чувствительности к метахолину. При провокации аллергеном теофиллин оказывает достаточно слабый протективный эффект при немедленной астматической реакции. Показано значительное ослабление теофиллином поздней астматической реакции. Теофиллин подавляет бронхиальную гиперреактивность к гистамину, измеренную через 4,5 ч после исходной провокации аллергеном. У больных бронхиальной астмой ночное повышение гиперреактивности бронхов, обусловленное активизацией воспалительного процесса в это время суток, подавляется однократной вечерней дозой теофиллина, что особенно заметно при выполнении провокационного теста в ранние утренние часы. Теофиллин также уменьшает чувствительность бронхов к фактору, активирующему тромбоциты (ФАТ).

Теофиллин обладает также некоторыми противовоспалительными свойствами. В частности, он снижает вызванный аденозином выброс медиаторов из тучных клеток, уменьшает образование свободных кислородных радикалов нейтрофилами и макрофагами, подавляет синтез и высвобождение из моноцитов и макрофагов цитокинов (интерлейкина IL-1 и фактора некроза опухоли альфа —

TNF $\alpha$ ), препятствует хемотаксису, активации и дегрануляции эозинофилов.

Теofilлин оказывает иммуномодулирующее действие: угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов, транспорт их в дыхательные пути и высвобождение ими интерлейкина IL-2, повышает количество Т-супрессоров в периферической крови.

У больных с необратимыми обструктивными и рестриктивными изменениями бронхов уменьшение диспноэ под действием теofilлина можно связать с повышением активности дыхательного центра. Стимуляция теofilлином дыхательного центра приводит к улучшению механики дыхания и увеличению вентиляции легких в связи с усилением сократительной способности межреберных мышц и диафрагмы.

Кроме того, теofilлин усиливает мукоцилиарный транспорт, увеличивая выделение слизи бронхиальными железами и повышая скорость колебания ресничек в проксимальных отделах бронхов.

Теofilлин снижает давление в системе легочной артерии (уменьшает транзиторную гипертензию малого круга кровообращения во время приступа БА), вызывая расширение легочных сосудов, что приводит к уменьшению гиперкапнии и увеличению насыщаемости крови кислородом.

Известно также, что теofilлин уменьшает отек слизистой оболочки бронхов. Он оказывает диуретический эффект, повышая почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. ЛС расширяет коронарные артерии, улучшает систолическую насосную функцию правого и левого желудочков и снижает конечное диастолическое давление в них.

Теofilлин повышает синтез и секрецию эндогенных катехоламинов мозговым слоем надпочечников, уменьшает высвобождение гистамина и других меди-

аторов аллергии вследствие стабилизации мембран тучных клеток (кетотифеноподобный эффект). ЛС повышает уровень простагландина E<sub>1</sub>, снижает уровень простагландина F<sub>2 $\alpha$</sub>  и ингибирует аФДЭ, в результате чего уменьшается превращение цАМФ в неактивный 5'-АМФ, угнетает агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них биологически активных веществ, обладает иммуномодулирующим действием.

При исследовании воздействия терапии теofilлином на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников некоторые авторы выявили опосредованное увеличение секреции кортизола.

Под влиянием теofilлина происходит увеличение числа глюкокортикоидных рецепторов. При этом прирост их количества тем больше, чем меньше их исходное количество. Это приводит к повышению активности аденилатциклазной системы, что проявляется увеличением стимулированного аденозином цАМФ. При курсовом лечении теofilлин приводит также к увеличению числа A<sub>2</sub>-аденозиновых рецепторов и в меньшей степени к снижению числа A<sub>1</sub>-аденозиновых рецепторов. Таким образом, терапия теofilлином корректирует нарушение соотношения подклассов аденозиновых рецепторов у больных БА.

---

## Фармакокинетика

---

Теofilлин является слабым основанием, плохо растворимым в холодной (1:180) и хорошо — в горячей воде (1:85), спирте, щелочах и кислотах. Растворимость теofilлина повышает этилендиамин. Поэтому в современных условиях в качестве ЛС короткого действия используется не "чистый" теofilлин, а эуфилин (аминофилин), содержащий 80% теofilлина и 20% этилендиамина, или

окстрифиллин, содержащий 60% теофиллина и 40% холина.

При пероральном приеме теофиллин быстро и практически полностью всасывается, однако абсорбция и биодоступность в значительной степени зависят от лекарственной формы. Биодоступность (f) ЛС короткого действия в таблетках и водных растворах составляет 90—99%, в спиртовых растворах — 100%.

При приеме внутрь 7,6 мг/кг теофиллина в таблетках максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) составляет 15,3 мкг/мл, в водном растворе —  $14,6 \pm 0,6$  мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) —  $2 \pm 0,3$  ч и  $1,4 \pm 0,3$  ч соответственно, по другим данным — 0,5—2 ч.

При ректальном введении растворы теофиллина также быстро и легко всасываются, а абсорбция из суппозиториев, как правило, снижена, отсрочена и непостоянна.

Пища в большинстве случаев не влияет на полноту всасывания теофиллина. Однако прием пищи приводит к замедлению абсорбции теофиллина из ЛС короткого действия на 2—3 ч вследствие задержки эвакуации из желудка. Прием пищи существенно замедляет скорость всасывания многих теофиллинсодержащих ЛС пролонгированного действия. Есть данные о замедлении всасывания теофиллина в ночное время.

При приеме пролонгированных ЛС биодоступность теофиллина зависит от особенностей лекарственной формы. Эти ЛС характеризуются медленным и постепенным высвобождением действующего вещества, отсутствием пиковой концентрации, большим периодом полуэлиминации ( $T_{1/2}$ ) и при 1—2-кратном приеме позволяют поддерживать концентрацию теофиллина в плазме крови в пределах терапевтического интервала. При регулярном приеме через 4—5 дней

после начала лечения наступает динамическое равновесие с постоянной концентрацией теофиллина в течение суток.

ЛС пролонгированного действия, в зависимости от скорости абсорбции и величины периода полуэлиминации, подразделяются на 2 поколения: ЛС 1-го поколения действуют до 12 ч и требуют двукратного применения, ЛС 2-го поколения действуют 20—24 ч и назначаются 1 раз в сутки. При использовании идеального пролонгированного ЛС абсорбция теофиллина должна быть полной, не зависеть от pH содержимого желудочно-кишечного тракта и протекать с постоянной скоростью (для препаратов 1-го поколения — 8% дозы в час в течение 12 ч). Концентрация теофиллина в плазме крови, составляющая 75% от пиковых значений, должна поддерживаться не менее 6 ч. Имеют значение также время всасывания 75% дозы (t), среднее время всасывания (MAT), среднее время удержания в организме (MRT).

Удельный объем распределения ( $V_d$ ) теофиллина составляет  $0,5 \pm 0,16$  (0,3—0,7) л/кг. Это значит, что у лиц с массой тела (M) 70 кг объем распределения ( $V_d$ ) равен 35 л. При суммарном объеме крови и экстрацеллюлярной жидкости около 14 л, 60—65% введенной дозы находится в тканях.

У недоношенных детей с гестационным возрастом 25—32 недели удельный объем распределения составляет в среднем 0,69 (0,43—1,07) л/кг. По мере роста он снижается. Так, у грудных детей в возрасте 10—20 недель этот показатель составляет в среднем 0,5 л/кг. У детей в возрасте 1 года — 0,45 л/кг, т.е. приближается к таковому у взрослых. У пожилых людей отмечается тенденция к снижению объема распределения.

При внутривенном введении распределение теофиллина может быть описано с помощью двухкамерной открытой

модели. При пероральном приеме ЛС быстро распределяется в тканях (фаза раннего распределения), и распределение описывается с помощью однокамерной модели.

Теofilлин обратимо связывается с белками плазмы крови. Степень связывания вариабельна и подвержена многочисленным влияниям. У здоровых людей связывание с белками зависит от концентрации теofilлина в крови: при концентрации 20 мкг/мл с белками связывается  $34,8 \pm 4,8\%$ , при концентрации 5 мкг/мл — 58—82%, при концентрации 2,5 мкг/мл —  $48,7 \pm 3,1$ . При гипоальбуминемии связывание уменьшается. Связывание зависит от возраста: при концентрации теofilлина в плазме крови 17 мкг/мл его связь с белком у новорожденных составляет 36%, у взрослых — 56%. Теofilлин хорошо проникает в материнское молоко, цереброспинальную жидкость, слюну (50—70% от уровня в плазме крови), мокроту и другие секреты организма, а также через плаценту. Он определяется в крови плода в той же концентрации, что и у беременной женщины.

Теofilлин имеет узкий терапевтический интервал. Оптимальный фармакодинамический эффект (около 80% прироста показателей ФВД) достигается при концентрации теofilлина в плазме крови 10—20 мкг/мл.

При этом эффект зависит не от дозы, а от концентрации: прирост  $ОВФ_1$  прямо пропорционален логарифму концентрации теofilлина в плазме крови. Однако в конкретных клинических ситуациях эффективность зависит от многих факторов (возраст, тяжесть заболевания и др.). Так, у новорожденных и детей раннего возраста терапевтический эффект достигается уже при его концентрации 5 мкг/мл, у детей старшего возраста и взрослых — при концентрации 5—15 мкг/мл. У большинства пациентов по-

бочные эффекты развиваются при концентрации 25 мкг/мл, а при концентрации 45—50 мкг/мл возможен летальный исход. У больных бронхиальной астмой, длительно принимающих теofilлин, токсические явления наступали при его концентрации в крови 15 мкг/мл, в то время как у здоровых молодых людей, принимавших большие дозы теofilлина с суицидальной целью, симптомы интоксикации были минимальными при концентрации 30—35 мкг/мл.

Биотрансформация теofilлина на 85—90% происходит в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов с участием микросомальных ферментов системы цитохромов P450. В печени образуется несколько метаболитов, активным из которых является лишь один 3-метилксантин (30—50% от активности теofilлина). Предполагается существование 2 изоферментов цитохрома P450, один из которых осуществляет 8-гидроксилирование теofilлина (1,3-диметилксантина) до 1,3-диметилмочевой кислоты, а другой изофермент осуществляет деметилирование до 1-диметилксантина и 3-метилксантина.

Около 10% выводится с мочой в неизменном виде. После гидроксилирования теofilлина в 6-й и 8-й позициях образуется 1,3-диметилмочевая кислота — основной метаболит теofilлина (40—44,3%), после N-8-деметилирования образуется 3-метилксантин (12,9—38%), который быстро превращается в 1-метилмочевую кислоту (17—24%). N-8-деметилирование преобладает у новорожденных. Кроме того, у новорожденных часть дозы метаболизируется с образованием кофеина. Так как период полуэлиминации кофеина у них велик (96 ч), развивается кумуляция и в результате у ребенка появляются симптомы кофеиновой интоксикации.

Скорость биотрансформации теofilлина зависит от возраста. У новорожден-

ных из-за незрелости печеночных ферментов интенсивность метаболизма значительно снижена, в связи с чем увеличивается доля теофиллина, выводящаяся с мочой в неизменном виде: 60% у детей и 10% у взрослых. Скорость биотрансформации теофиллина у детей увеличивается до 9—11-летнего возраста, причем наибольшее ускорение отмечается до 1 года. Затем к 13—14 годам она приближается к таковой у взрослых. После 18—20 лет скорость метаболизма постепенно снижается (каждый год в среднем на 10—13%). Низкая скорость биотрансформации теофиллина у новорожденных сопровождается низкой скоростью его экскреции. Средние значения  $T_{1/2}$  и клиренса теофиллина у новорожденных составляют  $19,9 \pm 35,5$  ч и  $17,6 \pm 39,0$  мл/кг/ч. Кроме того, у недоношенных существует корреляция между скоростью выведения теофиллина и гестационным возрастом. У детей, перенесших асфиксию, средний клиренс был достоверно выше (16,4 мл/кг/ч). Общий клиренс теофиллина при внутривенной инфузии у взрослых составляет в среднем 63,4 мл/мин (0,65 мл/кг/мин). У мужчин он на 20—30% выше, чем у женщин. Общий клиренс теофиллина у детей 4—17 лет равен 1,4 мл/кг/мин, 1—4 лет — 1,7 мл/кг/мин.

В ряде исследований отмечено ускорение элиминации теофиллина при высокобелковой диете, что, очевидно, объясняется активизацией микросомальных ферментов печени. Кроме того, концентрация метилксантинов в крови существенно повышается при злоупотреблении ксантиносодержащими продуктами (кофе, чай, шоколад), так как пищевые ксантины также являются метаболическими субстратами цитохромов печени.

У детей  $T_{1/2}$  теофиллина в среднем составляет 3—3,5 ч в возрасте от 1 до 6 лет, 6 ч — в возрасте от 6 до 12 лет. У взрослых

$T_{1/2}$  около 8 (3—13 ч). Курение ускоряет элиминацию теофиллина, что приводит к уменьшению  $T_{1/2}$  до 5,5 ч. Нормализация  $T_{1/2}$  происходит через 5 мес — 2 года после прекращения курения.

Существенных отличий в  $T_{1/2}$  при пероральном и внутривенном введении теофиллина не найдено (в среднем 6,6 и 6,1 ч).

БА не оказывает влияния на фармакокинетику теофиллина.

---

## Место в клинической практике

---

В настоящее время теофиллин широко применяется для лечения бронхообструктивных заболеваний, хотя постепенно вытесняется селективными  $\beta_2$ -адреномиметиками и ингаляционными глюкокортикоидами. Создание в 1970—80-х годах препаратов пролонгированного действия позволило существенно повысить эффективность и безопасность длительной терапии теофиллином.

Показаниями к назначению теофиллина являются БА (для купирования и профилактики приступов), бронхообструктивный синдром при других заболеваниях (хронический обструктивный бронхит, ХОБЛ и т.д.), легочная гипертензия, легочное сердце, расстройство дыхания по типу Чейн—Стокса, ночное апноэ, острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения, хроническая цереброваскулярная недостаточность, гломерулонефрит (для повышения почечного кровотока и клубочковой фильтрации, улучшения микроциркуляции в почках).

---

## Противопоказания и предостережения

---

Теофиллин противопоказан при аллергии к нему и к другим ксантиновым производным, язвенной болезни желудка и

двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, пароксизмальной тахикардии, тахиаритмии, экстрасистолии, артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, стенокардии, остром инфаркте миокарда, геморрагическом инсульте, кровоизлиянии в сетчатку глаза, эпилепсии, судорожном синдроме, тяжелой почечной или печеночной недостаточности.

Теofilлин может оказывать следующие **побочные эффекты**:

- Раздражающее действие на ткани (раздражение слизистой оболочки при пероральном и ректальном применении, некроз при подкожном и резкая болезненность при внутримышечном введении).
- Со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, изжога, боли в животе, ulcerогенное действие, диарея, значительное повышение кислотности и объема желудочного сока, релаксация нижнего сфинктера пищевода.
- Со стороны центральной нервной системы — беспокойство, раздражительность, бессонница, головная боль, головокружение, тремор, судороги, галлюцинации, эпилептиформные припадки.
- Со стороны сердца — сердцебиение, тахикардия, тахиаритмия, экстрасистолия, артериальная гипертензия, острая левожелудочковая сердечная недостаточность, повышение потребности миокарда в кислороде.
- Со стороны сосудов — гиперемия кожи, субфебрильная температура, артериальная гипотензия.
- Со стороны мочевой системы — диуретическое действие вследствие повышения клубочковой фильтрации, затруднение мочеиспускания у пожилых людей в результате релаксации детрузора.
- Аллергические реакции.

Нежелательные эффекты теofilлина возможны при концентрации его в плаз-

ме крови 15 мкг/мл и выше. При концентрациях 15—25 мкг/мл наблюдаются умеренно выраженные побочные эффекты, при концентрациях выше 25 мкг/мл — тяжелые токсические реакции. При уровне теofilлина 20—40 мкг/мл существует опасность развития сердечных аритмий, а выше 40 мкг/мл возможно возникновение судорожных припадков и остановки сердца. Гастроинтестинальные побочные эффекты чаще встречаются при пероральном, а кардиоваскулярные — при внутривенном применении препаратов теofilлина. Частота побочных эффектов у женщин в 3 раза выше, чем у мужчин. Побочные явления теofilлина значительно реже встречаются при назначении препаратов пролонгированного действия. Применение методов определения концентрации теofilлина в плазме крови позволяет снизить риск интоксикации теofilлином.

---

## Взаимодействия

---

Взаимодействия теofilлина с другими ЛС хорошо изучены.

### Фармацевтическое (физико-химическое) взаимодействие

Теofilлин образует с барбиталом, амидопирином, анестезином, димедролом, никотиновой и аскорбиновой кислотами смеси, интенсивно впитывающие воду. Он несовместим с солями кальция, алкалоидами и дибазолом. Инактивирует бензилпенициллина натриевую соль.

### Фармакокинетическое взаимодействие

Антациды снижают скорость всасывания теofilлина, не влияя на величину абсорбции. Это не относится к ЛС — слофиллину и теодуру.

Аллопуринол, ингибируя микросомальные ферменты печени (ксантиновую оксидазу), приводит к повышению концентрации теofilлина и его активного метаболита в плазме крови. В дозе 300 мг/сут у взрослых аллопуринол незначительно снижает клиренс теofilлина, но в дозе 600 мг/сут клиренс теofilлина снижается на 25%, что может привести к появлению токсических эффектов и требует коррекции режима дозирования.

Циметидин, ингибирующий цитохром P450, замедляет инактивацию теofilлина в печени, снижает его общий клиренс на 39—40%, увеличивает период полуэлиминации на 73%. В результате концентрация теofilлина в плазме крови возрастает через 24 ч на 30—40%, а через 2—3 суток — в 2 раза. Поэтому при необходимости одновременного лечения теofilлином и H<sub>2</sub>-гистаминолитиками во избежание нежелательных эффектов рекомендуется снижать дозу теofilлина на 30% и более либо вместо циметидина назначать ранитидин, который на концентрацию теofilлина в крови не влияет.

Эритромицин, олеандомицин и тетрациклин, ингибируя систему цитохромов, также замедляют биотрансформацию теofilлина в печени и уменьшают его общий клиренс. Это приводит к повышению концентрации теofilлина в плазме крови на 50% за первые сутки под влиянием олеандомицина и на 25% (9—40%), а у детей на 100% через 5—7 дней под влиянием эритромицина и увеличению T<sub>1/2</sub> на 15—60%. Это требует снижения дозы теofilлина на 25%, а у детей — на 30—50%. Когда эритромицин применялся менее 5 дней, существенного взаимодействия не отмечалось.

Аналогично с теofilлином взаимодействуют некоторые фторхинолоны. В частности, под влиянием эноксацина уровень теofilлина в крови повышает-

ся с 4,4 до 15,1 мкг/мл на 6 день совместного применения. В меньшей степени это характерно для ципрофлоксацина. Офлоксацин не вызывает повышения концентрации теofilлина в крови.

Антагонисты кальция (верапамил, нифедипин, дилтиазем) также вызывают снижение клиренса теofilлина, но значительно меньше, чем циметидин, эритромицин, олеандомицин, эноксацин.

Общий клиренс теofilлина снижается в среднем на 30% на фоне приема пероральных контрацептивов, содержащих преимущественно эстрогены, что требует снижения дозы теofilлина также на 30%.

Пропранолол снижает клиренс теofilлина на 37%.

Под влиянием кофеина период полуэлиминации теofilлина удлиняется, а его общий клиренс уменьшается почти вдвое, что обусловлено, видимо, идентичной локализацией биотрансформации этих ЛС в микросомальной ферментной системе печени и конкуренцией субстратов. В случае необходимости совместного применения кофеина и теofilлина дозу последнего следует уменьшить.

Рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2а вызывает длительное (до 4 недель) и значительное (на 33—81%) снижение клиренса теofilлина и увеличение периода его полуэлиминации, что может приводить к существенному повышению концентрации теofilлина в крови, развитию токсических эффектов и требует снижения дозы ЛС.

Средства, подщелачивающие мочу, снижают ионизацию теofilлина и облегчают его канальцевую реабсорбцию. В результате экскреция теofilлина почками снижается, а концентрация его в крови повышается. Средства, подкисляющие мочу, оказывают противоположный эффект.

Фенобарбитал и другие барбитураты, карбамазепин (финлепсин), производные бензодиазепина и дифенин, являясь индукторами микросомального окисления, ускоряют биотрансформацию теофиллина в печени и могут ослаблять его терапевтическое действие при БА. Клинически значимый эффект взаимодействия может развиваться через 10—14 дней совместного применения этих ЛС. Так, фенобарбитал увеличивает клиренс теофиллина на 25% через 3—4 недели, карбамазепин увеличивает его в 2 раза со снижением плазменной концентрации на 50%, дифенин увеличивает клиренс теофиллина на 50—75% через 10 дней. То есть при длительном совместном применении этих ЛС необходима коррекция дозы теофиллина. В свою очередь под влиянием теофиллина действие дифенина уменьшается, так как снижается его всасывание и ускоряется биотрансформация. Теофиллин приводит также к ослаблению действия препаратов лития, поскольку снижает их концентрацию в крови, ускоряя их выведение через почки.

Рифампицин, стимулируя систему цитохромов, увеличивает клиренс теофиллина на 25—82%, по другим данным — на 50—75%.

Изониазид, сульфипиразон, аминоглутетимид и морацизин также ускоряют элиминацию теофиллина, а этанол, дисульфирам, метотрексат, мексилетин, пропафенон, тиабендазол и тиклопидин ее замедляют.

Тербуталин при парентеральном введении снижает концентрацию теофиллина в крови за счет повышения его системного клиренса. Изопреналин вызывает увеличение клиренса теофиллина на  $21 \pm 13,5\%$  и снижение его концентрации в крови на 30%.

Фуросемид не приводит к существенному изменению концентрации теофиллина в крови и моче.

При совместном применении теофиллина и витамина В<sub>6</sub> уровень последнего снижается.

У больных с менингококковым менингитом отмечается почти двукратное увеличение концентрации бензилпенициллина в ликворе при сочетании его с внутривенным введением эуфиллина.

### **Фармакодинамическое взаимодействие**

При сочетании ЛС теофиллина с  $\beta_2$ -адреномиметиками наблюдается синергизм их бронходилатирующего действия. По сравнению с применением одних  $\beta_2$ -адреномиметиков эта комбинация вызывает тахикардию, но не сопровождается количественными и качественными сдвигами предсердной или желудочковой эктопической активности. Эфедрин усиливает токсичность теофиллина, что проявляется возбуждением, особенно у детей, бессонницей, нервозностью, тремором рук, тахикардией, аритмией, абдоминальным дискомфортом и т.п.

Теофиллин и глюкокортикоиды также проявляют синергизм.

У страдающих БА детей при комбинированном применении теофиллина с кетотифеном сопротивление дыхательных путей и потребность в  $\beta_2$ -адреностимуляторах намного меньше, чем при лечении только теофиллином. Кроме того, совместное назначение этих ЛС уменьшает кожные воспалительные явления и зуд, если они наблюдались.

Эффективность терапии БА возрастает и при сочетании теофиллина с кромолин-натрием.

Теофиллин и  $\beta$ -адренолитики являются умеренными двусторонними фармакодинамическими антагонистами. В частности, пропранолол снижает бронхоспазмолитическое действие теофиллина, но может быть использован при передозировке последнего.

Теofilлин потенцирует действие мочечгонных ЛС за счет увеличения клубочковой фильтрации и уменьшения канальцевой реабсорбции.

Теofilлин усиливает эффект ЛС, стимулирующих секрецию в желудке пепсина и соляной кислоты, препятствует повышению тонуса гладкой мускулатуры кишечника под действием опиатов.

Имеются данные, что теofilлин усиливает миелотоксическое действие циклофосфана.

При сочетании теofilлина с сердечными гликозидами возможно развитие гликозидной интоксикации и желудочковых аритмий.

Теofilлин снижает коронарорасширяющий эффект дипиридамола.

Комбинация теofilлина с фенигидином эффективна и безопасна для лечения больных БА и артериальной гипертензией.

## Литература

1. Алиева Н.Г. Влияние теofilлина на состояние глюкокортикоидной рецепции у больных бронхиальной астмой: Автореф. дисс., М., 1992; 22 с.
2. Балткэйс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ. М., 1991; 304 с.
3. Белоусов Ю.Б., Лукьянов С.В., Духанин А.С. Современные представления о фармакодинамике теofilлина. Качественная клиническая практика. № 3, 2002; 4—9.
4. Белоусов Ю.Б., Лукьянов С.В., Середа Е.В. и др. Пуриновые и глюкокортикоидные рецепторы у детей с бронхиальной астмой и хроническими бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом. Пульмонология. № 2, 1999; 30—35.
5. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 1997; 530 с.
6. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М., 1996; 176 с.
7. Бронхиальная астма. Под ред. Чучалина А.Г. В 2 т., М., 1997; т. 2., 400 с.
8. Духанин А.С., Лукьянов С.В., Середа Е.В. и др. Оптимизация показаний к терапии препаратами теofilлина у детей с бронхообструктивным синдромом. Фарматека. № 6, 2001; 30—3
9. Лукьянов С.В., Духанин А.С., Белоусов Ю.Б. и др. Аденозиновая рецепция у детей с бронхиальной астмой и влияние на нее терапии теofilлином. Клиническая фармакология и терапия. № 5, 1999; 12—14.
10. Лукьянов С.В., Духанин А.С., Белоусов Ю.Б. и др. Состояние аденозиновой и глюкокортикоидной рецепции у детей с бронхообструктивными заболеваниями и влияние на него терапии теofilлином. Педиатрия. № 5, 1999; 82—85.
11. Омеляновский В.В. Состояние пуриновой рецепции у больных бронхиальной астмой и влияние различных методов лечения на рецепторный статус: Автореф. дисс. М., 1992; 24 с.
12. Резник И.Б., Юрков Ю.А., Баканов М.И., Беспалько Н.Н. О механизме действия зуфиллина при атопической бронхиальной астме. Педиатрия. № 8, 1985; 22—24.
13. Смирнова Е.Ю. Эффективность и фармакокинетика отечественного пролонгированного препарата теопэк у детей с муковисцидозом: Автореф. дисс. М., 1993; 24 с.
14. Тринус Ф.П. Фармакология пуринергических систем. Вестник АМН СССР. № 5, 1982; 69—72.
15. Федосеев Г.Б., Крякунов К.Н., Лейченко Л.В., Звартау Э.Э. Препараты метилксантинов в терапии бронхиальной астмы. Терапевт. архив. № 7, 1987; 131—135.

16. Ялкут С.И., Котова С.А., Белова О.Б. Особенности действия эуфиллина и активность форм фосфодиэстеразы цАМФ в лимфоцитах больных бронхиальной астмой. Фармакология и токсикология. № 5, 1989; 81—84.
17. Aubier M., Barnes P.J. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors. *Eur Respir J.* № 3, 1995; 8: 457—462, 347—348.
18. Barnes P.J., Pauwels R.A. Theophylline in asthma: time for reappraisal. *Eur Respir J.* 1994; 7: 579—591.
19. Bernocchi D., Castiglioni C.L. Theophylline. *J In Med Res.* 1988; 16: 1—18.
20. Ellis E., Hendeles M. Theophylline. *Textbook for clinical application of therapeutic drug monitoring.* Irving, Texas, 1985; 185—205.
21. Hendeles M., Weinberger W. Theophylline: A "state of art" review. *Pharmacotherapy.* 1983; 3: 2—44.
22. Jacobson K.A., van Galen P.J.M., Williams M. Adenosine receptors: pharmacology, structure-activity relationship, and therapeutic potential. *J Med Chem.* 1992; 35: 407—422.
23. Jenne W.J. Two New Roles for Theophylline in Asthma. *J. of Asthma.* 1995; 32: 89—95.
24. Lam A., Newhouse M.T. Management of asthma and chronic airflow limitation. Are methylxanthines obsolete? *Chest.* 1990; 98: 44—52.
25. Lukyanov S.V., Dukhanin A.S., Belousov Y.B. et al. Adenosine reception in children with bronchial asthma. Annual congress of the European Respiratory Society. Madrid, 1999; 1252.
26. Persson C.G.A., Pauwels R.A. Pharmacology of anti-asthma xantines. Page C.P. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 1991; 98: 207—226.
27. Renaissance des Theophyllins. *Munch. Med. Wschr.* № 34, 1986; 128: 1.
28. Sullivan P., Bekir S., Jaffar Z. et al. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet.* 1994; 343: 1006—1008.
29. Sutton P.P., Pavia D., Bateman I.R. The effect of oral aminophylline on lung mucociliary clearance in man. *Chest.* № 6, 1981; 80: 889—892.
30. Wanner A. Effects of methylxantines on airway mucociliary function. *Am J Med.* 1985; 79: 16—21.

## Глава 3. М-холинолитики

### Указатель описаний ЛС

#### М-холинолитики

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Ипратропия бромид  | 672 |
| Атровент Н         | 623 |
| Окситропия бромид* |     |
| Тиотропия бромид   |     |
| Трентол            |     |

На сегодняшний день известно 5 подтипов М-холинорецепторов. Из них в регуляции тонуса бронхов имеют значение следующие.

- М<sub>1</sub>-холинорецепторы, локализованные в парасимпатических ганглиях. Активация М<sub>1</sub>-холинорецепторов сопровождается ускорением передачи нервного импульса.
- М<sub>2</sub>-холинорецепторы, расположенные в парасимпатических постганглионарных волокнах. Активация этого подтипа рецепторов сопровождается ингибированием высвобождения ацетилхолина. Напротив, блокада М<sub>2</sub>-рецепторов может увеличивать бронхоконстрикцию (вызываемую в эксперименте электрической стимуляцией блуждающего нерва) в 5—10 раз.
- М<sub>3</sub>-холинорецепторы, локализованные на поверхности мышечных клеток бронхов. При активации этих рецепторов происходит сокращение гладких мышц бронхов.

Повышение тонуса блуждающего нерва имеет определенное значение в патогенезе бронхиальной астмы и других заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом. Как известно, ХОБЛ сопровождается необратимым или не полностью обратимым сужением воздухоносных путей. Так, при хроническом обструктивном бронхите оно связано с комбинацией фиброза, прежде всего в периферических бронхах, и гиперплазии слизистой оболочки, тогда как при эмфиземе легких имеет место obturация воздухоносных путей с потерей эластических элементов и утолщением альвеолярной стенки. Кроме этого, имеет значение собственный бронхомоторный тонус, обусловленный активностью блуждающего нерва. В физиологических условиях этот тонус оказывает определенное, но не значительное влияние на просвет воздухоносных путей, однако при их сужении в условиях ХОБЛ вагусный бронхомоторный тонус оказывает значительно большее влияние на динамику дыхания. В этих условиях применение М-холинолитиков оказывает выраженный бронхорасширяющий эффект.

## Механизм действия и фармакологические эффекты

Антихолинергические, или М-холинолитические, ЛС ослабляют, предотвращают или прекращают взаимодействие ацетилхолина с М-холинорецепторами на уровне постсинаптической мембраны, в результате этого они тормозят реакции, вызываемые активацией постганглионарных парасимпатических нервов. В зависимости от химической структуры и физико-химических свойств М-холинолитики различаются по преимущественному влиянию на те или иные подтипы М-холинорецепторов, а также по способности проникать через гисто-гематические барьеры, в том числе ГЭБ, длительности действия и некоторым другим свойствам.

"Классический" М-холинолитик атропин является неселективным антагонистом мускариновых рецепторов. Он обладает множеством нежелательных эффектов, связанных с его системным действием, в частности, из-за проникновения через ГЭБ. Четвертичные производные атропина и скопаламина — тровентол, ипратропиум, окситропиум и тиотропиум бромид — очень близки по фармакологическим свойствам. Они высоко активны при ингаляционном применении, что позволяет назначать их в микродозах; они не проникают через ГЭБ, не имеют системных нежелательных эффектов. Ипратропий бромид, окситропий бромид и тровентол относятся к неселективным антагонистам М<sub>1</sub>- и М<sub>3</sub>-холинорецепторов. ЛС нового поколения — тиотропий бромид — демонстрирует аффинность (сродство) по отношению к различным подтипам холинорецепторов, сопоставимую с аффинностью ипратропия, но он в большей степени оказывает действие на

М<sub>3</sub>-холинорецепторы. Эти ЛС существенно отличаются по времени связи ( $T_{1/2}$ ) с рецепторами. В то время как  $T_{1/2}$  связи с рецептором у ипратропия бромида колеблется в зависимости от подтипа рецептора от 5 до 16 мин, тиотропий бромид демонстрирует необычно большую продолжительность  $T_{1/2}$  связи — до 34,7 ч. Минимальная продолжительность взаимодействия тиотропия бромида с М-холинорецепторами наблюдается по отношению к М<sub>2</sub>-подтипу.

Блокируя М-холинорецепторы, ЛС этой группы предотвращают опосредованную ацетилхолином стимуляцию чувствительных волокон блуждающего нерва при действии различных факторов и подавляют рефлекторную бронхоконстрикцию. Они оказывают бронхорасширяющее действие при бронхоспазме, вызванном ацетилхолином, карбахолином, аллергеном, уменьшают секрецию бронхиальных желез. Действие М-холинолитиков не исчерпывается влиянием на тонус гладкой мускулатуры. Существенную роль играет угнетение ими секреции бронхиальной слизи. Известно, что прямая или опосредованная холинергическая стимуляция вызывает отчетливую активацию подслизистых желез и секреторной функции бокаловидных эпителиальных клеток, что усиливает бронхиальную обструкцию. В этих условиях ингаляция М-холинолитиков, ограничивающих секрецию мокроты, может улучшать проходимость в периферических отделах бронхолегочной системы. Опосредованная ацетилхолином парасимпатическая стимуляция слизистых желез полости носа вызывает секрецию обильного водянистого секрета и расширение кровеносных сосудов, снабжающих железы. Поэтому применение М-холинолитиков обосновано при ри-

нитах, в патогенезе которых значительную роль играет повышение парасимпатического тонуса.

## Фармакокинетика

Для ипратропия бромида, тровентола, окситропия бромида и тиотропия бромида вследствие их четвертичной структуры характерна низкая растворимость в жирах и крайне низкое проникновение через биологические оболочки (слизистая оболочка трахеобронхиального дерева, ЖКТ, ГЭБ). Концентрация активного вещества в плазме крови находится на нижней границе определения, и измерить ее можно лишь в случае его значительной передозировки (соответствующей 28 ингаляционным дозам ипратропия бромида), а также при использовании специфических методов обогащения. При ингаляции терапевтических доз значимые сывороточные концентрации ипратропия бромида в 1000 раз ниже, чем после приема внутрь и внутривенного введения. Кумуляции не обнаружено.  $T_{1/2}$  ипратропия бромида — 64 мин, тиотропия бромида — 300 мин. При попадании или введении в ЖКТ основная часть ЛС не всасывается и выводится в неизменном виде через кишечник. Небольшое количество всасавшихся ЛС метаболизируется в печени и экскретируется почками.

Действие тровентола начинается через 30—60 мин после ингаляции, достигает максимума к 1,5—2 ч и продолжается от 3—4 до 5—6 ч. Действие ипратропия бромида наступает через 20—40 мин, достигает максимума через 1—2 ч и продолжается 5—6 ч. Максимальный эффект тиотропия бромида отмечается в период от 1 до 4 ч после ингаляции и сохраняется в течение 10—15 (до 32) ч.

## Место в терапии

Ингаляционные М-холинолитики оказывают лечебный и профилактический эффект при бронхиальной астме легкой и средней степени тяжести, хроническом обструктивном бронхите. ЛС уменьшают бронхообструктивный синдром при хроническом обструктивном бронхите, эмфиземе легких и других бронхолегочных заболеваниях.

Эффективность ипратропия бромида и тиотропия бромида при ХОБЛ доказана в рандомизированных, плацебо контролируемых клинических исследованиях. На фоне лечения этими ЛС происходило значимое улучшение показателей ФВД (увеличение ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ), снижение потребности в  $\beta_2$ -адреномиметиках, уменьшение одышки и улучшение качества жизни.

Эффективность антихолинергических ЛС при ХОБЛ выше, чем при бронхиальной астме. Отмечено также, что при обострениях ХОБЛ ингаляционные М-холинолитики равны или превосходят по эффективности  $\beta_2$ -адреномиметики, которые вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов независимо от природы бронхоконстрикторных стимулов.

К преимуществам ингаляционных М-холинолитиков относится также то, что не развивается тахифилаксия при длительном применении и не снижается чувствительность у больных пожилого возраста. У больных с бронхиальной астмой и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией М-холинолитики могут быть альтернативой адреномиметикам.

Применение М-холинолитиков обосновано также при ринитах, в патогенезе которых значительную роль играет повышение парасимпатического тонуса.

Блокируя мускариновые рецепторы желез слизистой оболочки носа, ЛС прерывают парасимпатическую стимуляцию и уменьшают ринорею, в частности, при аллергическом, вазомоторном рините и на ранней стадии ОИР.

Ингаляционные М-холинолитики применяются и для диагностики бронхиальной астмы (выполнения фармакологических проб).

---

### Противопоказания

---

Противопоказаний, кроме гиперчувствительности к компонентам ЛС, нет.

---

### Побочные эффекты

---

Нежелательные эффекты встречаются у 3% больных. Они включают сухость и горечь во рту, боль в горле или в груди, кашель, очень редко — парадоксальный бронхоспазм, аллергические реакции, тахикардию (при введении больших доз).

---

### Взаимодействия

---

При одновременном применении М-холинолитики потенцируют бронхолитический эффект  $\beta_2$ -адреномиметиков и ксантинов.

---

### Литература

---

1. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Тiotропиум бромид: новые возможности в лечении хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ*. № 15, 2001; 9: 658—661.
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М., 1999; 512 с.
3. *Pharmacological Sciences 1996 receptor and ion channel nomenclature supplement*, ed. 7. New York: Elsevier Science, 1996; p. 5.
4. Middleton. *Allergy: Principles and Practice*. 5<sup>th</sup> ed. Mosby—Year Book., 1998; 668—670.
5. Disse, B., Reicl, R., Speck, G. et al. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci*. 1993; 52: 537—544.

# Глава 4. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

## Указатель описаний ЛС

|             |     |
|-------------|-----|
| Зафирлукаст | 667 |
| Монтелукаст | 718 |

Цистеиниловые лейкотриены (лейкотриены С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>) — биологически активные вещества, относящиеся к числу наиболее важных медиаторов аллергического воспаления.

ЛТ, являясь медиаторами аллергии и воспаления, оказывают различные негативные эффекты на дыхательную систему и приводят к нарушению бронхиальной проходимости. ЛТ — жирные кислоты, образующиеся из арахидоновой кислоты под действием 5-ЛО и имеющие в 5-м положении гидроксигруппу, а в 6-м положении — несколько боковых серосодержащих цепей. Боковыми цепями могут быть глутатион (ЛТС<sub>4</sub>), цистеинилглицин (ЛТД<sub>4</sub>) или цистеин (ЛТЕ<sub>4</sub>).

В настоящее время идентифицированы следующие ЛТ: ЛТА<sub>4</sub>, ЛТВ<sub>4</sub>, ЛТС<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub> и ЛТЕ<sub>4</sub>. Сначала образуется ЛТА<sub>4</sub>, из него — ЛТВ<sub>4</sub> и ЛТС<sub>4</sub>.

ЛТС<sub>4</sub> быстро выделяется во внеклеточную среду, где под действием глутамилтрансфераз превращается в ЛТД<sub>4</sub>, из которого под влиянием аминопептидаз или карбоксипептидаз в плазме крови, лейкоцитах и тканях в конечном итоге образуется ЛТЕ<sub>4</sub>. Превращение ЛТС<sub>4</sub> в ЛТД<sub>4</sub> происходит в течение 3—5 мин, поэтому в первые 15 мин синтеза ЛТД<sub>4</sub> является основным ЛТ, в то время как образование ЛТЕ<sub>4</sub> — процесс более медленный. ЛТЕ<sub>4</sub> — конечный метаболит, он в значительных количествах выводится с мочой и желчью.

ЛТ индуцируют стойкий бронхоспазм, гиперсекрецию слизи, увеличивают проницаемость мелких сосудов, вызывают инфильтрацию стенок бронхов клетками воспаления, пролиферацию волокон гладкой мускулатуры бронхов и т.д. ЛТ действуют на бронхи через ЦЛТ<sub>1</sub>-рецепторы.

## Механизм действия

Механизм действия антагонистов ЛТ определяется точкой их приложения:

- антагонисты ЛТ-рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст) блокируют ЦЛТ<sub>1</sub>-рецепторы;
- zileuton ингибирует 5ЛО.

В настоящее время создано несколько ЛС — блокаторов ЛТ-рецепторов: монтелукаст (сингуляр), зафирлукаст (аколат), пранлукаст (онон), побилукаст, верлукаст, циналукаст, иралукаст, томелукаст и др. Из них лишь зафирлукаст и монтелукаст зарегистрированы в России. Ингибитор синтеза ЛТ зилеутон также не зарегистрирован в нашей стране.

ЛС данной группы являются конкурентными селективными антагонистами ЦЛТ<sub>1</sub>-рецепторов, по отношению к которым они обладают высоким сродством, ингибируя эффекты цистеиниловых ЛТ С<sub>4</sub>, Д<sub>4</sub> и Е<sub>4</sub>. Монтелукаст, зафирлукаст и др. не действуют на ЛТ-рецепторы II типа (ЦЛТ<sub>2</sub>), рецепторы к простагландинам и тромбоксанам, холинергические и гистаминовые рецепторы.

Вызываемые ЛТ спазм гладкой мускулатуры бронхов, повышенная проницаемость сосудов, гиперсекреция слизи, замедление мукоцилиарного транспорта, хемотаксис эозинофилов и эозинофильная инфильтрация, гиперреактивность бронхов, гиперплазия их гладкомышечных клеток устраняются или предотвращаются блокаторами ЦЛТ<sub>1</sub>. Они оказывают противовоспалительное действие, подавляя клеточные и неклеточные компоненты воспаления

в бронхах, вызываемого антигенной провокацией. Эти ЛС ослабляют как ранний (аллергическую реакцию немедленного типа), так и поздний (через 4—8 ч после воздействия аллергена) астматический ответ. Они позволяют предупреждать приступы БА, вызванные антигенами, аспирином, физической нагрузкой и холодным воздухом (табл. 4.1).

Терапевтический эффект монтелукаста достигается после первой дозы и поддерживается на протяжении 24 ч. Терапевтический эффект зафирлукаста развивается в течение первых дней приема ЛС 2 раза в сутки.

## Фармакокинетика

Все антогонисты ЛТ-рецепторов являются ЛС для приема внутрь. Монтелукаст, зафирлукаст и зилеутон всасываются быстро и достаточно полно (табл. 4.2). Монтелукаст и зафирлукаст почти полностью связываются с белками плазмы, зилеутон — на 93%. Антогонисты ЛТ-рецепторов метаболизируются в печени, имеют средний период полужизни. Экскреция антогонистов ЛТ-рецепторов происходит преимущественно с желчью.

**Таблица 4.1. Влияние ингибиторов ЛТ на различные виды бронхоспазма**

|   | Зафирлукаст | Монтелукаст | Зилеутон* |
|---|-------------|-------------|-----------|
| LTD <sub>4</sub> — индуцированный бронхоспазм       | +           | +           |           |
| Бронхоспастический ответ на провокацию аллергенами: |             |             |           |
| ранний  | +           | +           |           |
| поздний   | +           | +           |           |
| Астма физической нагрузки                           | +           | +           |           |
| Бронхиальная гиперреактивность                      | +           | +           | +         |
| Холодовая астма                                     | +           |             | +         |
| Аспириновая астма                                   | +           | +           | +         |
| Хроническая БА                                      | +           | +           |           |

**Таблица 4.2. Фармакокинетические свойства блокаторов ЛТ-рецепторов**

| Параметры/<br>препараты | F, % | T <sub>max</sub> | СБ, % | С <sub>тер</sub> ,<br>мкг/мл | Продолжи-<br>тельность<br>действия, ч | T <sub>1/2</sub> , ч | Экскр.<br>моч., % | Экскр.<br>желч., % |
|-------------------------|------|------------------|-------|------------------------------|---------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| Зафирлукаст             | 75%  | 3 ч              | 99%   | 0,25—4                       | 12                                    | 10                   | 10                | 89                 |
| Монтелукаст             |      |                  | 99%   | 0,12—1,27                    | 24                                    | 3—6                  | 0,5               | 86                 |
| Обычные табл.           | 64%  | 3 ч              |       |                              |                                       |                      |                   |                    |
| Жевательные табл.       | 73%  | 2 ч              |       |                              |                                       |                      |                   |                    |

F — биодоступность; T<sub>max</sub> — время достижения максимальной концентрации в плазме крови; СБ — связь с белками плазмы; С<sub>тер</sub> — терапевтическая концентрация; T<sub>1/2</sub> — период полувыведения из плазмы крови

## Место в клинической практике

В настоящее время продемонстрирована клиническая эффективность применения монтелукаста, зафирлукаста, пранлукаста и других антилейкотриеновых ЛС для лечения различных форм БА, в том числе у детей: атопической, аспириновой, астмы физического усилия. Блокаторы ЛТ-рецепторов с успехом применялись в качестве основного патогенетического ЛС при легком и среднетяжелом течении заболевания и в сочетании с ГКС при тяжелом течении БА.

В результате проведенных исследований были сформулированы показания к назначению зафирлукаста у взрослых больных БА: в качестве ЛС первого ряда в плановом лечении легкой персистирующей БА, в комбинированной терапии БА средней степени тяжести в сочетании с β<sub>2</sub>-адреномиметиками или ксантиновыми производными, для длительной терапии БА и профилактики астмы физического усилия, как альтернатива ингаляционным ЛС у больных с плохой техникой проведения ингаляций, которым предпочтительнее прием эффективного ЛС внутрь. Зафирлукаст в качестве ЛС для лечения БА одобрен FDA (Департамент по лекарственным средствам и пищевым продуктам США), включен в перечень противоастматических ЛС в ряде других

стран. Зафирлукаст разрешен у детей с 7 лет, монтелукаст разрешен у детей с 6 лет. В отличие от зафирлукаста, монтелукаст назначается лишь 1 раз в сутки.

Использование блокаторов ЛТ-рецепторов позволяет у ряда больных улучшить контроль за течением БА и уменьшить частоту приступов БА. В тоже время противовоспалительное действие ЛС этой группы значительно уступает по выраженности ГКС. Применение антагонистов ЛТ-рецепторов является альтернативой увеличения доз ингаляционных ГКС при недостаточном контроле за БА. Эти ЛС могут применяться совместно со средними и высокими дозами ингаляционных ГКС. Другой сферой применения антагонистов ЛТ-рецепторов является аспириновый вариант БА.

## Противопоказания и предостережения

Общими противопоказаниями к использованию антагонистов ЛТ-рецепторов являются гиперчувствительность к этим ЛС и детский возраст (для монтелукаста — до 6 лет, для зафирлукаста — до 7 лет).

## Побочные эффекты

Препараты из группы блокаторов ЛТ-рецепторов обычно хорошо пере-

носятся. Наименее токсичным из них является монтелукаст. При назначении его больным БА даже в дозах 200 мг в сутки в течение 22 недель и 900 мг в сутки в течение 1 недели, что в 20—90 раз больше обычных доз, клинически значимых нежелательных явлений не наблюдалось. Тем не менее описаны следующие побочные эффекты:

- головная боль (> 1% случаев);
- боли в животе (> 1% случаев применения монтелукаста) и желудочно-кишечные расстройства (при использовании зафирлукаста и др.);
- аллергические реакции (редко): крапивница, ангионевротический отек, сыпь;
- во время терапии зафирлукастом в редких случаях возможно повышение уровня трансаминаз сыворотки крови. В случае возникновения клинических признаков, указывающих на дисфункцию печени (вялость, утомляемость, апатия, тошнота, рвота, боли в правом подреберье, увеличение печени, желтуха и зуд), препарат следует отменить. Данные явления проходят после отмены ЛС;

- зафирлукаст в редких случаях может оказывать гепатотоксическое действие — от повышения активности сывороточных трансаминаз до лекарственного гепатита (вялость, утомляемость, апатия, тошнота, рвота, боли в правом подреберье, увеличение печени, желтуха и зуд), которые проходят после отмены ЛС;
- зафирлукаст может вызывать фарингит и гриппоподобные симптомы, а у пожилых пациентов повышать восприимчивость к респираторным инфекциям, однако причинно-следственная связь с приемом препарата не установлена.

С осторожностью ЛС этой группы назначаются у больных с печеночной недостаточностью, циррозом печени.

Применение этих ЛС у беременных нежелательно (степень тератогенности — категория С), так как безопасность их у беременных женщин не установлена.

### Взаимодействия

Взаимодействие блокаторов ЛТ-рецепторов описано в **таблице 4.3**.

**Таблица 4.3. Взаимодействие блокаторов ЛТ-рецепторов с другими ЛС**

| Блокаторы ЛТ-рецепторов    | Другие ЛС  | Результат взаимодействия   |
|----------------------------|--|--|
| Зафирлукаст                | Теофиллин  | Снижение концентрации зафирлукаста в плазме крови на 30%<br>Повышение концентрации теофиллина в плазме крови вдвое |
| Зафирлукаст                | Эритромицин  | Снижение концентрации зафирлукаста в плазме крови на 40%   |
| Зафирлукаст                | Ацетилсалициловая кислота                          | Повышение концентрации зафирлукаста в плазме крови на 45%  |
| Зафирлукаст                | Варфарин   | Увеличение протромбинового времени на 35%  |
| Зафирлукаст                | Терфенадин   | Уменьшение AUC зафирлукаста на 54%   |
| Зафирлукаст<br>Монтелукаст | ГКС<br>β <sub>2</sub> -адреномиметики<br>Лоратадин | Повышение эффективности  |
| Монтелукаст                | Фенобарбитал                                       | Уменьшение AUC монтелукаста на 40%   |

## Литература

1. Колганова Н.А., Осипова Г.Л., Горячкина Л.А. и др. Аколлат — антагонист лейкотриенов, новый препарат для базисной терапии бронхиальной астмы. Пульмонология. № 3, 1998; 24—28.
2. Лукьянов С.В., Духанян А.С., Белоусов Ю.Б., Середа Е.В., Лукина О.Ф. Функциональное состояние лейкотриеновых рецепторов эозинофилов у детей с бронхиальной астмой на фоне лечения монтелукастом. Клиническая фармакология и терапия. № 5, 2000; 17—20.
3. Adkins J.C., Brogden R.N. Zafirlukast. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of asthma. *Drugs*. № 1, 1998; 55: 121—144.
4. Aharony D. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Crit Care Med*. № 6, 1998; 157 (Pt 2): 214—218; discussion 218—219, 247—248.
5. Chanez P., Bougeard Y.H., Vachier I., Godard P. Leukotriene antagonists. A new approach in asthma. *Presse Med*. № 5, 1997; 26: 234—239.
6. Devillier P., Millart H., Advenier C. The anti-leukotrienes: their use in asthma. *Rev. Med. Brux*. № 4, 1997; 18: 279—285.
7. Drazen J.M. Clinical pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med*. № 6, Jun. 1998; 157 (Pt 2): 233—237; discussion 247—248.
8. Drazen J.M. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors in the management of asthma. *Pharmacotherapy*. № 1, Jan. 1997; 17 (Pt 2): 22—30.
9. Hay D.W. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest*. № 2, Feb. 1997; 111: 35—45.
10. Henriksen A.H., Bjermer L. Leukotrienes and asthma. Clinical and experimental experiences with leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors. *Tidsskr. Nor. Laegeforen*. № 5, Feb. 1997; 117: 647—651.
11. NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication № 02-3659. Feb. 2002; 1—177.
12. Sorkness C.A. The use of 5-lipoxygenase inhibitors and leukotriene receptor antagonist in the treatment of chronic asthma. *Pharmacotherapy*. № 1, Jan. 1997; 17 (Pt 2): 50—54.
13. Tan R.A. The role of antileukotriens in asthma management. *Curr. Opin. Pulm. Med*. № 1, Jan. 1998; 4: 25—30.
14. Tan R.A., Spetor S.L. Antileukotriene agents. *Curr. Opin. Pulm. Med*. № 3, May 1997; 3: 215—220.
15. Wenzel S.E. New approaches to anti-inflammatory therapy for asthma. *Am J Med*. № 3, Mar. 1998; 104: 287—300.

## Глава 5. Стабилизаторы мембран тучных клеток

### Указатель описаний ЛС

|                        |     |
|------------------------|-----|
| Кетотифен              | 678 |
| Кромоглициевая кислота | 689 |
| Недокромил             | 720 |

Стабилизаторы мембран тучных клеток широко используются для лечения больных с легким или среднетяжелым течением БА, а также с аллергическим ринитом.

К группе стабилизаторов мембран тучных клеток относятся кетотифен и производные кромона — кромоглициевая кислота и недокромил.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия стабилизаторов мембран тучных клеток обусловлен торможением высвобождения из клеток-мишеней, особенно из тучных клеток, медиаторов аллергии — гистамина и других биологически активных веществ. Высвобождение этих веществ из гранул тучных клеток происходит при взаимодействии на поверхности клетки антигена с антителом. Предполагают, что кетотифен и кромоны опосредованно тормозят поступление в клетку необходимых для дегрануляции ионов  $Ca^{2+}$ , блокируя проводимость мембранных каналов для ионов  $Cl^-$ , а также ингибируют фосфодиэстеразу и процесс окислительного фосфорилирования.

Торможение функции клеток-мишеней аллергии делает возможным применение данных ЛС для предупреждения приступов БА, индуцируемых аллергенами, физической нагрузкой и холодным воздухом. При их регулярном применении наблюдается снижение частоты и тяжести обострений БА, уменьшение потребности в бронхоспазмолитических ЛС, предупреждение появления симптомов заболевания, вызванных физической нагрузкой.

Кетотифен обладает антианафилактическим и антигистаминным действием, ингибирует высвобождение медиаторов воспаления (гистамина, лейкотриенов) тучными клетками и базофилами, является антагонистом кальция, устраняет тахифилаксию  $\beta$ -адренорецепторов. Он уменьшает гиперреактивность дыхательных путей, связанную с фак-

тором активации тромбоцитов или воздействием аллергенов; подавляет накопление в дыхательных путях эозинофилов. ЛС также блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы.

Кромогликат натрия предотвращает развитие ранней и поздней фазы аллерген-индуцируемой бронхообструкции, уменьшает бронхиальную гиперреактивность, предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, холодным воздухом и ингаляцией аллергена. Вместе с тем он не обладает бронхорасширяющим и антигистаминным свойствами. Основным механизмом его действия является ингибирование высвобождения медиаторов аллергии из клеток-мишеней, предупреждение ранней и поздней стадий аллергической реакции в ответ на иммунологические и другие стимулы в легких. Известно, что кромогликат натрия действует на рецепторный аппарат бронхов, повышает чувствительность и концентрацию  $\beta$ -адренорецепторов. ЛС блокирует рефлекторную бронхоконстрикцию ингибированием активности С-волокон чувствительных окончаний блуждающего нерва в бронхах, что приводит к высвобождению субстанции Р и других нейрокининов. Последние являются медиаторами нейрогенного воспаления и вызывают бронхоконстрикцию. Профилактическое использование кромогликата натрия угнетает рефлекторный бронхоспазм, вызванный стимуляцией чувствительных нервных С-волокон.

Недокромил натрия сходен по химической структуре и по механизму действия с кромогликатом натрия, однако, как показали экспериментальные и клинические исследования, недокромил натрия в 4—10 раз эффективнее кромогликата натрия в отношении предупреждения развития бронхиальной обструкции и аллергических реакций. Недокромил на-

трия способен подавлять активацию и высвобождение медиаторов аллергии из большего числа иммунокомпетентных клеток (эозинофилов, тучных клеток, базофилов, макрофагов, тромбоцитов), что связано с влиянием ЛС на хлорные каналы клеточных мембран. Он тормозит IgE-зависимую секрецию гистамина и простагландина  $D_2$  из тучных клеток легкого человека, предотвращает миграцию эозинофилов из сосудистого русла и ингибирует их активность. ЛС восстанавливает функциональную активность реснитчатых клеток, блокирует высвобождение эозинофильного катионного белка эозинофилами.

---

### Фармакокинетика

---

Кетотифен практически полностью всасывается при приеме внутрь. Биодоступность составляет 50%. Время достижения максимальной концентрации составляет 2—4 ч. С белками плазмы связывается на 75%. Выводится из организма в основном с мочой. Причем выведение ЛС протекает в 2 фазы: короткая фаза имеет период полувыведения 3—5 ч, более длинная фаза — 21 ч. В течение 48 ч с мочой выводится основная часть принятой разовой дозы: 1% — в неизменной форме и 60—70% в виде неактивного метаболита. Метаболизм кетотифена у детей аналогичен взрослым, однако клиренс более высокий, поэтому детям старше трех лет назначается суточная доза взрослых пациентов.

Молекула кромогликата натрия высокополярна, обладает липофобными и кислотными свойствами. Плохо всасывается в ЖКТ. Медленная абсорбция ЛС обеспечивает его относительно длительное присутствие на слизистой оболочке бронхов. После ингаляции дозированного аэрозоля примерно 10% ЛС абсорбирует-

ся из дыхательных путей в системный кровоток. Остальная часть выводится с выдыхаемым воздухом или оседает на стенках ротоглотки, затем проглатывается и выводится из организма через пищеварительный тракт, из которого в системный кровоток всасывается вновь 1% ЛС. Около 65% ЛС связывается с белками плазмы и не метаболизируется. При непосредственном введении кромогликата натрия (1 мг) в бронх 2-го порядка начальный период полуэлиминации составляет 2 мин, конечный — около 65 мин и время достижения максимальной концентрации (около 9 нг/мл) в крови — 15 мин. Кромогликат натрия не проникает в клетки, не метаболизируется и экскретируется в неизменном виде с мочой и желчью. После ингаляции около 10% недокромила натрия попадает в мелкие бронхи и легочную ткань, где действует на клетки-мишени аллергии. 5% введенной дозы попадает в системный кровоток, 2—3% абсорбируется из ЖКТ. Связь с белками плазмы — до 89%. Не метаболизируется, выводится из организма в неизменном виде с мочой (около 70%) и калом (около 30%).

## Место в терапии

### Показания:

- БА, включая астму физического усилия (в качестве средств базисной терапии);
- поллиноз, аллергический ринит.

Кромогликат натрия в 70—80-е годы широко использовался в лечении аллергического ринита в виде порошка, аэрозолей, эндоназального электрофореза. Однако топические глюкокортикоиды и антигистаминные ЛС II—III поколений значительно превосходят кромоны и в эффективности, и в удобстве примене-

ния для пациентов. Кромогликат натрия необходимо вводить 4—6 раз в течение дня, и это существенно снижает приверженность пациентов к лечению. Недокромил натрия лишь не намного эффективнее и чуть быстрее начинает действовать. С другой стороны, кромогликат и недокромил натрия безопасны и практически полностью лишены побочных эффектов. Кромоны не всасываются с поверхности слизистой оболочки носа, оказывая исключительно местный эффект. Та часть ЛС, которая попадает в желудок, также практически не всасывается (биодоступность не более 1%) и полностью выводится через пищеварительный тракт. Кромоны оказывают действие лишь на определенные симптомы АР (чихание, жжение, ринорея), но значительно менее эффективны в отношении заложенности носа.

## Противопоказания и предостережения

### Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- беременность;
- кормление грудью.

Стабилизаторы мембран тучных клеток следует применять длительно, в начале лечения не следует сразу отменять противоастматические и профилактические ЛС, применяемые больным ранее. Пациент должен быть проинструктирован относительно регулярного приема стабилизаторов мембран тучных клеток в отличие от приема ЛС, эпизодически используемых для купирования явлений бронхиальной обструкции. Отменять стабилизаторы мембран тучных клеток нужно постепенно в течение 2—4 недель, причем в этот период возможен рецидив заболевания.

Во время лечения кетотифеном у детей старшего возраста и взрослых необходимо избегать занятий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При назначении сиропа кетотифена больным сахарным диабетом следует учитывать, что 5 мл сиропа содержат 3 мг углеводов. Сироп содержит также 2,35 объемных процента этанола. Необходимо контролировать количество тромбоцитов, особенно при одновременном приеме с пероральными антидиабетическими ЛС.

### Побочные эффекты

Кетотифен может вызывать слабость, сонливость, легкое головокружение, сухость во рту, увеличение массы тела, тромбоцитопению, редко — аллергические реакции.

Среди побочных эффектов кромогликата натрия описаны раздражение полости рта и верхних дыхательных путей, кашель, рефлекторный бронхоспазм вследствие механического воздействия ЛС, крапивница (редко), эозинофильная пневмония (редко).

При использовании недокромила натрия может наблюдаться кашель и рефлекторный бронхоспазм, в редких случаях — головная боль, тошнота, рвота, боли в животе.

### Взаимодействия

Кетотифен может усиливать эффекты седативных, снотворных, антигистаминных ЛС и этанола. При сочетании с противодиабетическими ЛС повышается риск тромбоцитопении.

Кромогликат натрия не совместим с бромгексином и амброксолом (в виде ингаляций).

Отмечено усиление эффекта недокромила натрия при совместном применении с пероральными или ингаляционными  $\beta$ -2-агонистами, глюкокортикоидами, препаратами теофиллина, а также ипратропиумом бромидом.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. *Клиническая фармакология органов дыхания*. М.: Универсум Паблишенг, 1996; 176 с.
2. *Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Научно-практическая программа*. М., 1997; 76 с.
3. Геппе Н.А. *Недокромил натрия (тайлед) в лечение легкой и среднетяжелой бронхиальной астмы у детей*. Материалы VIII Съезда педиатров России. М., 1998; 21—23.
4. Гуцин И.С. *Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль*. М., Фармус-Принт, 1998; 252 с.
5. Зайцева О.В., Зайцева С.В., Самсыгина Г.А. *Современные подходы к терапии бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести в практике педиатра*. Пульмонология. № 4, 2000; 58—63.
6. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств*. Издание 9-е, 2002.
7. Федосеев Г.Б. *Механизм воспаления бронхов и противовоспалительная терапия*. С.-Пб.: Нормедиздат, 1998; 688 с.
8. Волгарев М.Н., Тутельян В.А., Батурич А.К. *Питание и здоровье населения России. Материалы научно-практической конф.* 1998; 147—150.
9. Горелова Ж.Ю. *Биологически активные добавки к пище: характеристика и перспективы использования. Вопросы современной педиатрии*. № 5, 2002; 86—90.

10. Карагодина З.В., Кулакова С.Н., Левачев М.М. Перекисное окисление липидов и синтез эйкозаноидов при различных соотношениях  $n-6/n-3$  полиненасыщенных жирных кислот в рационе. VI симпозиум по биохимии липидов. Сб. резюме. М., 1995; 45—54.
11. Конь И.Я. Некоторые актуальные проблемы современной детской диетологии. Вопросы детской диетологии. № 1, 2003; 8—15.
12. Ксензова Л.Д. Биосинтез эйкозаноидов гранулоцитами периферической крови у детей с атопическими заболеваниями Автор. дисс. к.м.н. М., 1997; 21 с.
13. Левачев М.М., Трушина Э.Н., Кулакова С.Н. Роль соотношения алиментарных  $n-6/n-3$  полиненасыщенных жирных кислот в регуляции состояния иммунокомпетентной системы и неспецифической резистентности организма. VI симпозиум по биохимии липидов. Сб. резюме. М., 1995; с. 56.
14. Спиричев В.Б. Полноценное питание — залог здоровья матери и ребенка. М., 1999; 22 с.
15. Спиричев В.Б. Тринадцать витаминов в жизни женщины. М., 1999; 7—13.
16. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Волгарев М.Н. О механизмах действия полиненасыщенных жирных кислот на иммунную систему. Вопросы питания. № 3, 2003; 35—40.
17. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. 2002.
18. Шилина Н.М., Котеров А.Н., Конь И.Я. Пищевые антиоксиданты в питании здоровых и больных детей. I Всероссийский конгресс "Питание детей: XXI век". М., 2000; с. 137.
19. Юсупова Г.И., Федичкина Т.В., Иноземцева Н.А. и др. Источники липидов в энтеральном и парентеральном питании. Вопросы питания. № 3, 2003; 32—35.
20. Altounyan R.E. Review of clinical activity and mode of action of sodium cromoglicate. Clin. Allergy. 1980; Suppl 10: 481—489.
21. Armenio L. et al. Double-blind, placebo-controlled study of nedocromil sodium in asthma. Arch. Dis. Child. 1993; 68: 193—197.
22. Auty R.M., Holgate S.T. Nedocromil sodium a review of its antiinflammatory properties and clinical activity in the treatment of asthma/in Kay A.B. (ed). Allergy and Asthma: New Trends and Approaches to Therapy. Oxford, Blackwell Scientific. 1989; 11.
23. Barnes P.J. et al. Modulation of neurogenic inflammation novel approaches to inflammatory disease. Trends Pharmacol. Sci. 1990; 11: 185—189.
24. Callaghan C., Milner A.D. et al. Nebulized sodium cromoglicate in infancy: airway protection after deterioration. Arch. Dis. Child. 1990; 65: 404—406.
25. Kay A.B., Walsh G.M. et al. Disodium cromoglicate inhibits activation of human inflammatory cell in vitro. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80: 1—8.
26. Konig P. The effects of cromolin sodium and nedocromil sodium in early asthma prevention. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 575—581.
27. Krawiec M.E., Wenzel S.E. Inhaled nonsteroidal anti-inflammatory medications in treatment of asthma. Respir. Care Clin N Am. 1999; 5: 555—574.
28. Janssen L.J., Wattie J., Betti P.A. Effects of cromolin and nedocromil on ion currents in canine tracheal smooth muscle. Eur Respir J. 1998; 12: 50—56.
29. Zegarra-Moran O., Lantero S., Sacco O. et al. Insensitivity of volume-sensitive chloride currents to chromones in human airway epithelial cells. Br. J. Pharmacol. 1998; 125: 1382—1386.
30. Van Asperen P.P., McKay K.O. et al. A multicentre randomised placebo-controlled double blind study on the efficacy of ketotifen in infants with chronic cough

- and wheeze. J. Paediatr. Child. Health.* 1992; 28: 442—446.
31. Verleden G.M., Belvisi M.G., Stretton C.D., Barnes P.J. Nedocromil sodium modulates non-adrenergic non-cholinergic neural bronchoconstriction in guinea-pig airways *in vitro*. *Ibid.* 1991; 143: 114—118.
32. Ziegler E., Filer L. *Essential dietary lipids. Present knowledge in nutrition ed.* ILSI Press. Wash. DC. 1996; 58—67.
33. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S. et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatrica.* № 90, 2001; 460—464.

## Глава 6. Глюкокортикоиды

### Указатель описаний ЛС

|                      |     |
|----------------------|-----|
| Беклометазон         | 632 |
| <i>Беклоджет 250</i> | 631 |
| Бетаметазон          | 639 |
| Будесонид            |     |
| <i>Бенакорт</i>      | 636 |
| <i>Бенарин</i>       | 636 |
| <i>Пульмикорт</i>    | 739 |
| Гидрокортизон        |     |
| Дексаметазон         | 657 |
| <i>Дексамед</i>      | 657 |
| Метилпреднизолон     | 706 |
| Мометазон            | 716 |
| <i>Назонекс</i>      | 719 |
| Преднизолон          | 736 |
| <i>Медопред</i>      | 702 |
| Триамцинолон         |     |
| Флунизолид           | 780 |
| Флутиказон           | 781 |

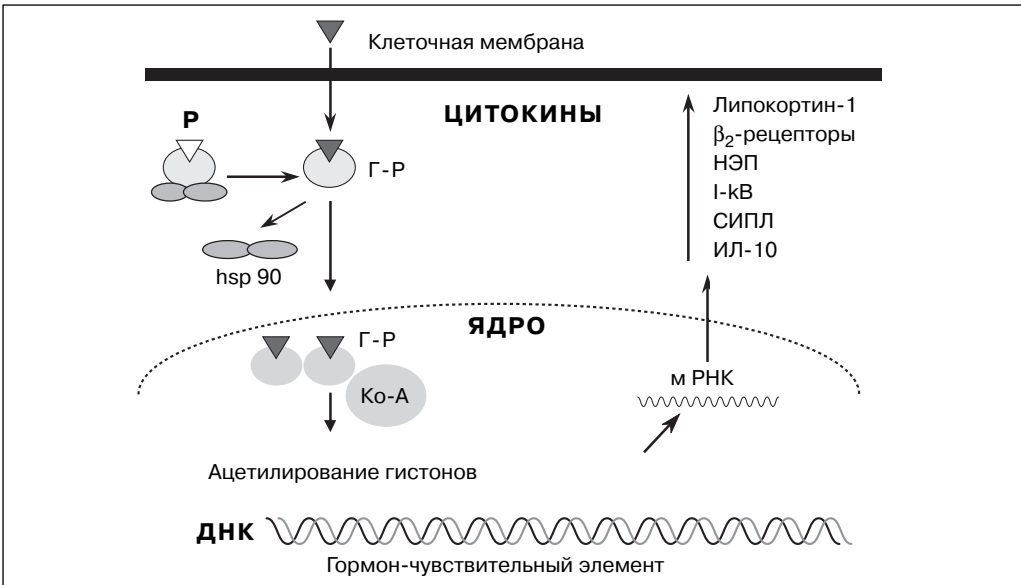
Глюкокортикоиды (системные, ингаляционные, назальные) широко используются при лечении заболеваний органов дыхания. Они относятся к числу лекарственных средств, обладающих выраженной противовоспалительной активностью.

### Механизм действия

Механизм противовоспалительной активности глюкокортикоидов остается предметом научных исследований. В 70-е годы прошлого века сформировалось представление о классической двухэтапной модели их действия. Согласно этой концепции, стероиды путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и взаимодействуют с цитозольными ( $\alpha$ -) рецепторами, которые в неактивном состоянии образуют комплексы с молекулами белков теплового шока (hps 90, hps 70, hps 23 и др.). Последние необходимы для поддержания оптимальной конформации рецепторного домена, связывающего гормон. Они также обеспечивают нахождение свободного рецептора в цитоплазме клетки.

Образовавшийся комплекс "гормон-рецептор" перемещается в виде димера в ядро, где связывается с ко-активирующими молекулами (белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент (СВР), ко-активатор стероидного рецептора (SRC-1) и др.) и чувствительным элементом генов (геномный эффект), см. рисунок 6.1. СВР обладает активностью ацетилтрансферазы, которая активирует ацетилирование гистонов, приводящее к уменьшению плотности хроматина и увеличению доступа к ДНК фермента РНК-полимеразы. Последняя катализирует синтез матричных РНК. Таким образом, в клетках активируются процессы транскрипции (трансактивации) генов и образование белков, обладающих противовоспалительным эффектом:

- липокортина-1, тормозящего фосфолипазу  $A_2$  и продукцию арахидоновой кислоты в некоторых клетках. Однако топические глюкокортикоиды не увеличивают синтез этого протеина в легких и не оказывают существенного влияния на секрецию липидных медиаторов;



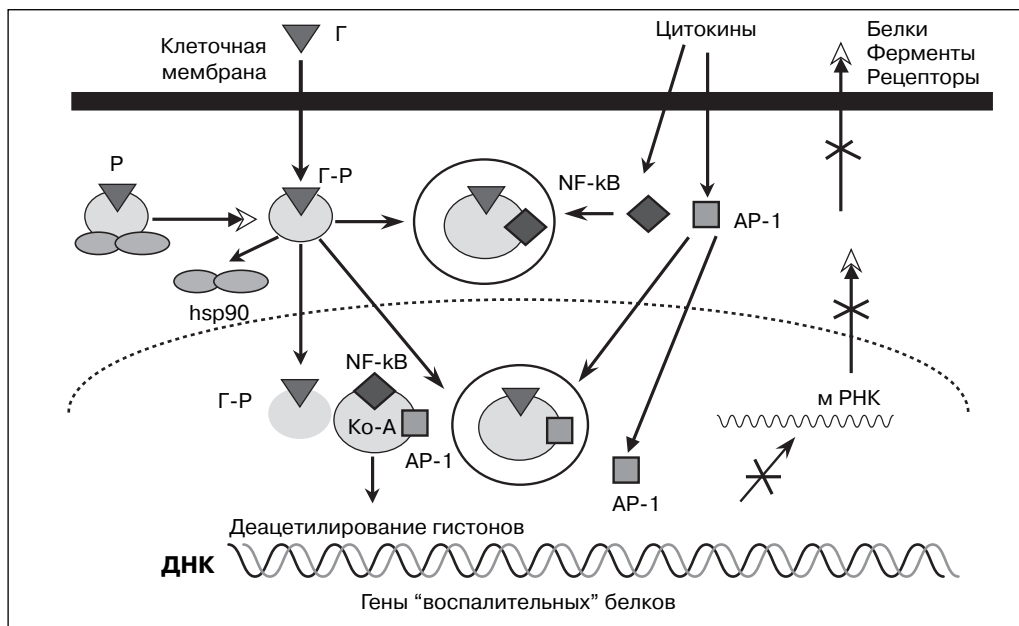
**Рисунок 6.1. Геномный эффект стероидов**

- секреторного ингибитора протеаз лейкоцитов эпителиальными клетками легких;
- ингибитора ядерного фактора карра В (NF-κB), который, как известно, активирует экспрессию "воспалительных" генов в клетках и играет ключевую роль в развитии воспаления дыхательных путей;
- интерлейкина (ИЛ) 10, который уменьшает транскрипцию провоспалительных цитокинов и хемокинов;
- антагониста рецепторов ИЛ-1;
- нейтральной эндопептидазы, разрушающей брадикинин и тахикинины;
- β<sub>2</sub>-адренорецепторов клеток легких; стероиды увеличивают их количество и чувствительность к агонистам.

В последние годы установлено, что гормон-рецепторные комплексы (в виде мономера) непосредственно и через молекулы СВР взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий протеин 1 (AP-1), NF-κB и др.), которые активируются под влиянием медиаторов

воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект). Итогом этого является торможение транскрипции "воспалительных" генов (транспрессия) см. рис. 6.2. Последнее в свою очередь уменьшает образование в клетках следующих белков и пептидов:

- провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 17, 18, фактора некроза опухоли α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, RANTES, зотаксина, воспалительного белка макрофагов, хемотаксического белка моноцитов и др.);
- индуцибельной синтетазы оксида азота (NO); известно, что NO стимулирует пролиферацию Т-хелперов 2-го типа и повышает проницаемость сосудистой стенки;
- индуцибельной циклооксигеназы (ЦО-2), которая участвует в образовании простагландинов;
- индуцибельной фосфолипазы А<sub>2</sub>, катализирующей синтез арахидоновой кислоты;



**Рисунок 6.2. Внегеномный эффект стероидов**

- эндотелина-1, обладающего бронхоконстрикторным и провоспалительным эффектом, а также участвующим в развитии субэпителиального фиброза;
- молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) лейкоцитов;
- рецепторов субстанции P (NK<sub>1</sub>-рецепторов), брадикинина (B<sub>2</sub>-рецепторов).

Одним из молекулярных механизмов торможения стероидами экспрессии "воспалительных" генов является активация фермента деацетилазы. Это вызывает деацетилирование гистонов хромосом, приводящее к уплотнению структуры хроматина и ограничению доступа к ДНК факторов транскрипции.

Помимо непосредственного влияния на транскрипцию генов в клетке, глюкокортикоиды, по-видимому, могут снижать стабильность матричной РНК (посттранскрипционный уровень) и оказывать действие на продукцию воспалительных белков в рибосомах (т.е. процессы транс-

ляции). В эксперименте показано, что это является одним из механизмов снижения синтеза циклооксигеназы, индуцибельной синтетазы NO, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

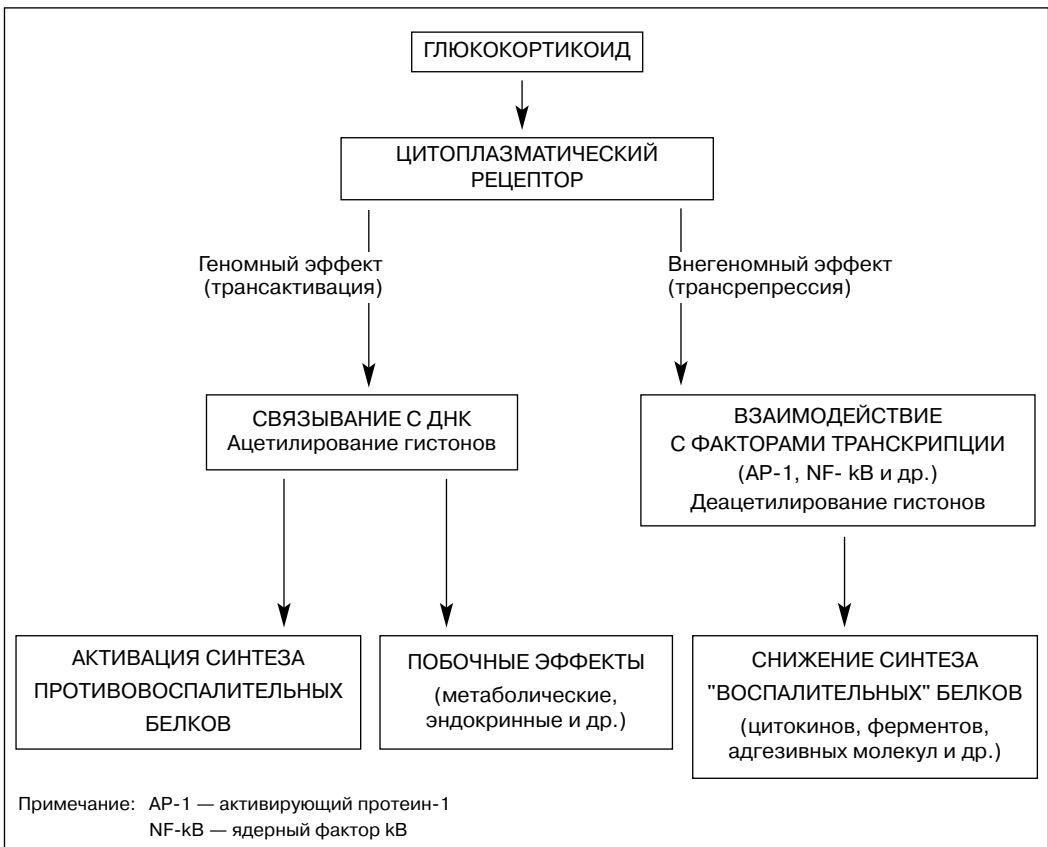
Фосфорилирование глюкокортикоидных рецепторов, являющихся фосфопротеинами, может определять их специфичность, взаимодействие с ко-активирующими молекулами, субклеточную локализацию, стабильность и функциональную активность. Оно касается главным образом аминокислоты серина, расположенной в различных участках полипептидной цепочки. Так, фосфорилирование в 203-м положении происходит при нахождении рецепторов в цитоплазме в свободном состоянии. Взаимодействие с молекулой глюкокортикоида сопровождается активацией фосфорилирования серина в положении 211-м и приводит к повышению транскрипции

генов в ядре. Напротив, фосфорилирование в 226-м положении приводит к торможению их экспрессии. Эти процессы происходят под влиянием фермента митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК). Таким образом, в зависимости от преимущественной локализации, фосфорилирование может приводить либо к активации, либо к торможению функции глюкокортикоидных рецепторов.

Сведения о геномном и внегеномном эффектах глюкокортикоидов суммированы на **рис. 6.3**. Следует отметить, что за счет непосредственного взаимодействия с ДНК стероиды могут оказывать неблагоприятное действие на обмен веществ. Поэтому одним из направлений дальней-

шего совершенствования этого класса лекарственных препаратов является создание средств с преимущественно внегеномным механизмом действия. Вероятно, это позволит повысить их безопасность и уменьшить потенциальную возможность развития системных побочных эффектов.

Некоторые авторы высказывают предположение о мембранном этапе действия глюкокортикоидов. По их мнению, взаимодействие стероидов с рецепторами плазматической мембраны различных клеток повышает внутриклеточный уровень цАМФ и снижает концентрацию ионов  $Ca^{+2}$ . Согласно этой гипотезе, внутриклеточные рецепторы глюкокортико-



**Рисунок 6.3. Механизм действия глюкокортикоидов**

идов опосредуют их влияние на ядро клеток, а мембранные — на системы вторичных посредников. Следует отметить, что доказательства значимости мембранных рецепторов в реализации клинических эффектов стероидов пока не получены.

Описанный выше молекулярный механизм действия глюкокортикоидов лежит в основе их действия на различные клетки (табл. 6.1).

### Стероидная резистентность

Стероидная резистентность встречается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и болезни кишечника. Стероидорезистентная астма была впервые описана Schwartz et al. (1968). Критерием ее диагностики является отсутствие прироста ОФВ<sub>1</sub> или пиковой объемной скорости выдоха более чем на 15% при назначении 30—40 мг преднизолона в течение 2 недель. Его прием должен верифицироваться по снижению утренней концентрации кортизола плазмы или путем определения содержания самого препарата

в крови. Как правило, заболевание характеризуется тяжелым течением, спонтанными, угрожающими жизни обострениями и побочными эффектами глюкокортикоидной терапии. Нередко у больных имеется отягощенная наследственность. Предполагается, что эта форма болезни встречается примерно у 25% пациентов с трудно контролируемой астмой.

Следует отметить, что диагностика стероидной резистентности при астме требует исключения других заболеваний и синдромов, которые могут симулировать ее развитие (ХОБЛ, левожелудочковая недостаточность, истерия, муковисцидоз, низкая дисциплина пациентов).

Полная устойчивость к действию стероидов наблюдается редко (1:1000 больных). Чаще встречается относительная резистентность, при которой у больных отмечается снижение чувствительности к ингаляционным и таблетированным глюкокортикоидам, что требует их использования в высоких дозах.

Механизмы развития устойчивости к действию стероидов изучены пока недостаточно. Выделяют две ее формы при БА. Вторичная (приобретенная) резис-

**Таблица 6.1. Влияние глюкокортикоидов на клетки, принимающие участие в развитии воспаления дыхательных путей**

| Клетки                | Эффект глюкокортикоидов  |
|-----------------------|--|
| Эозинофилы            | Уменьшение количества (активация апоптоза) и торможение секреции высокоосновных белков и медиаторов воспаления |
| Тучные клетки         | Уменьшение количества и торможение секреции медиаторов аллергии  |
| Т-лимфоциты           | Торможение продукции цитокинов, уменьшение количества (торможение пролиферации, активация апоптоза)            |
| Макрофаги             | Торможение продукции цитокинов   |
| Дендритные клетки     | Уменьшение количества  |
| Нейтрофилы            | Увеличение количества (торможение апоптоза)  |
| Эпителиальные клетки  | Торможение продукции медиаторов воспаления, восстановление структуры эпителия дыхательных путей                |
| Эндотелиальные клетки | Снижение проницаемости (активация синтеза вазокортина <sup>1</sup> )   |
| Гладкие мышцы         | Увеличение числа $\beta_2$ -адренорецепторов   |
| Железистые клетки     | Торможение продукции слизи   |

<sup>1</sup> В стадии изучения

тентность (тип 1) встречается наиболее часто (в 95% случаев). Она имеет локальный характер, т.е. наблюдается в зоне воспаления. Предполагается, что резистентность этого типа возникает в результате избыточной продукции "воспалительных" цитокинов (в частности, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13). Вероятными молекулярными механизмами ее развития являются нарушение транслокации комплексов "гормон-рецептор" из цитоплазмы в ядро и взаимодействия с ДНК. Одной из возможных причин этого может быть повышенная экспрессия в клетках аномальных  $\beta$ -рецепторных молекул. Они не взаимодействуют с глюкокортикоидами и являются антагонистами "классических"  $\alpha$ -рецепторов. У больных стероидрезистентной астмой обнаружена их высокая концентрация в клетках периферической крови и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Другими вероятными механизмами приобретенной резистентности являются связывание комплекса "гормон-рецептор" с факторами транскрипции (например, AP-1), фосфорилирование стероидных рецепторов, вызываемое р38 митоген-индуцированной протеинкиназой (р38 МАПК), снижение активности деацетилазы гистонов.

Следует подчеркнуть, что аллергены, респираторные инфекции и табачный дым способствуют снижению чувствительности больных БА к глюкокортикоидам.

Описаны случаи стероидной резистентности у женщин с предменструальной астмой. Это свидетельствует о том, что чувствительность к глюкокортикоидам регулируется половыми гормонами. Последние могут конкурировать с глюкокортикоидами за места связывания с чувствительными генами, а также взаимодействовать с факторами транскрипции (NF- $\kappa$ B). Не исключено, что при снижении уровня прогестерона повышается активность NF- $\kappa$ B. Вместе с тем остается неясным, почему стероидная резистентность наблюдается лишь у небольшого числа женщин.

Первичная резистентность (тип 2) встречается редко (в 5% случаев). Она характеризуется снижением числа глюкокортикоидных рецепторов в различных клетках. У больных, как правило, отсутствуют побочные эффекты действия стероидов. Причины ее не ясны, не исключена роль генетических факторов.

## Системные глюкокортикоиды

Системные глюкокортикоиды делятся на несколько групп:

- **По происхождению:**
  - природные (гидрокортизон);
  - синтетические: (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).
- **По продолжительности действия:**
  - препараты короткого (гидрокортизон), средней продолжительности (преднизолон, метилпредни-

золон) и длительного (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) действия.

---

### Фармакокинетика

---

При приеме внутрь глюкокортикоиды хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови создается через 1,5 ч.

Глюкокортикоиды связываются с белками плазмы:

а) с  $\alpha_1$ -глобулином (транскортином), образуя с ним комплексы, не проникающие в ткани, но создающие депо этих гормонов;

б) с альбуминами, образуя с ними комплексы, проникающие в ткани. Биологически активны только свободные глюкокортикоиды.

Они быстро выводятся из плазмы, легко проникают через гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический, плацентарный и в грудное молоко, накапливаясь в тканях, где сохраняют активность значительно дольше. На 25—35% свободные глюкокортикоиды депонируются эритроцитами и лейкоцитами. Если гидрокортизон связывается с транскортином на 80—85%, с альбуминами — на 10%, то синтетические глюкокортикоиды связываются с белками на 60—70%, т.е. их свободная фракция, которая хорошо проникает в ткани, значительно больше. На количество глюкокортикоидов, проникающих в клетки, влияет также их способность связываться со специфическими внутриклеточными рецепторами.

Глюкокортикоиды подвергаются биотрансформации в печени, частично в почках и других тканях, в основном путем конъюгации с глюкурономидом или сульфатом. Выводятся они с желчью и с мочой путем клубочковой фильтрации и на 80—90% реабсорбируются канальца-

ми. 20% дозы выводится почками в неизменном виде. Небольшая часть (в среднем 0,025%) дозы внутривенно введенного преднизолона выделяется с материнским молоком. При этом снижение концентрации глюкокортикоида в грудном молоке происходит быстрее, чем в сыворотке крови. Период полувыведения (табл. 6.2) из плазмы ( $T_{1/2}$ ) гидрокортизона составляет 60—90 мин, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона — 180—200 мин, триамцинолона и флюокартолона — 210 мин, дексаметазона, бетаметазона и параметазона — 190—300 мин. То есть элиминация синтетических глюкокортикоидов, особенно фторированных, происходит медленнее, и они оказывают большее угнетающее действие на кору надпочечников. Период полувыведения из тканей гидрокортизона составляет 8—12 ч, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона — 12—36 ч, триамцинолона и флюокартолона — 24—48 ч, дексаметазона и бетаметазона — 36—54 ч (до 72 ч).

## Место в терапии

### Показания к назначению системных глюкокортикоидов при заболеваниях органов дыхания

- Бронхиальная астма.
- Хроническая обструктивная болезнь легких (в фазе обострения).

**Таблица 6.2. Период полувыведения системных глюкокортикоидов**

| Препарат         | Период полувыведения из плазмы ( $T_{1/2}$ , ч) | Период полувыведения из тканей (биологический $T_{1/2}$ , ч) |
|------------------|---|--|
| Гидрокортизон    | 0,5—2   | 8—12   |
| Преднизолон      | 2—4   | 12—36  |
| Метилпреднизолон | 2—4   | 12—36  |
| Триамцинолон     | 3,5   | 24—48  |
| Дексаметазон     | 5   | 36—54  |
| Бетаметазон      | 5   | 36—54  |

- Пневмонии тяжелого течения.
- Интерстициальные болезни легких.
- Острый респираторный дистресс-синдром.

### Режимы дозирования системных глюкокортикоидов

В зависимости от длительности лечения различают кратковременную (не приводящую к угнетению коры надпочечников) и длительную (непрерывную и прерывистую) глюкокортикоидную терапию.

Кратковременная терапия глюкокортикоидами (в течение 1—10 сут) применяется в экстренных случаях: шоковые состояния, тяжелые аллергические реакции, обострение бронхиальной астмы, астматический статус и т.п. Побочные эффекты при кратковременном применении глюкокортикоидов, даже в больших дозах, как правило, не развиваются. В этом случае возможна их быстрая отмена. Препаратом выбора в большинстве случаев является гидрокортизон — как препарат быстрого и короткого действия; при тяжелом приступе бронхиальной астмы и астматическом статусе — преднизолон; при отеке мозга — дексаметазон, который в наименьшей степени связывается с минералокортикоидными рецепторами и обладает наименьшей способностью задерживать натрий и воду.

При некоторых заболеваниях глюкокортикоиды применяются перорально длительно (в течение нескольких недель, месяцев или лет). В этом случае они назначаются в соответствии с физиологическим суточным ритмом деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В начале лечения применяется более высокая доза препарата — в среднем 40—160 мг (у детей 1—2 мг/кг) в сутки в один или несколько приемов (2/3 дозы дается в утренние часы).

Препаратами выбора являются преднизолон или метилпреднизолон, так как

они имеют короткий период полувыведения из плазмы, что позволяет моделировать физиологический суточный ритм секреции глюкокортикоидов, наиболее близки по химической структуре к кортизолу и оказывают наименьшее, после гидрокортизона, угнетающее действие на функцию коры надпочечников. По сравнению с гидрокортизоном, они обладают более сильными противовоспалительными и менее выраженными минералокортикоидными свойствами (табл. 6.3). Препараты длительного действия (триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон) не позволяют имитировать естественный суточный ритм секреции кортизола и приводят к быстрому угнетению коры надпочечников.

В начале лечения применяют максимально эффективные дозы глюкокортикоидов. При получении терапевтического эффекта дозу постепенно снижают — по 5 мг, затем по 2,5 мг с интервалами в 3—5 сут, отменяя сначала более поздние приемы. Отмена препаратов проводится тем медленнее, чем дольше применялась глюкокортикоидная терапия.

Прерывистое лечение преследует цель уменьшить количество побочных эффектов глюкокортикоидов. Переход на прерывистое лечение возможен только после стабилизации состояния больных, т.е. в фазе ремиссии заболевания. При прерывистой схеме лечения глюкокортикоиды (преднизолон или метилпреднизолон) назначаются 1—2 р/сут в утренние часы через сут (альтернирующая схема) или в течение 3—4 сут с интервалами в 3—4 сут (интермиттирующая схема). Однако прерывистое лечение нередко не позволяет надежно контролировать течение заболевания органов дыхания. При обострении болезни возвращаются к ежедневному приему глюкокортикоидов до стабилизации состояния больного. По специаль-

ным показаниям используется пульс-терапия: метилпреднизолон в сверхвысоких дозах короткими курсами (обычно в течение недели) через большие промежутки времени.

Замену одного препарата на другой при необходимости проводят по принципу эквивалентности доз, как правило "таблетка на таблетку или ампулу на ампулу" (табл. 6.3). Однако в приведенных дозах глюкокортикоиды эквивалентны только по противовоспалительному эффекту. По другим характеристикам (продолжительность действия, выраженность минералокортикоидных свойств и побочных эффектов) они существенно различаются, поэтому механическая замена не всегда возможна.

### Пролонгированные глюкокортикоиды

Кеналог (в 1 мл — 40 мг триамцинолона ацетонида), дипроспан (в 1 мл — 2 мг бетаметазона фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата), депо-медрол (в 1 мл — 40 мг метилпреднизолона ацетата) назначают внутримышечно 1 раз в 2—4 недели. Преимуществом дипроспана является быстрота развития (за счет бетаметазона фосфата) и выраженность противовоспалительного эффекта.

Недостаток пролонгированных глюкокортикоидов заключается в том, что при их введении не воспроизводится естественный ритм секреции кортизола. По-

этому эти препараты могут подавлять активность системы "гипоталамус-гипофиз-надпочечники". Они используются при низкой дисциплине больных и заболеваниях пищеварительной системы, когда возникают трудности с пероральным введением и всасыванием глюкокортикоидов. Следует отметить недопустимость эндоназальных инъекций этих препаратов у больных аллергическим ринитом и полипозом носа из-за возможности развития у больных слепоты. Применение стероидов длительного действия возможно только в фазе ремиссии астмы или других болезней.

### Побочные эффекты

- Угнетение функции и атрофия коры надпочечников, стероидозависимость, "синдром отмены" (обострение основного заболевания, надпочечниковая недостаточность). Длительная терапия системными глюкокортикоидами, особенно проводимая без учета физиологических суточных ритмов их секреции, приводит к угнетению и атрофии коры надпочечников. Для полного угнетения коры надпочечников у взрослого пациента суточная доза экзогенного глюкокортикоида должна составлять 10—20 мг в пересчете на преднизолон. Снижение функции коры надпочечников начинается с 4—7-го дня ежеднев-

**Таблица 6.3. Сравнительная характеристика системных глюкокортикоидов**

| ЛС               | Противовоспалительная активность | Минералокортикоидная активность | Эквивалентные дозы (по противовоспалительной активности) |           |
|------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|-----------|
| Гидрокортизон    | 1                                | 1,0                             | 20 мг  | 1 табл.   |
| Преднизолон      | 4                                | 0,8                             | 5 мг   | 1 табл.   |
| Метилпреднизолон | 5                                | 0,1                             | 4 мг   | 1 табл.   |
| Триамцинолон     | 5                                | 0,05                            | 4 мг   | 1 табл.   |
| Дексаметазон     | 30                               | 0,05                            | 0,75 мг  | 1,5 табл. |
| Бетаметазон      | 30                               | 0,05                            | 0,75 мг  | 1,5 табл. |

ного применения средних доз глюкокортикоидов при назначении их в утренние часы и со 2-го дня — при назначении их в вечернее время. Этот побочный эффект наиболее характерен для пероральных глюкокортикоидов длительного действия и депо-препаратов. Для восстановления нормальной секреторной функции коры надпочечников требуется не менее 6—9 месяцев, а ее адекватной реакции при стрессах — до 1—2 лет.

- Истончение кожи, стрии, облысение.
- Остеопороз, переломы и асептические некрозы костей, задержка роста. Остеопороз развивается у 30—50% больных и является наиболее тяжелым осложнением терапии глюкокортикоидами. Он обусловлен их отрицательным действием на формирование костной ткани и активацией ее резорбции. Нередко развивается у женщин в постменопаузальном периоде. Как правило, остеопороз поражает центральные отделы скелета (позвоночник, кости таза, ребра) и постепенно распространяется на периферические кости (кисти, стопы и др.) Его клиническими проявлениями являются боли в позвоночнике и тазобедренных суставах, уменьшение роста и переломы позвоночника (нижнегрудного и поясничного отделов), ребер, шейки бедра, возникающие при небольших травмах или спонтанно. Для лечения этого осложнения используют препараты кальция, витамин Д<sub>3</sub>, кальцитонин, бифосфонаты. Продолжительность такой терапии должна составлять несколько лет.
- Миопатия, гипотрофия мышц, миокардиодистрофия. Стероидные миопатии проявляются слабостью и атрофией скелетных мышц, в том числе дыхательной мускулатуры (межреберных мышц, диафрагмы), что способствует развитию дыхательной недостаточно-

сти. Наиболее часто это осложнение вызывает триамцинолон. Механизм развития миопатий связывают с отрицательным действием глюкокортикоидов на белковый и минеральный обмен. Для их лечения используют анаболические стероиды и препараты калия.

- Гипокалиемия, задержка натрия и воды, отеки являются проявлениями минералокортикоидных эффектов глюкокортикоидов.
- Повышение артериального давления может наблюдаться у пациентов, длительное время принимающих глюкокортикоиды. Оно обусловлено повышением чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам, задержкой натрия и воды.
- Поражение сосудистой стенки с развитием "стероидного васкулита" чаще вызывается фторированными препаратами (дексаметазоном и триамцинолоном). Характеризуется повышенной проницаемостью сосудов. Проявляется кровоизлияниями в кожу предплечий, слизистые оболочки полости рта, конъюнктиву глаз, эпителий желудочно-кишечного тракта. Для лечения используют витамины С и Р, а также антибрадикининные сосудистые средства.
- Повышение свертываемости крови может приводить к образованию тромбов в глубоких венах и тромбоэмболиям.
- Замедление регенерации тканей вследствие антианаболического и катаболического действия на белковый обмен — снижения синтеза белков из аминокислот, усиления распада белков.
- Стероидные язвы желудка и кишечника, желудочно-кишечные кровотечения. Стероидные язвы нередко протекают малосимптомно или бессимптомно, манифестируя кровотечением и перфорацией. Поэтому больные, длительно получающие пероральные глюкокортикоиды, должны периоди-

чески обследоваться (фиброскопия, колоноскопия, анализ кала на скрытую кровь). Механизм ulcerогенного действия глюкокортикоидов связан с их катаболическим действием и подавлением синтеза простагландинов и заключается в повышении секреции соляной кислоты, снижении образования слизи и торможении регенерации эпителия. Это осложнение чаще вызывается преднизолоном.

- Панкреатит, жировая дистрофия печени, ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, жировая эмболия являются следствием анаболического действия глюкокортикоидов на жировой обмен — повышения синтеза триглицеридов, жирных кислот и холестерина, перераспределения жира.
- Повышение возбудимости ЦНС, бессонница, эйфория, депрессия, психозы, симптомы менингизма, припадки у больных эпилепсией.
- Задняя субкапсулярная катаракта, глаукома, экзофтальм.
- Стероидный сахарный диабет, гипергликемия. Глюкокортикоиды повышают всасывание углеводов из желудочно-кишечного тракта, усиливают глюконеогенез, снижают активность инсулина и гексокиназы, снижают чувствительность тканей к инсулину и утилизацию ими глюкозы. Для лечения стероидного диабета применяется диета с ограничением углеводов, пероральные гипогликемизирующие препараты, инсулин.
- Нарушение менструального цикла, сексуальных функций, задержка полового развития, гирсутизм, нарушение развития плода связаны со снижением продукции половых гормонов.
- Подавление иммунитета, обострение хронических инфекционно-воспалительных процессов, в том числе туберкулеза, присоединение вторичной ин-

фекции, генерализация местной инфекции. Как правило, инфекционные осложнения протекают малосимптомно в связи с противовоспалительным действием глюкокортикоидов. Характерно развитие кандидамикоза полости рта и глотки.

- Синдром Кушинга (мобилизация жира из подкожно-жировой клетчатки конечностей, избыточное отложение жира в области лица, шеи, плечевого пояса и живота, гипертрихоз, стрии, акне, нарушение толерантности к глюкозе и т.д.).
- Гематологические изменения.
- Проявляются нейтрофильным лейкоцитозом без сдвига лейкоцитарной формулы влево. Считается, что они обусловлены стимулирующим влиянием стероидов на гранулопоэз.

### Профилактика осложнений

- Использование прерывистой (альтернирующей) схемы лечения.
- Применение системных глюкокортикоидов в минимально необходимой дозе. Для этого при бронхиальной астме их прием следует сочетать с использованием ингаляционных глюкокортикоидов в комбинации с  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия, теофиллином или антилейкотриеновыми препаратами.
- Назначение глюкокортикоидов в соответствии с физиологическим суточным ритмом секреции кортизола.
- Применение диеты, богатой белком и кальцием, с ограничением легко усваиваемых углеводов, поваренной соли (до 5 г в сутки) и жидкости (до 1,5 л в день).
- Прием таблетированных глюкокортикоидов после еды для уменьшения их ulcerогенного эффекта.
- Исключение курения и злоупотребления алкоголем.

- Умеренные занятия не травматичными видами физической культуры.

## Противопоказания

Абсолютных противопоказаний нет, за исключением повышенной чувствительности к препаратам.

Относительные противопоказания следующие:

- болезнь Иценко—Кушинга;
- сахарный диабет;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки;
- системные микозы;
- герпетическая инфекция;
- активная форма туберкулеза;
- сифилис;
- период вакцинации;
- гнойная инфекция;
- инфекционные поражения суставов и околосуставных тканей;
- вирусные или грибковые заболевания глаз, острая форма гнойной глазной инфекции при отсутствии специфической терапии, заболевания роговницы, сочетающиеся с дефектами эпителия, трахома, глаукома;
- тромбоэмболия;
- гипертоническая болезнь;
- тяжелая почечная недостаточность;
- психические заболевания с продуктивной симптоматикой;
- кормление грудью.

## Предостережения

Глюкокортикоиды должны применяться с осторожностью при артериальной гипертензии, диабете, остеопорозе, глаукоме, миастении, неспецифическом язвенном колите, дивертикулах, свежих интестинальных анастомозах, активной или латентной пеп-

тической язве, психических заболеваниях.

У больных с гипотиреозом, циррозом печени, гипоальбуминемией, а также у пациентов пожилого и старческого возраста действие глюкокортикоидов может усиливаться.

При назначении глюкокортикоидов во время беременности должен быть учтен ожидаемый лечебный эффект и отрицательное воздействие на плод, поскольку применение глюкокортикоидов может приводить к нарушению роста плода, некоторым дефектам развития (волчья пасть), атрофии коры надпочечников у плода (в III триместре беременности), что может потребовать проведения заместительной терапии у новорожденного. Матерям, принимающим глюкокортикоиды, необходимо прекратить грудное вскармливание.

У детей и взрослых, принимающих глюкокортикоиды, детские инфекции (корь, ветряная оспа и др.) вследствие подавления иммунитета могут иметь очень тяжелое течение. В случае заражения рекомендуется введение иммуноглобулинов.

Применение глюкокортикоидов при открытой форме туберкулезного процесса должно быть ограничено случаями скоротечного и рассеянного туберкулеза, в которых глюкокортикоиды используются в сочетании с противотуберкулезной химиотерапией. Если глюкокортикоиды применяются при скрытой форме туберкулеза, необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента, так как может возникнуть обострение туберкулеза. Одновременно с глюкокортикоидной терапией такие больные должны получать профилактическую химиотерапию.

Введение живых вакцин противопоказано пациентам, принимающим иммуносупрессивные дозы глюкокортикоидов.

При введении инактивированных вирусных или бактериальных вакцин большим, получающим большие дозы глюкокортикоидов, может быть затруднена выработка антител. Однако пациенты, получающие заместительную глюкокортикоидную терапию, например, при Аддисоновой болезни, могут быть иммунизированы.

При энтеробиозе глюкокортикоиды вследствие снижения иммунитета могут вызвать обширную миграцию личинок паразитов.

---

## Взаимодействия

---

**Антациды** уменьшают всасывание глюкокортикоидов при их приеме внутрь.

**Барбитураты, гексамидин, дифенин, карбамазепин, димедрол и рифампицин** ускоряют, а **изониазид и эритромицин** замедляют биотрансформацию глюкокортикоидов в печени. Глюкокортикоиды усиливают элиминацию **салицилатов, бутадiona, барбитуратов, дифенина, дигитоксина, изониазида, пенициллина и хлорамфеникола**.

При сочетанном применении глюкокортикоидов с изониазидом есть вероятность нарушений психики. Комбинация **резерпина** с глюкокортикоидами часто вызывает депрессивное состояние.

**Трициклические антидепрессанты** в сочетании с глюкокортикоидами могут повышать внутриглазное давление, что опасно у больных с глаукомой. При длительном применении глюкокортикоидов снижается противоглаукомный эффект **антихолинэстеразных** препаратов.

Глюкокортикоиды, особенно при длительном применении, усиливают действие **адреномиметиков**, так как повышают чувствительность адренорецепторов.

**Теofilлин**, стимулируя высвобождение эндогенных катехоламинов и сенси-

билизируя в отношении них миокард в сочетании с глюкокортикоидами способствует развитию кардиотоксических эффектов. Теофиллин за счет активации деацетилазы гистонов, приводящей к торможению транскрипции провоспалительных генов, усиливает противовоспалительное действие глюкокортикоидов.

**Диуретики и амфотерицин В** при сочетании с глюкокортикоидами повышают опасность развития гипокалиемии. При назначении диуретиков вместе с глюкокортикоидами возможно также усиление мочегонного эффекта, но иногда, наоборот, наблюдается задержка натрия. При комбинировании глюкокортикоидов и **минералокортикоидов** усиливается гипокалиемия и гипернатриемия. Применение **слабительных средств** на фоне длительного лечения глюкокортикоидами может усиливать гипокалиемию. При возникновении гипокалиемии в результате терапии глюкокортикоидами возможно усугубление нежелательных эффектов **сердечных гликозидов**.

Несмотря на повышение синтеза факторов свертывания крови под влиянием глюкокортикоидов и вызываемую ими гиперкоагуляцию, **непрямые антикоагулянты, фибринолитики**, а также **бутадion, ибупрофен и этакриновая кислота** в сочетании с глюкокортикоидами могут приводить к геморрагическим осложнениям. Это связано с ulcerогенным и эрозивным действием глюкокортикоидов в желудочно-кишечном тракте. При назначении глюкокортикоидов и **винкристина** возможна гипофибриногенемия. Усиливая противовоспалительное действие глюкокортикоидов, **индометацин** и **салицилаты** способствуют развитию язв в пищеварительном тракте. Глюкокортикоиды повышают гепатотоксичность **парацетамола**. Под влиянием применяемых местно препаратов **ретинола** заживление ран у больных, получа-

ющих глюкокортикоиды, улучшается, так как, возможно, восстанавливается нормальная реакция воспаления. При резорбтивном действии ретинола противовоспалительный эффект глюкокортикоидов также уменьшается.

При длительном совместном применении глюкокортикоидов с **азатиоприном** повышается риск возникновения миопатии, катаракты и других побочных эффектов. При сочетании их с **меркаптопурином** возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Имеются данные об уменьшении действия **циклофосфана** при одновременном применении его с глюкокортикоидами. Это объясняется замедлением биотрансформации и уменьшением образования активных метаболитов циклофосфана. При назначении глюкокортикоидов в сочетании с **хингамином** следует учитывать возможность усиления нежелательных эффектов (дерматит, миопатия, помутнение роговицы и др.).

**Гистаглобулин** при лечении глюкокортикоидами, которые подавляют синтез антител, назначать нецелесообразно. Под влиянием глюкокортикоидов уменьшается противовирусное действие **идоксуридина**.

**Метандростенолон** усиливает терапевтические и нежелательные эффекты глюкокортикоидов. Наблюдается задержка натрия, нарушение менструального цикла, стимуляция эритропоэза, гепатотоксическое действие и т.д. Некоторые побочные эффекты, такие как остеопороз

или отрицательный азотистый баланс, **анаболические стероиды** уменьшают. Андрогены и **препараты железа** в сочетании с глюкокортикоидами могут усиливать эритропоэз за счет повышения выработки эритропоэтина. Глюкокортикоиды увеличивают всасывание цианкобаламина и стимулируют образование "внутреннего фактора" Касла, что приводит к усилению эритропоэза. Глюкокортикоиды уменьшают гипогликемизирующий эффект **сахароснижающих препаратов**. Под влиянием **эстрогенов** действие глюкокортикоидов значительно усиливается, что может быть основанием для уменьшения дозы последних. Снижение общего клиренса глюкокортикоидов объясняется способностью **эстрогенов** увеличивать содержание в сыворотке глобулина, связывающего глюкокортикоиды. При совместном применении этих препаратов отмечается также задержка натрия, нарушение менструального цикла, ускорение свертывания крови. Глюкокортикоиды уменьшают гиперкальциемизирующий эффект **паратиреоидина**.

Глюкокортикоиды продлевают начальную стадию наркоза и сокращают его продолжительность. При использовании **фентанила** у больных, получающих глюкокортикоиды, его вводят в меньших дозах. Глюкокортикоиды повышают толерантность к **этиловому спирту**, хотя уровень алкоголя в крови не изменяют.

При смешивании растворов глюкокортикоидов с **гепарином** образуется осадок.

## Ингаляционные глюкокортикоиды

Ингаляционные стероиды занимают исключительно важное место в лечении бронхиальной астмы. В отличие от пероральных глюкокортикоидов, они

имеют следующие преимущества, которые обеспечивают их высокую эффективность и минимальное системное действие:

- высокое сродство к рецепторам;
- выраженная местная противовоспалительная активность;
- более низкие (примерно в 100 раз) терапевтические дозы;
- низкая биодоступность.

В настоящее время в клинической практике используют беклометазона дипропионат (БДП), флунизолид (ФЛУ), будесонид (БУД), флутиказона пропионат (ФП), мометазона фууроат (МФ) и триамцинолона ацетонид (ТАА). Большинство из них имеют формы для введения в бронхи и полость носа.

Противовоспалительная активность ингаляционных глюкокортикоидов во многом определяется их сродством к внутриклеточным рецепторам и продолжительностью связывания с ними. Она может оцениваться по сосудосуживающему эффекту препаратов на кожу (тест McKenzie). Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что по противовоспа-

лительному потенциалу ингаляционные стероиды можно расположить следующим образом:  $\Phi\P = \text{БУД} > \text{БДП} > \text{ТАА} = \text{ФЛУ}$ . Топическая активность МФ является предметом интенсивных исследований.

## Фармакокинетика

Системная активность топических стероидов обусловлена их фракцией, поступающей в кровоток (рис. 6.4). Она складывается из количества, которое оседает в полости рта, проглатывается и всасывается в кишечнике, а также из той части, которая всасывается в кровь из легких. Поэтому наиболее важными фармакокинетическими характеристиками стероидов являются биодоступность при пероральном и ингаляционном приеме, объем распределения и период полувыведения из крови и легких (табл. 6.4). Эти показатели определяют

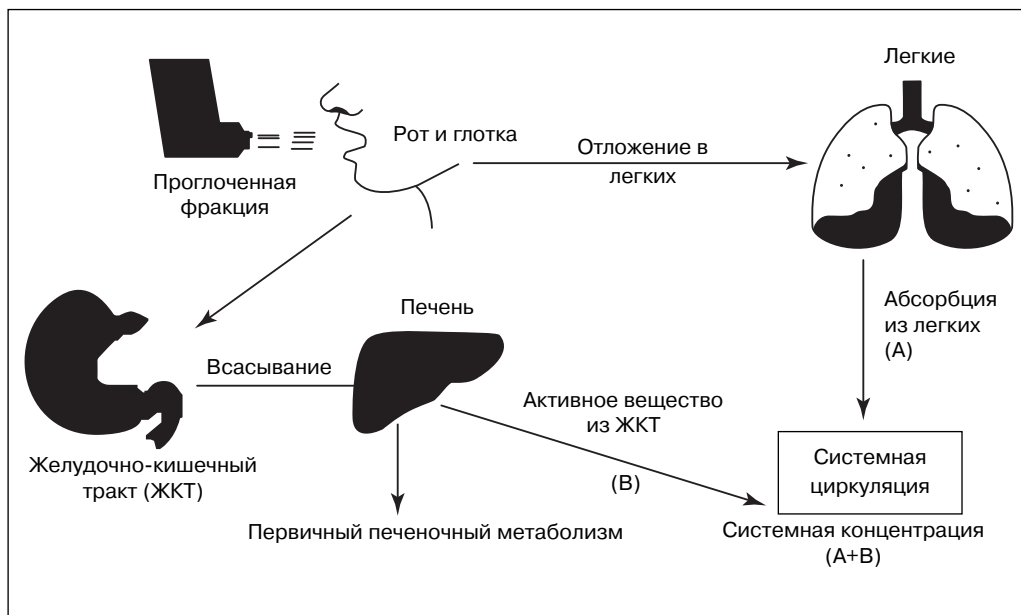


Рисунок 6.4. Системная концентрация ингаляционных глюкокортикоидов (Barnes, 1998)

терапевтический индекс глюкокортикоидов, т.е. отношение их местной противовоспалительной активности и системного действия. По-видимому, он наиболее высокий у тех соединений, которые длительно сохраняются в легких после ингаляции и мало всасываются в системный кровоток. Основные фармакокинетические свойства ингаляционных глюкокортикоидов приведены в **таблице 6.4**.

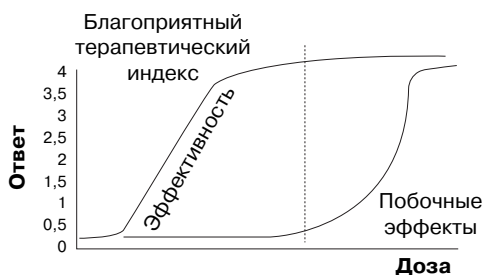
Эквивалентность различных топических стероидов является предметом исследований. Предложена градация их доз на низкие, средние и высокие. Соотношение между дозой и эффектом ингаляционных глюкокортикоидов в общем виде представлено на **рисунке 6.5**. В зоне благоприятного терапевтического индекса кривая, отражающая эффективность этих средств, резко возрастает без существенного увеличения числа побочных эффектов. Использование высоких доз повышает риск их развития и не сопровождается усилением положительного действия препаратов. Это является обоснованием для назначения пациентам с БА комбинированной терапии при неэффективности низких и средних доз ингаляционных стероидов.

## Системы доставки ингаляционных ГКС

К числу факторов, определяющих эффективность ингаляционных ГКС, относятся системы их доставки в дыхательные пути. В качестве последних используются дозированные ингаляторы (ДИ), ДИ со спейсером, порошковые ингаляторы (дискхалер, изихейлер, циклохалер, турбухалер, аккухалер и др.), небулайзеры. Эффективность современных порошковых ингаляторов (турбухалера, изихейлера и др.) и ДИ со спейсером (классический спейсер, ДЖЕТ-система) выше, чем ДИ (**табл. 6.5**). Они увеличивают поступление ЛС в легкие, уменьшают их отложение в полости рта, предупреждая развитие местных побочных эффектов. Следует отметить, что использование порошковых ингаляторов требует достаточно высокой скорости вдоха больных. Она необходима для генерации частиц аэрозоля оптимального (< 5 мкм) диаметра, который обеспечивает их проникновение в дыхательные пути. Турбухалер на сегодняшний день является самым эффективным способом доставки лекарственных средств в форме порошка даже у больных с выраженными расстройствами дыхательной функции. Достоинствами

**Таблица 6.4. Фармакокинетика ингаляционных глюкокортикоидов**

| Препараты                 | F при проглатывании, % | F при ингаляции, % | Эффект первого прохождения через печень, % | T <sub>1/2</sub> из плазмы крови, ч | V <sub>d</sub> , л/кг | Cl пл., л/кг | Местная противовоспалительная активность, ед |
|---------------------------|------------------------|--------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|--------------|--|
| Беклометазона дипропионат | 15—20                  | 25                 | 70   | 0,5                                 | Нет данных            | Нет данных   | 0,64   |
| Флунизолид                | 20                     | 30—40              |  | 1,6                                 | 1,8                   | 1            | 0,34   |
| Будесонид                 | 11—13                  | 26—38              | 90   | 1,7—3,4 (2,8)                       | 4,3                   | 1,4          | 1  |
| Флутиказона пропионат     | 1                      | 16—30              | 99   | 3,1                                 | 3,7                   | 0,87         | 1  |
| Триамцинолона ацетонид    | 10,6—23                | 22                 | 80—90                                      | 1,4—2 (1,5)                         | 1,2                   | 1,2          | 0,27   |



**Рисунок 6.5. Кривая “доза-ответ” ингаляционных стероидов (Pedersen S., O’Burne P., 1997)**

данной ингаляционной системы также являются наличие счетчика доз и простая техника проведения ингаляций, способствующие ее правильному использованию большинством пациентов. Существенно облегчает терапию ингаляционными ГКС использование ДЖЕТ-системы. Срединный массовый аэродинамический диаметр частиц беклометазона при применении ДИ с ДЖЕТ-систе-

мой составляет 2,7 мкм, упрощается техника приема ЛС, гарантируется точность полученной дозы.

В настоящее время в соответствии с Монреальским протоколом (1987) созданы бесфреоновые ДИ, в которых в качестве носителя используются гидрофторалканы (например, БДП с оптимизатором дозы). Новые устройства содержат действующее начало в виде раствора. Средний размер респираторной фракции частиц такого аэрозоля примерно в 3 раза меньше (1,1 мкм), чем в фреонсодержащих ДИ (3,5—4 мкм). Это позволяет увеличить отложение БДП в легких до 40—58% и создает предпосылки для его использования в более низкой дозе для достижения эквивалентного клинического эффекта. Отличительной особенностью бесфреоновых ДИ является отсутствие холодового эффекта фреона, что снижает вероятность раздражения верхних дыхательных путей и

**Таблица 6.5. Эффективность доставки ингаляционных ГКС в легкие с помощью различных дозирующих устройств**

| ЛС                        | Дозирующее устройство         | % депозиции препаратов в легких при ингаляции одной дозы |
|---------------------------|-------------------------------|--|
| Беклометазона дипропионат | Ф-ДИ <sup>1</sup>             | 3  |
| Беклометазона дипропионат | БФ-ДИ <sup>2</sup>            | 40   |
| Беклометазона дипропионат | Изихейлер                     | 20—25  |
| Беклометазона дипропионат | Ф-ДИ + ДЖЕТ-система           | 22   |
| Триамцинолона ацетонид    | Ф-ДИ + спейсер                | 22   |
| Флунизолид                | Ф-ДИ                          | 17   |
| Флунизолид                | БФ-ДИ                         | 23   |
| Флунизолид                | БФ-ДИ + спейсер (Aerohaler)   | 40   |
| Будесонид                 | Ф-ДИ                          | 15   |
| Будесонид                 | Ф-ДИ + спейсер (Nebuhaler)    | 34   |
| Будесонид                 | Небулайзер (Pari LC—Jet Plus) | 14   |
| Будесонид                 | Турбухалер                    | 32   |
| Флутиказона пропионат     | Ф-ДИ                          | 25   |
| Флутиказона пропионат     | БФ-ДИ                         | 28   |
| Флутиказона пропинат      | Дискхалер                     | 11   |
| Флутиказона пропинат      | Аккухалер (Дискус)            | 16   |

<sup>1</sup> Ф-ДИ — дозированный ингалятор, содержащий фреон

<sup>2</sup> БФ-ДИ — бесфреоновый дозированный ингалятор

частоту местных побочных эффектов. При наличии оптимизатора дозы отпадает необходимость в строгой синхронизации нажатия клавиши и вдоха. Система обеспечивает эффективность ингаляции даже при низкой скорости вдоха больного. Это существенно облегчает ее использование в клинической практике.

В последние годы появились растворы ингаляционных стероидов (БУД, ФП и др.) для введения в дыхательные пути с помощью небулайзера. Обсуждается их место в лечении БА. В некоторых исследованиях показано, что использование будесонида позволяет существенно уменьшить дозу пероральных глюкокортикоидов у больных гормонозависимой астмой. В ряде случаев они могут заменить пероральные стероиды при лечении обострений БА. Например, в исследовании, где применялся будесонид через небулайзер в дозе 2,4 мг в сутки при обострении БА, частота рецидивов была аналогична таковой при лечении пероральным преднизолоном в дозе 40 мг в сутки. Использование суспензии БУД рекомендуется у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет для лечения астмы средней тяжести и тяжелого течения как альтернатива дозированным ингаляторам со спейсером. Небулайзерная терапия также рекомендуется больным, которые не могут правильно использовать другие дозирующие устройства.

В частности, к достоинствам суспензии будесонида относятся:

- быстрое развитие противовоспалительного эффекта (начало эффекта — в течение первого часа после однократной ингаляции, максимальное улучшение бронхиальной проходимости — через 3—6 ч);
- улучшение функциональных показателей в течение первых 3 ч;
- низкий риск развития побочных эффектов (профиль безопасности сравним с плацебо);

- снижение числа рецидивов обострений БА и ХОБЛ (и как следствие снижение числа повторных вызовов скорой медицинской помощи);
- возможность применения ГКС у больных с высоким риском осложнений терапии, имеющих сопутствующую патологию (тяжелая артериальная гипертензия, язвенная болезнь, синдром Иценко—Кушинга).

---

## Место в терапии

---

**Показаниями** к применению ингаляционных ГКС являются:

- БА;
- ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения (со спирографически подтвержденным ответом на лечение).

## Бронхиальная астма

Ингаляционные стероиды эффективны у больных бронхиальной астмой любого возраста и тяжести течения. Они оказывают следующие терапевтические эффекты:

- уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания (частоту приступов удушья, потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия и др.);
- повышают качество жизни больных;
- улучшают бронхиальную проходимость и снижают гиперреактивность бронхов к аллергенам (раннюю и позднюю астматическую реакцию) и неспецифическим раздражителям (физической нагрузке, холодному воздуху, поллютантам, гистамину, метахолину, аденозину, брадикинину);
- предупреждают обострения бронхиальной астмы и снижают частоту госпитализаций пациентов;
- уменьшают летальность от астмы;
- предупреждают развитие необратимых изменений (ремоделирования) дыхательных путей.

Ингаляционные глюкокортикоиды показаны больным бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелого течения. Эффективность лечения ими тем выше, чем раньше они назначены. Дискуссионным является необходимость использования этих препаратов у больных легкой персистирующей астмой. Международные согласительные документы у таких пациентов рекомендуют применять ингаляционные глюкокортикоиды в низких дозах или кромоны, или антилейкотриеновые препараты. Достоинством нестероидных средств является минимальное число побочных эффектов. По-видимому, ингаляционные глюкокортикоиды показаны больным легкой астмой при недостаточной эффективности других препаратов, обладающих противовоспалительной активностью.

**При использовании ингаляционных глюкокортикоидов необходимо руководствоваться следующими правилами:**

- Начинать лечение этими средствами нужно с максимальной дозы (в зависимости от тяжести течения астмы) с последующим ее постепенным снижением до минимально необходимой. Несмотря на быструю положительную динамику клинических симптомов, улучшение показателей бронхиальной проходимости и гиперреактивности бронхов происходит более медленно. Обычно для достижения стойкого эффекта терапии требуется не менее 3 месяцев, после чего доза препарата может быть уменьшена на 25%.
- Лечение ингаляционными стероидами должно быть длительным (не менее 3 месяцев) и регулярным.
- Комбинация пролонгированных  $\beta_2$ -адреномиметиков, антилейкотриеновых препаратов или препаратов теофиллина длительного действия с ингаляционными стероидами по эффективности превосходит увеличение дозы последних. Использование такой тера-

пии позволяет снизить дозу топических глюкокортикоидов. В последние годы в клиническую практику введены фиксированные комбинации лекарственных препаратов: ФП/салметерол, БУД/формотерол, которые показаны при бронхиальной астме средней тяжести и тяжелого течения.

■ *См. гл. 7. "Комбинированные средства для терапии БОС").*

- Применение ингаляционных стероидов позволяет уменьшить дозу таблетированных глюкокортикоидов. Установлено, что 400—600 мкг/сут БДП эквивалентны 5—10 мг преднизолона. Следует помнить, что клинический эффект отчетливо проявляется на 7—10-й день использования ингаляционных глюкокортикоидов. При их одновременном применении с таблетированными препаратами дозу последних можно начинать снижать не ранее этого срока.
- При стабильном течении БА ингаляционные глюкокортикоиды применяют 2 раза в день. Будесонид у больных бронхиальной астмой легкой и средней тяжести течения в фазе ремиссии может применяться однократно. При обострении кратность приема повышают до 2—4 раз в сутки. Подобный прием позволяет добиваться более высокого комплаенса.
- Высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов могут быть использованы вместо системных стероидов для лечения и профилактики обострений астмы.

Сравнительные клинические исследования различных ингаляционных стероидов у пациентов с астмой подтвердили их различный противовоспалительный потенциал (табл. 6.4). При этом эффективность эквивалентных доз этих лекарственных средств одинакова.

## Хроническая обструктивная болезнь легких

Ингаляционные стероиды не оказывают влияние на прогрессирующее снижение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ. Высокие дозы этих препаратов могут улучшать качество жизни пациентов и снижать частоту обострений ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения.

Причины относительной стероидной резистентности воспаления дыхательных путей при ХОБЛ являются предметом научных исследований. Не исключено, что она обусловлена тем, что глюкокортикоиды увеличивают продолжительность жизни нейтрофилов за счет торможения их апоптоза (табл. 6.1). Молекулярные механизмы, лежащие в основе устойчивости к действию глюкокортикоидов, изучены недостаточно. В последние годы появились сообщения о снижении под влиянием курения и свободных радикалов активности деацетилазы гистонов, являющейся мишенью для действия стероидов. Это может уменьшать тормозящее влияние глюкокортикоидов на транскрипцию "воспалительных" генов.

В последнее время получены новые данные об эффективности комбинированных препаратов (салметерол + ФП и формотерол + БУД) у больных ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения. Показано, что их длительное (в течение 1 года) назначение улучшает бронхиальную проходимость, снижает выраженность симптомов, потребность в бронхолитиках, частоту средней тяжести и тяжелых обострений, а также повышает качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными глюкокортикоидами,  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия и плацебо.

## Побочные эффекты и предостережения

### Местные побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов

#### Ротоглоточный кандидоз (реже — кандидоз пищевода)

По данным разных авторов, встречается у 5—25% больных. Проявляется жжением во рту и белесоватыми высыпаниями на слизистых оболочках. Установлено, что его развитие прямо пропорционально дозе и кратности приема ингаляционных глюкокортикоидов.

Профилактика кандидоза:

- полоскание рта после каждой ингаляции;
- использование спейсера с дозированными аэрозолями или порошковых ингаляторов;
- применение ингаляционных стероидов в меньших дозах и с меньшей кратностью введения (в фазе ремиссии бронхиальной астмы).

#### Дисфония (осиплость голоса)

Наблюдается у 30—58% больных. Зависит от дозы стероидов и вида дозирующего устройства. Обусловлена отложением препарата в гортани и развитием стероидной миопатии ее мышц. Чаще развивается у людей, чья профессия связана с повышенной голосовой нагрузкой (певцы, лекторы, педагоги, дикторы и др.).

Для лечения дисфонии используют:

- снижение голосовой нагрузки;
- замену ДИ на порошковые;
- уменьшение дозы ингаляционных стероидов (в фазе ремиссии).

### **Ирритация верхних дыхательных путей**

Проявляется кашлем и бронхоспазмом. Часто вызывается пропеллентами, содержащимися в ДИ.

Профилактика этого осложнения:

- использование  $\beta_2$ -агонистов быстрого действия перед ингаляциями глюкокортикоидов;
- применение спейсера;
- замена ДИ на порошковые.

### **Системные побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов**

#### **Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы**

Проявляется снижением секреции эндогенного кортизола. Как правило, этот побочный эффект наблюдается при использовании высоких доз БДП, ТАА, ФЛУ, БУД ( $>1500$  мкг/сут у взрослых и  $> 400$  мкг/сут у детей) и ФП ( $> 500$ — $750$  мкг/сут у взрослых и  $> 200$  мкг/сут у детей).

Для профилактики системного действия ингаляционных глюкокортикоидов рекомендуется использование их минимально необходимой дозы. Применение этих препаратов необходимо сочетать с  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия, теofilлином или антагонистами лейкотриенов.

#### **Стероидная остеопения и остеопороз**

В единичных работах показано снижение функциональной активности остеобластов у больных, получавших высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов. Однако в большинстве исследований пока не получено убедительных доказательств развития остеопороза и переломов костей у взрослых и детей, принимавших эти препараты в течение длительного (1—6 лет) времени, что подтверждено в опубликованном недав-

но метаанализе. Вместе с тем в некоторых наблюдениях обнаружена достоверная связь между кумулятивной дозой ингаляционных стероидов и снижением плотности поясничных позвонков и бедра у больных бронхиальной астмой, особенно у женщин. В небольшом числе исследований показано меньшее влияние на костную ткань БУД и ФП, чем БДП при использовании фреонсодержащих ДИ.

Таким образом, результаты цитируемых выше работ не позволяют полностью исключить потенциальную возможность развития остеопенического синдрома у пациентов, принимающих высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов в течение длительного времени. Вероятно, к группе риска относятся больные пожилого возраста, женщины в периоде постменопаузы, пациенты, страдающие эндокринными заболеваниями (патология щитовидной железы, гипогонадизм), имеющие вредные привычки (курение, алкоголизм) и низкую физическую активность. Профилактику этого возможного побочного эффекта рекомендуется проводить с помощью препаратов кальцитонина, солей кальция (содержание  $\text{Ca}^{+2}$  1500 мкг/сутки) и витамина  $\text{D}_3$  (400 МЕ/сутки). У женщин при отсутствии противопоказаний, вероятно, может назначаться заместительная терапия эстрогенами. Немаловажное значение имеет нормализация физической активности и отказ от вредных привычек.

#### **Кровоточивость кожи**

Обусловлена ее истончением из-за снижения продукции основного вещества фибробластами кожи. Чаще развивается у больных пожилого возраста, получающих высокие дозы ( $>1000$  мкг/сутки) ингаляционных глюкокортикоидов. Нередко сочетается со снижением секреции

кортизола. Это осложнение, как правило, не представляет существенной клинической проблемы, но может быть индикатором системного действия стероидов.

### **Катаракта и глаукома**

В большинстве работ не выявлено связи между использованием ингаляционных глюкокортикоидов и появлением глазных симптомов у детей и взрослых. Тем не менее в большом популяционном исследовании, проведенном в Австралии (The Blue Mountains Eye Study), обнаружено более частое (в 3 раза) развитие задней субкапсулярной катаракты у пациентов старше 50 лет, принимавших БДП. Выявлена достоверная связь между кумулятивной дозой этого препарата и помутнением хрусталика. Показано, что использование высоких (>1000 мкг) доз БУД и БДП более 2 лет существенно повышает риск развития катаракты, требующей оперативного лечения у больных старше 70 лет. Обнаружена достоверно более высокая частота открытоугольной глаукомы у пациентов старше 65 лет, получающих БДП, БУД, ТАА (>1600 мкг/сутки).

Таким образом, приведенные данные не позволяют исключить отрицательного влияния высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов на хрусталик и внутриглазное давление у больных пожилого возраста. Тем не менее требуются дальнейшие исследования, подтверждающие это предположение. Для профилактики возможных осложнений со стороны глаз рекомендуется правильная техника ингаляции (препарат не должен попадать в глаза) и предупреждение ультрафиолетового облучения глаз (ношение темных очков, шляп и др.).

### **Замедление роста (у детей)**

Высокие (БДП > 400 мкг/сут) дозы ингаляционные стероиды могут вызывать

достоверную, хотя и небольшую, кратковременную (в течение первого года лечения) задержку роста у детей. Вместе с тем длительные (4—9 лет) наблюдения показали, что дети, получавшие БУД (> 400 мкг/сутки), имеют нормальный рост, становясь взрослыми.

Влияние ингаляционных глюкокортикоидов на развитие легких и других органов изучено пока недостаточно.

Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о возможности системных побочных эффектов при лечении ингаляционными глюкокортикоидами. Вероятно, группами риска их развития являются: пациенты, получающие высокие дозы этих препаратов; больные пожилого возраста; пациенты, имеющие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы, гипогонадизм); курильщики и лица, злоупотребляющие алкоголем; больные с ограниченной физической активностью. Динамическое наблюдение за этими пациентами должно включать: осмотр полости рта и глотки (для исключения грибкового поражения), офтальмоскопию и измерение внутриглазного давления, костную денситометрию (позвонки, шейка бедра) каждые 6—12 месяцев.

### **Профилактика возможных побочных эффектов**

- Использование минимально необходимой дозы ингаляционных стероидов. Их прием необходимо сочетать с  $\beta_2$ -адреноагонистами длительного действия, теофиллином или антилейкотриеновыми препаратами.
- Использование спейсеров и порошковых ингаляторов.
- Правильная техника ингаляции (препарат не должен попадать в глаза).
- Полоскание рта после приема стероидов.

- Предупреждение ультрафиолетовой экспозиции глаз (ношение темных очков, шляп и др.).
- Назначение витамина Д<sub>3</sub> и кальция.
- Нормализация физической активности, отказ от вредных привычек.
- Обучение пациентов.

---

## Противопоказания

---

Индивидуальная непереносимость препаратов.

---

## Взаимодействия

---

### **$\beta_2$ -адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды**

Показано, что  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия (салметерол и формотерол) и ингаляционные глюкокортикоиды обладают комплементарным действием и синергизмом. Эти лекарственные средства воздействуют на различные звенья патологического процесса при бронхиальной астме (БА). Показано, что стероиды повышают синтез  $\beta_2$ -адренорецепторов, предупреждают развитие их десенситизации при длительном использовании  $\beta_2$ -агонистов и под влиянием медиаторов воспаления. В свою очередь  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия фосфорилируют глюкокортикоидные рецепторы и повышают их чувствительность к молекулам стероидов. Они стимулируют транслокацию цитозольных рецепторов в ядро клетки и увеличивают время нахождения в нем.

Метаанализ существующих клинических наблюдений доказал, что добавление салметерола к низким и средним дозам ингаляционных стероидов более эффективно, чем увеличение дозы последних.

Показано, что использование комбинации будесонида и формотерола в течение года достоверно снижает выраженность симптомов, частоту обострений БА, улучшает качество жизни больных и уменьшает стоимость лечения по сравнению с монотерапией низкими и высокими дозами будесонида. Эти данные явились предпосылкой для создания фиксированных комбинаций салметерол/флутиказон и формотерол/будесонид, которые являются высокоэффективными средствами для лечения бронхиальной астмы.

В последнее время получены новые данные об эффективности комбинированных препаратов (салметерол + ФП и формотерол + БУД) у больных ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения. Показано, что их длительное (в течение 1 года) назначение улучшает бронхиальную проходимость, снижает выраженность симптомов, потребность в бронхолитиках, частоту средней тяжести и тяжелых обострений, а также повышает качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными глюкокортикоидами,  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия и плацебо.

### **Теofilлин и ингаляционные глюкокортикоиды**

Исследования последних лет показали, что теofilлин в низких дозах обладает не только бронхорасширяющим, но и противовоспалительным эффектом. Предполагается, что одним из механизмов действия этого препарата является активация деацетилазы гистонов, приводящая к торможению транскрипции "воспалительных" генов. Глюкокортикоиды вызывают активацию этого же фермента другим путем. Таким образом, теofilлин может усиливать противовоспалительную активность стероидов.

## Назальные глюкокортикоиды

В настоящее время в клинической практике для интраназального применения используются беклометазона дипропионат, флунизолид, будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фуруат, триамцинолона ацетонид. Флунизолид и триамсинолон в виде назальных аэрозолей в России в настоящее время не используются. Гидрокортизон, преднизолон и дексаметазон не должны применяться интраназально, так как они характеризуются очень высокой биодоступностью и могут вызывать характерные для системной глюкокортикоидной терапии побочные явления. На основании данных о безопасности для длительного использования рекомендуют мометазона фуруат и флутиказона пропионат.

### Фармакодинамические эффекты

Назальные ГКС оказывают десенсибилизирующее и противовоспалительное действие — уменьшают секрецию желез слизистой оболочки, экстравазацию плазмы и тканевой отек, снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, то есть воздействуют и на неспецифическую назальную гиперреактивность. Регулярное использование топических ГКС оказывает выраженное действие на все симптомы АР: заложенность носа, ринорею, чиханье, зуд и щекотание в носу, в меньшей степени — на снижение обоняния. При АР топические ГКС более эффективны, чем деконгестанты, системные и топические антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток (кетотифен и кромогликат натрия).

### Фармакокинетика

После интраназального введения часть дозы, которая оседает в глотке, проглатывается и всасывается в кишечнике (> 50% от введенной дозы), часть всасывается в кровь со слизистой оболочки носа. При функционирующем мукоцилиарном транспорте уже спустя 20—30 мин после распыления порошка или аэрозоля лишь незначительная часть лекарственного средства остается в полости носа. До 96% препарата транспортируется ресничками слизистой оболочки носа в глотку, проглатывается, попадает в желудок, всасывается в кровь. Поэтому важными фармакокинетическими характеристиками топических стероидов являются биодоступность при пероральном и интраназальном приеме (табл. 6.6). Эти показатели во многом определяют терапевтический индекс глюкокортикоидов, т.е. отношение их местной противовоспалительной активности и возможного системного действия.

Низкая биодоступность современных топических ГКС объясняется их минимальной (1—8%) абсорбцией из желудочно-кишечного тракта и почти полной (около 100%) биотрансформацией до неактивных метаболитов при первом прохождении через печень. Небольшая часть препарата, которая всасывается со слизистой оболочки дыхательного тракта, гидролизует эстеразами до неактивных субстанций. Биодоступность многих интраназальных ГКС относительно высока. Например, у беклометазона она составляет примерно 10%. Современные препараты этой группы (флутиказон и мометазон) имеют биодоступность соответственно 1% и 0,1%. То

**Таблица 6.6. Биодоступность назальных глюкокортикоидов**

| Глюкокортикоиды          | Биодоступность при интраназальном введении (%) | Биодоступность при пероральном приеме (%) |
|--------------------------|--|---|
| Беклометазон дипропионат | 44   | 20—25                                     |
| Триамцинолон ацетонид    | Нет данных                                     | 10,6—23                                   |
| Флунизолид               | 40—50  | 21  |
| Будесонид                | 34   | 11  |
| Флютиказон пропионат     | 0,5—2  | < 1                                       |
| Мометазон фуруат         | < 0,1  | < 1                                       |

есть среди интраназальных ГКС мометазон обладает самой низкой биодоступностью.

### Системы доставки назальных глюкокортикоидов

Эффективность и безопасность топических стероидов во многом определяются системами их доставки в полость носа. Характеристика существующих систем ингаляционного введения приведена в **табл. 6.7**. В нашей стране в настоящее время зарегистрированы лекарственные формы в виде дозированного аэрозоля и назального спрея. Последний обладает большей эффективностью доставки препаратов и меньшим количеством местных побочных эффектов, возникающих у больных при использовании глюкокортикоидов (носовые кровотечения, сухость и жжение в носу, зуд и чихание). Считается, что они обусловлены раздражающим действием фреона и высокой скоростью поступле-

ния лекарств в полость носа, наблюдаемой при применении дозированных аэрозолей.

### Место в терапии

Назальные стероиды эффективны при сезонном (интермиттирующем) и круглогодичном (персистирующем) аллергическом рините, полипозе носа, неаллергическом рините с эозинофилией, идиопатическом (вазомоторном), медикаментозном и профессиональном ринитах.

Топические глюкокортикоиды характеризуются относительно медленным началом действия (на 3—5-й день), а их максимальный эффект развивается в течение нескольких дней и недель. Наиболее быстро начинает действовать мометазон (через 12 ч). При выраженном отеке слизистой оболочки носа перед введением этих препаратов рекомендуется использование сосудосуживающих средств

**Таблица 6.7. Эффективность доставки препаратов в полость носа с помощью различных дозирующих устройств**

| Дозирующее устройство | Количество препарата, доставляемое больному (% от однократной дозы) | Количество препарата, остающееся в полости носа (% от доставленной дозы) |
|-----------------------|---|--|
| Дозирующий аэрозоль   | 64  | 20   |
| Назальный спрей       | 100   | 50   |
| Турбухалер            | 70  | 90   |

или короткого курса (4—5 дней) системных глюкокортикоидов.

❖ В многочисленных доклинических и клинических исследованиях доказано, что интраназальный глюкокортикоид мометазона фуруат (**Назонекс**) обладает выраженной противовоспалительной активностью, благоприятными фармакокинетическими свойствами (системная биодоступность < 0,1%, быстрое начало действия) и высокой эффективностью при сезонном и круглогодичном аллергических ринитах. Уменьшение выраженности их симптомов сопровождается улучшением течения сопутствующей бронхиальной астмы [Expert Opin Pharmacother. 2003; 4: 1579—91]. Достижению благоприятных клинических исходов при применении Назонекса способствует удобный способ дозирования (1 раз в сутки), улучшающий аккуратность соблюдения больными назначенного режима лечения [Clin Ther. 1997;19: 27—38].

В международных согласительных документах рекомендуется использование сочетания современных антигистаминных средств и топических глюкокортикоидов. Такая комбинация позволяет добиться более быстрого эффекта, повышает терапевтическую активность стероидов и усиливает их влияние на симптомы конъюнктивита.

В последние годы установлено, что лечение назальными глюкокортикоидами приводит не только к уменьшению выраженности симптомов ринита, но уменьшает частоту обострений у больных сопутствующей БА. Вероятно, это обусловлено торможением ринобронхиального рефлекса, восстановлением носового дыхания и уменьшением действия на нижние дыхательные пути аллергенов, пол-

лютантов и холодного воздуха. По-видимому, определенное значение имеет снижение секреции в полости носа медиаторов IgE-зависимой аллергической реакции, которые путем аспирации и через кровь могут попадать в бронхи и способствовать развитию воспалительных изменений их слизистой оболочки.

## Побочные эффекты и предостережения

### Местные побочные эффекты

Локальные эффекты (зуд в носу и чихание, сухость и жжение слизистой носа и глотки, носовые кровотечения) наблюдаются у 2—10 % пациентов. Они чаще встречаются при использовании дозированных ингаляторов и, вероятно, обусловлены раздражительным эффектом пропеллента. Как правило, эти эффекты появляются в течение первых дней лечения и редко являются поводом для отмены препаратов. При их появлении рекомендуется снизить используемую дозу и перейти к использованию назального спрея. Для предупреждения сухости слизистой оболочки рекомендуется регулярное закапывание в каждую половину носа нейтрального масла или физиологического раствора после ингаляций глюкокортикоидов.

При использовании назальных стероидов описаны единичные случаи перфорации носовой перегородки. Для профилактики этого возможного побочного эффекта рекомендуется вводить препарат в полость носа в строго сагиттальном направлении.

Важно отметить, что даже при длительном применении (1—3 года) интраназальные ГКС (БДП, ТАА, БУД, МФ, ФП) не угнетают мукоцилиарную активность эпителия полости носа и не вызывают атрофических изменений в слизистой оболочке. Это подтверждено данными элек-

тронной микроскопии, а также исследованиями скорости мукоцилиарного транспорта у больных на фоне лечения.

### Системные побочные эффекты

Риск развития системных побочных эффектов при использовании назальных глюкокортикоидов низкий. В большинстве исследований не установлено их отрицательного влияния на систему “гипофиз-гипоталамус-надпочечники”, обмен костной ткани, внутриглазное давление, прозрачность хрусталика глаза. Это обусловлено невысокими дозами и особенностями фармакокинетики назальных стероидов. Вопрос о воздействии назальных ГКС на рост детей не изучен окончательно. Одно из проведенных исследований доказало возможность замедления роста ребенка при лечении интраназальным аэрозолем беклометазона. Подобные явления не были отмечены при лечении флутиказоном и мометазоном.

❖ Обладая минимальной биодоступностью, мометазона фуруат (**Назонекс**) имеет самый низкий потенциал системных побочных эффектов среди всех интраназальных ГКС [Clin Ther. 2001; 23: 1339—54] и рассматривается в качестве препарата выбора для длительного лечения [BioDrugs. 2001; 15: 453—63]. Мометазона фуруат не угнетает гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему в дозах, превышающих терапевтические в 20 раз [Clin Ther. 1997; 19: 27—38]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании при лечении препаратом в течение 1 года детей 3—9 лет, страдающих круглогодичным ринитом, замедления роста не выявлено [Pediatrics. 2000; 105: E22]. При длительном применении мометазона фуруат не вы-

зывает атрофии слизистой оболочки носа. Напротив, он может улучшать состояние эпителия и уменьшать количество воспалительных инфильтратов в слизистой носа [J Allergy Clin Immunol. 2001; 108 (1 Suppl): S54—8]. Мометазона фуруат является единственным интраназальным глюкокортикоидом, разрешенным к применению у детей младшего возраста (с 2 лет) [Expert Opin Pharmacother. 2003; 4: 1579—91].

Пациенты, страдающие АР и бронхиальной астмой, нередко пользуются как ингаляционными, так и интраназальными глюкокортикоидами. Это следует учитывать при расчете суточной дозы топических стероидов.

### Противопоказания

Интраназальное введение глюкокортикоидов противопоказано в случаях их индивидуальной непереносимости, при геморрагическом диатезе и наличии в анамнезе повторных носовых кровотечений.

### Взаимодействия

Не описаны.

### Литература

1. Сергеев П.В., Духанин А.С., Шимановский Н.Л. Плазматическая мембрана клетки-мишени и стероидные гормоны: начало спора или его завершение? *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* № 10, 1995; 342—345.

2. Adcock I., Maneechotesuwan K., Usmani O. Molecular interaction between glucocorticoids and long-acting  $\beta_2$  agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.* № 6, 2002; 110: 261–268.
3. Allen D. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J. Allergy Clin. Immunol.* № 4, 2000; 106: 179–190.
4. Alsaeedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effect of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* № 1, 2002; 113: 56–65.
5. Barnes P.J., Pedersen S. Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New development. *Am J Respir Crit Care Med.* № 3, 1998; 157 (Pt 2):1–53.
6. Barnes P. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy.* № 10, 2001; 56: 928–936.
7. Barnes P.J. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids. *Eur Respir Rev.* № 78, 2001; 11: 15–22.
8. Barnes P.J. Scientific rationale for combination inhalers with a long-acting and  $\beta_2$ -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J.* № 1, 2002; 19: 182–191.
9. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J. Allergy Clin. Immunol.* № 5, 2001; 108: 334 p.
10. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* № 9356, 2003; 361: 449–456.
11. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* № 3, 2002; 57: 226–230.
12. Clement A., Schrooten P. Systemic corticosteroid therapy. Kalamazoo, Michigan, USA, 1996; 54 p.
13. Global Initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, Publication. № 02-3659, 2002; 176 p.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication. № 2701, 2001; 100 p.
15. Kelly H.W. Comparison of inhaled steroids. *Ann. Pharmacother.* № 2, 1998; 32: 220–232.
16. Kelly H.W. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: Part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled steroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* № 4, 1998; 102 (Pt 2): 36–51.
17. LaForce C. Use of nasal steroids in managing allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* № 3, 1999; 103: (Pt 2): 338–394.
18. Leung D.Y.M., Bloom J.W. Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol.* № 1, 2003; 11: 3–22.
19. Passalacqua G., Albano M., Canonica G.W. et al. Position paper. Inhaled and nasal steroids: safety aspects. *Allergy.* № 1, 2000; 55: 16–32.
20. Szafranski W., Cukier A., Ramiez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* № 1, 2003; 21: 74–81.

## Глава 7. Комбинированные средства для терапии бронхообструктивного синдрома

### Указатель описаний ЛС

**ЛС, содержащие  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия и глюкокортикоиды**  
 Будесонид/формотерол  
*Симбикорт Турбухалер* 755  
 Флутиказон/салметерол

**ЛС, содержащие  $\beta_2$ -адреномиметики и М-холинолитики**  
 Ипратропия бромид/фенотерол  
*Беродуал* 637  
*Беродуал Н* 638

**ЛС, содержащие  $\beta_2$ -адреномиметики и стабилизаторы мембран тучных клеток**  
 Кромоглициевая кислота/изопреналин  
 Кромоглициевая кислота/сальбутамол  
 Кромоглициевая кислота/фенотерол

### Средства, содержащие $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия и глюкокортикоиды

Комбинированные ЛС для ингаляционного введения, содержащие в своем составе ГКС и  $\beta_2$ -АС длительного действия, появились в медицинской практике несколько лет назад. Несмотря на такой короткий срок, они успели занять центральное место в фармакотерапии БА и являются одними из самых перспективных ЛС в оптимизации лечения больных ХОБЛ.

В частности, широкое применение этих ЛС поддержано в новом издании Глобальной стратегии профилактики и лечения БА.

Метаанализ ряда исследований показал, что у пациентов с недостаточным контролем за симптомами, добавление салметерола к терапии как низкими, так и высокими дозами ГКС, способствует большему увеличению функции легких и уменьшению выраженности симптомов, чем увеличение дозы ГКС в два раза. Аналогичные данные получены и при использовании другого  $\beta_2$ -АС длительного действия — формотерола, применение которого позволяет снизить дозу ингаляционных ГКС более чем на 60%.

Использование комбинированных ЛС обладает и другими преимуществами. При назначении ГКС и  $\beta_2$ -АС в виде одной ингаляции, препараты обладают большей эффективностью, чем при назначении по отдельности. При назначении этих ЛС вместе, оба из них попадают на одни и те же участки слизистой оболочки, благодаря чему могут лучше взаимодействовать друг с другом. При назначении ГКС и  $\beta_2$ -АС по отдельности, области, в которых происходит абсорбция ЛС, не всегда совпадают.

Кроме того, комбинированные ЛС обеспечивают лучшую приверженность больных к лечению, а их использование обходится дешевле, чем применение 2 препаратов по отдельности.

---

## Механизм действия

---

Подробно механизмы действия  $\beta_2$ -АС и ГКС изложены в соответствующих разделах. По сравнению с  $\beta_2$ -АС, ГКС обладают значительно большей противовоспалительной активностью, но не влияют непосредственно на тонус бронхов. С другой стороны, ГКС увеличивают количество  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах, благодаря чему усиливается бронхолитическое действие эндогенных катехоламинов и  $\beta_2$ -АС. Применение ГКС препятствует развитию десенситизации и "даун-регуляции" (интернализации)  $\beta_2$ -рецепторов, которые возникают при многократном применении  $\beta_2$ -АС.

Противовоспалительные эффекты  $\beta_2$ -АС, в сравнении с действием ГКС, следует расценивать как незначительные. Однако применение этих ЛС при бронхообструктивном синдроме приводит к существенно более быстрому улучшению бронхиальной проходимости за счет непосредственного воздействия на мышечный слой бронхов. Улучшение показателей спирометрии отмечается уже через несколько минут после назначения  $\beta_2$ -АС, в то время как положительное влияние ГКС наблюдается только к концу первых суток лечения.

В целом можно сказать, что эффекты  $\beta_2$ -АС длительного действия и ГКС у больных с бронхообструктивными заболеваниями взаимно дополняют друг друга (табл. 7.1). Комбинированные ЛС в сравнении с ингаляционными ГКС обладают более быстрым началом действия и

более выраженным бронхорасширяющим эффектом. С другой стороны, в сравнении с  $\beta_2$ -АС, эти ЛС отличает значительно более выраженное противовоспалительное действие. Кроме того, использование комбинированных ЛС повышает количество и чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов.

В ходе проведенных исследований не было отмечено различий в **фармакокинетических параметрах**  $\beta_2$ -АС и ГКС при их назначении по отдельности и в составе комбинированных ЛС. В большей степени на ФК этих ЛС влияют средства доставки.

---

## Место в терапии

---

Показаниями к применению комбинированных ингаляционных ЛС, содержащих  $\beta_2$ -АС и ГКС, являются БА и ХОБЛ. Особенности применения комбинированных ЛС зависят от свойств  $\beta_2$ -АС, входящих в их состав.

При БА комбинированная терапия способна значительно улучшить функцию легких, уменьшить число ночных симптомов, снизить потребность в  $\beta_2$ -АС короткого действия и число обострений. Эти данные позволяют рекомендовать комбинированную терапию всем больным БА, начиная с легкого персистирующего варианта течения.

ЛС, имеющие в своем составе салметерол, должны использоваться только в качестве средств базисной терапии (1 или 2 приема в сутки). Следует помнить, что, если в процессе лечения возникает необходимость увеличения дозы ГКС, больному следует назначить препарат, в составе которого имеется большая доза ГКС. Увеличивать дозу ГКС за счет более частого (более 2 раз в сутки) назначения ЛС не следует из-за

**Таблица 7.1. Местные (по отношению к дыхательным путям) эффекты ингаляционных ГКС и  $\beta_2$ -АС у больных БА**

| Эффекты ЛС  | ГКС | $\beta_2$ -АС  |
|---|-----|----------------|
| Уменьшение транскрипции цитокинов (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF $\alpha$ , GM-CSF, MIF-1, SCF); NO-синтетазы, циклооксигеназы, фосфолипазы A <sub>2</sub> , эндотелина-1, NK <sub>1</sub> -рецепторов, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) | ++  |                |
| Увеличение транскрипции $\beta_2$ -адренорецепторов   | +   | —              |
| Увеличение транскрипции антагонистов IL-1 рецепторов и эндопептидазы  | +   | —              |
| Апоптоз эозинофилов (и снижение их количества)  | +++ | + <sup>1</sup> |
| Снижение количества тучных клеток   | +   | —              |
| Уменьшение проницаемости эндотелия сосудов  | +   | ++             |
| Уменьшение секреции бронхиальных желез  | +   | —              |
| Уменьшение гиперреактивности бронхов  | ++  | —              |
| Бронходилатация   | —   | +++            |
| Стабилизация тучных клеток, снижение продукции гистамина, уменьшение тканевой и плазменной концентраций гистамина   | —   | ++             |
| Уменьшение высвобождения цитокинов Т-лимфоцитами  | —   | +              |
| Увеличение мукоцилиарного клиренса  | —   | +              |
| Уменьшение ионного транспорта и (возможно) уменьшение синтеза медиаторов, секреция ингибирующих факторов в клетках эпителия бронхов   | —   | +              |
| Уменьшение синтеза нейропептидов в афферентных нервных окончаниях   | —   | +              |

<sup>1</sup> В стадии изучения

возможного риска передозировки салметерола.

Препарат, имеющий в своем составе формотерол, может использоваться как ЛС для базисной терапии и (при необходимости) для купирования симптомов БА. В отличие от ЛС, содержащих салметерол, это ЛС можно назначать чаще 2 раз в день, при этом повышение дозы ГКС будет сопровождаться увеличением дозы формотерола, что обеспечивает усиление бронхолитического действия этого ЛС. Также комбинация будесонид/формотерол позволяет гибко дозировать препарат с помощью одного и того же ингалятора, увеличивая или уменьшая дозу от 1 до 4 вдоха в сутки, в зависимости от течения заболевания, вплоть до однократного приема при достижении стабильного контроля за заболеванием.

Применение комбинации ГКС и  $\beta_2$ -АС длительного действия показано у части больных ХОБЛ, отвечающих на пробный курс приема ГКС внутрь улучшением своего состояния. Особенно эти препараты будут эффективны у пациентов, имеющих в анамнезе частые обострения ХОБЛ. В исследовании Szafranski, где пациенты получали монотерапию будесонидом или формотеролом или комбинацию будесонид/формотерол, было показано, что применение комбинированного препарата приводит к более выраженным снижениям числа тяжелых и нетяжелых обострений, повышением показателей ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, качества жизни, по сравнению монотерапией отдельными препаратами (будесонид или формотерол). Данные, полученные в ходе исследования TRISTAN, также показали,

что применение комбинированного ЛС, содержащего салметерола ксинафоат и флютиказона пропионат, значительно улучшает показатели спирометрии, уменьшает выраженность симптомов и положительно влияет на самочувствие пациентов. По этим показателям комбинация салметерола с флютиказоном существенно превосходила не только плацебо, но и монопрепарат флютиказона.

---

## Противопоказания

---

Специфических противопоказаний для использования комбинированных ЛС не существует. В отдельных случаях противопоказанием к назначению комбинированных ЛС является индивидуальная непереносимость веществ, входящих в их состав. Побочные эффекты соответствуют таковым входящим в состав компонентов.

## Средства, содержащие $\beta_2$ -адреномиметики и М-холинолитики

Комбинированные ЛС, в состав которых входят  $\beta_2$ -АС быстрого/короткого действия и МХЛ, применяются для терапии тяжелых обострений БА и в качестве средств скорой помощи у больных ХОБЛ.

В нашей стране доступно одно комбинированное ЛС, содержащее в своем составе  $\beta_2$ -АС быстрого и короткого действия — фенотерол и МХЛ ипратропиум бромид.

линолитики не обладают преимуществами при долговременной терапии БА.

Комбинация  $\beta_2$ -агонистов с ипратропиум бромидом обеспечивает лучшее бронхолитическое действие, чем каждый из ЛС по отдельности, уменьшает риск госпитализации в стационар при обострениях БА, а также имеет преимущества перед назначением теофиллина.

---

## Механизм действия

---

Действие обусловлено свойствами активных компонентов:

- фенотерол —  $\beta_2$ -адреностимулятор короткого действия с быстрым началом бронхолитического эффекта,
- ипратропиум бромид — МХЛ.

Метаанализ ряда клинических исследований у больных с обострением БА показал, что назначение ипратропиум бромид в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия оказывает аддитивное действие в отношении функции легких и значительно снижает риск госпитализации больного. В то же время хо-

---

## Показания

---

Показаниями к назначению комбинированных ингаляционных ЛС, содержащих  $\beta_2$ -АС и МХЛ, являются обострение БА и ХОБЛ.

---

## Побочные эффекты

---

Побочные эффекты, возникающие при назначении комбинированных ЛС, так же как и противопоказания к их применению, не отличаются от соответствующих характеристик составляющих их компонентов.

## Противопоказания

Комбинированные ингаляционные лекарственные средства, содержащие  $\beta_2$ -АС

и МХЛ, не рекомендуется назначать в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами вследствие взаимного ослабления эффектов.

## Средства, содержащие $\beta_2$ -адреномиметики и стабилизаторы мембран тучных клеток

Известно, что ингаляция производных хромоглициевой кислоты, применяемых с целью базисной (противовоспалительной) терапии, у больных БА нередко провоцирует кашель и рефлексорный бронхоспазм. Данный побочный эффект связан с механическим раздражением дыхательных путей у больных с их выраженной гиперреактивностью. Для его предупреждения у таких пациентов непосредственно перед ингаляцией динатрия хромогликата или недокромила натрия рекомендуется использование ингаляционного  $\beta_2$ -адреностимулятора. В связи с этим создано несколько комбинированных ингаляционных ЛС, содержащих в различных вариациях  $\beta_2$ -адреностимуляторы и стабилизаторы мембран тучных клеток: динатрия хромогликат + фенотерол, динатрия хромогликат + сальбутамол, динатрия хромогликат + изопреналин. Кроме того, что они предотвращают рефлексорный кашель и бронхоспазм, комбинированные ЛС отличаются большей эффективностью, чем каждый из компонентов в отдельности, и могут применяться не только для профилактики, но и для купирования приступов БА. Назначение указанных комбинированных ЛС по сравнению с раздельным использованием их компонентов имеет преимущества в связи с большим удобством, экономическими выгодами и приверженностью больных к лечению.

## Литература

1. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В. и др. *Терапевтические возможности дитэка у больных бронхиальной астмой. Терапевт. архив.* №3, 1995; 32—34.
2. Ankerst J., Malolepszy J., Eliraz A. *Budesonid/formoterol in a Single Inhaler is More Effective than a Higher Dose of Inhaled Corticosteroids in Patient with Mild Persistent Asthma.* ERS. 2002; Abstracts CD.
3. Barnes P.J. *Effects of  $\beta_2$ -agonists and steroids on  $\beta_2$ -adrenoreceptor.* *Eur Respir Rev.* № 8, 1998; 55: 210—215.
4. Barnes P.J. *Effects of  $\beta_2$ -agonists on inflammatory cells.* *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1999; 104: 10—17.
5. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. *Inflammatory Mediators of Asthma: An Update.* *PHARM. REV.* 1998; 50: 515—596.
6. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. *Efficacy and safety of inhaled corticosteroids.* *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 51—53.
7. Casavant M.G., Kuffner E.K., Silverman R. et al. *Ipratropium Bromide in Emergency Management of Acute Asthma Exacerbation.* *Annals of Emergency Medicine.* 2000; 35: 47—49.
8. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH and World Health Organization. Executive summary.* 2000.

9. Kia Soong Tan, McFarlane L.C., Lipworth B.J. Concomitant Administration of Low-Dose Prednisolone Protects Against In Vivo  $\beta_2$ -Adrenoceptor Subsensitivity Induced by Regular Formoterol. *Chest*. 1998; 113: 34–41.
10. Lipworth B. Treatment of acute asthma. *Lancet*. 1997; 350 (Suppl II): 18–23.
11. Nelson H.S. Advair: Combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001; 107: 397–416.
12. NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication №. 02-3659. February 2002; 1–177.
13. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000; 320: 1368–1379.
14. TRISTAN COPD study. TRISTAN COPD Newsletter; 09.10.2001; 1–21.
15. W. Szafranski, A. Cukier, A. Ramirez, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81.

## Глава 8. Муколитики и отхаркивающие средства

### Указатель описаний ЛС

#### Муколитики

|                     |     |
|---------------------|-----|
| Амброксол           | 610 |
| Медовент            | 700 |
| Ацетилцистеин       | 629 |
| Флуимуцил гранулы   | 777 |
| Флуимуцил раствор   | 778 |
| Флуимуцил таблетки  | 779 |
| Бромгексин          | 644 |
| Дезоксирибонуклеаза |     |
| Карбоцистеин        | 677 |
| Месна               | 705 |
| Рибонуклеаза        |     |
| Терридеказа         |     |
| Террилитин          |     |
| Трипсин             |     |
| Химотрипсин         |     |

#### Антибиотики/муколитики

|  |     |
|--|-----|
| Тиамфеникола<br>глицинат ацетилцистеинат |     |
| Флуимуцил-антибиотик<br>ИТ               | 775 |

#### Отхаркивающие ЛС

|                      |  |
|----------------------|--|
| Аммония хлорид       |  |
| Глицирам             |  |
| Калия йодид          |  |
| Ликорин              |  |
| Мукалтин             |  |
| Натрия бензоат       |  |
| Натрия гидрокарбонат |  |
| Натрия йодид         |  |
| Терпингидрат         |  |

#### Комбинированные ЛС

|   |     |
|---|-----|
| Сальбутамол/бромгексин/<br>гвайфенезин/ментол |     |
| Аскорил экспекторант                          | 622 |

У больных острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями бронхиальный секрет, продуцируемый слизеобразующими элементами дыхательных путей (бронхиальные железы, бокаловидные клетки), характеризуется высокой вязкостью и адгезивностью. Помимо угнетения мукоцилиарного транспорта, он может вызывать бронхиальную обструкцию вследствие чрезмерного скопления слизи в просвете бронхов. Известно, что именно реологические свойства бронхиального секрета (вязкость, эластичность, адгезивность) определяют возможность свободного его отделения (экспекторации). Следовательно, применение муколитических ЛС, наряду с антибактериальными, бронхорасширяющими и противовоспалительными ЛС, является патогенетически обоснованным. Муколитические ЛС, изменяя реологические свойства мокроты, влияют на ее консистенцию и оказывают нормализующее действие на биохимический состав бронхиальной слизи.

### Муколитики

Все мукоактивные ЛС подразделяются на 3 основные группы:

- муколитики, влияющие на реологические свойства (вязкость и эластичность) слизи, в частности, протеолитические ферменты, ацетилцистеин;
- мукокинетики, ускоряющие транспорт слизи;
- мукорегуляторы, уменьшающие образование слизи (карбоцистеин, глюкокортикоиды, М-холиноблокаторы).

Откашливание мокроты наиболее затруднено при наличии густого, вязкого секрета. В этом случае самыми эффективными ЛС являются муколитики.

## Механизм действия и фармакологические эффекты

Муколитики химически разрушают молекулы гликопротеидов (мукополисахаридов) мокроты, вызывая их деполимеризацию. Они подразделяются на ферментные и неферментные ЛС.

Протеолитические ферменты разрушают пептидные связи в молекуле белка, а также расщепляют высокомолекулярные продукты распада белков (полипептиды) или нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК). Они назначаются ингаляционно или внутримышечно при тяжелых трахеобронхитах, бронхоэктазии, ателектазах, муковисцидозе. К ним относятся трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, террилитин и терридеказа.

Неферментные муколитики разрывают дисульфидные связи между белковыми молекулами мокроты. К неферментным муколитикам относятся ацетилцистеин, карбоцистеин, месна, бромгексин и амброксол.

Ацетилцистеин, являясь производным L-цистеина, содержащего в своей молекуле реактивные сульфгидрильные группы, оказывает прямое муколитическое действие: свободные SH-группы ЛС разрушают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов бронхиальной слизи. В результате происходит деполимеризация макромолекул мукопротеидов, и бронхиальная слизь становится менее вязкой и адгезивной.

Ацетилцистеин уменьшает способность микроорганизмов колонизироваться на поверхности слизистой дыхательных путей, проявляя спарринг-эффект с антибиотиками. Ацетилцистеин одновременно является мощным антиоксидантом, оказывающим как прямое, так и непрямое действие. Прямое антиокси-

дантное действие обусловлено наличием свободной сульфгидрильной группы, взаимодействующей с электрофильными группами свободных радикалов и реактивных кислородных метаболитов, ответственных за развитие острого и хронического воспаления легочной ткани и дыхательных путей. Одним из результатов прямого антиоксидантного действия ацетилцистеина является защита  $\alpha_1$ -антипротеина. Являясь предшественником глутатиона, принимающего участие в процессах детоксикации организма, защиты слизистых дыхательных путей от внешних и внутренних повреждающих воздействий, препарат оказывает и непосредственное антиоксидантное действие.

Карбоцистеин обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим эффектами. Механизм его действия связан с активацией сиаловой трансферазы, фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов. Карбоцистеин нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиалопротеинов бронхиального секрета (уменьшает количество нейтральных гликопептидов и увеличивает количество гидроксисиалогликопептидов), что нормализует вязкость и эластичность слизи. Под воздействием ЛС происходит регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, уменьшение (до нормы) количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, а значит, и снижение количества вырабатываемой ими слизи. Помимо этого, восстанавливается секреция иммунологически активного IgA (фактора специфической защиты) и число сульфгидрильных групп (фактора неспецифической защиты), улучшается мукоцилиарный клиренс (потенцируется деятельность ресничек эпителия бронхов). Таким образом, это ЛС демонстрирует двойное действие — как муколитик, уменьшая

патологическую вязкость, тягучесть слизи, облегчая ее экспекторацию, и как мукорегулятор, улучшая регенерацию слизистой оболочки дыхательных путей. При этом действие карбоцистеина распространяется на все поврежденные отделы дыхательных путей — заметно ускоряются репаративные процессы в слизистой оболочке бронхов, трахеи, глотки, носовых ходов и околоносовых пазух, полости среднего и внутреннего уха.

Бромгексин и амброксол обладают сходными эффектами, но амброксол является активным метаболитом бромгексина и превосходит его по силе действия. Бромгексин и амброксол активируют гидролизующие ферменты и высвобождение лизосом из клеток Клара, вызывают деполимеризацию и разрушение кислых мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты, уменьшая ее вязкость (муколитическое действие); усиливая функцию бронхиальных желез и изменяя химический состав их секрета, нормализуют соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты за счет стимуляции серозных клеток бронхиальных желез и увеличения синтеза нейтральных мукополисахаридов, разжижая мокроту (мукокинетическое действие); раздражая рецепторы желудка и рефлекторно стимулируя нейроны рвотного и дыхательного центров, усиливают двигательную активность ресничек мерцательного эпителия бронхов и перистальтику бронхиол (отхаркивающее действие); обволакивают слизистую оболочку бронхов, угнетают высвобождение гистамина из лейкоцитов и тучных клеток, продукцию лейкотриенов, цитокинов и свободных кислородных радикалов, оказывая местный противовоспалительный эффект и уменьшая отек (противовоспалительное действие). Кроме того, эти ЛС оказывают некоторое противокашлевое действие, увеличивают синтез сурфактанта в альвеолярных

пневмоцитах и уменьшают его распад (антиателектатическое действие), повышают образование секреторного IgA (иммуномодулирующее действие).

---

## Фармакокинетика

---

Ферментные муколитики назначаются внутримышечно, ингаляционно или эндобронхиально (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза), либо только ингаляционно (дезоксирибонуклеаза, террилитин) или эндотрахеально (терридеказа). Все современные муколитические ЛС могут применяться также внутрь и внутривенно, кроме месны, действие которой проявляется только при непосредственном контакте с бронхиальным секретом.

Амброксол и бромгексин вводятся ингаляционно, внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно. Они хорошо растворяются в липидах, быстро и практически полностью всасываются из кишечника, но подвергаются биотрансформации первого прохождения, особенно бромгексин. Поэтому биодоступность амброксола составляет 70—80%, а бромгексина — лишь 20%. Максимальная концентрация амброксола в плазме крови достигается через 0,5—3 ч (в среднем через 2 ч) и составляет при приеме дозы 30 мг 88,8 нг/мл. Максимальная концентрация бромгексина отмечается через 0,5—1 ч после приема. Терапевтическая концентрация амброксола находится в пределах от 30 до 135 нг/мл. С белками плазмы связывается на 75—90%. Бромгексин также в значительной степени связывается с белками. Оба препарата способны к кумуляции. Период полураспределения амброксола — 1,3 ч. Период полувыведения из плазмы амброксола — 6—12 ч, бромгексина — 6,5 ч. Выведение амброксола двухфазное: у амброксола первая фаза состав-

ляет 1,3 ч, вторая — 8,8 ч, у бромгексина — 1 и 15 ч соответственно. Бромгексин в печени подвергается деметилированию и окислению. Амброксол является активным метаболитом бромгексина. Амброксол метаболизируется до 3,5-диброммантраниловой кислоты и 6,8-дибром-3-(транс-4-гидроксициклогексил)-1, 2, 3, 4-тетра-гидроксихиназолина и их глюкуроноидов. Печеночный клиренс около 53 мл/мин. Оба препарата на 90% экскретируются почками, в основном в виде метаболитов (в неизмененном виде выводится только 5% амброксола). Проникают через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в материнское молоко.

Ацетилцистеин вводится ингаляционно, внутрь, внутримышечно, внутривенно. При пероральном приеме он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. ЛС подвергается интенсивной биотрансформации первого прохождения в печени (деацетируется в активный метаболит — цистеин) и отчасти в кишечной стенке. Поэтому иодоступность низкая — не более 10%. Однако этого оказывается достаточным для создания терапевтических концентраций в легких. Максимальная концентрация в плазме крови ( $\approx 2$  мкмоль/л) достигается через 1 ч после введения. На 50% связывается с белками. После системного введения ацетилцистеин распределяется во всем организме равномерно, при этом в тканях и плазме крови отмечается значительное возрастание количества сульфгидрильных групп (0,33—0,47 л/к). Проникает через плаценту.  $T_{1/2}$  — 1 ч. При циррозе печени он увеличивается до 8 ч. Путь элиминации преимущественно печеночный. Выводится в виде активных и неактивных метаболитов: неорганических сульфатов, N-ацетилцистеина, N,N-диацетилцистеина и эфира цистеина. Почечный клиренс составляет 30% от общего клиренса.

Карбоцистеин вводится внутрь. После перорального приема максимальная концентрация в сыворотке крови и слизистой оболочке дыхательных путей создается через 2 ч. Терапевтическая концентрация поддерживается в течение 8 ч.  $T_{1/2}$  — 3 ч 15 мин. Полное выведение происходит через 3 суток преимущественно с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Месна применяется только ингаляционно.

### Место в терапии

В числе первых ЛС, оказывающих влияние на реологические свойства бронхиального секрета, стали применяться ферментные препараты — трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза. Они назначались при тяжелых трахеобронхитах, бронхоэктазии, ателектазах, муковисцидозе. Наблюдавшееся при этом улучшение дренажной функции бронхов способствовало и уменьшению активности воспаления слизистой дыхательных путей. Препараты использовались в виде ингаляций или эндобронхиальных инстилляций. Обычно значительное разжижение мокроты и улучшение ее отхождения наблюдалось к 5—7-му дню лечения; продолжительность курсового лечения составляла 10—15 дней. Однако в настоящее время применение протеолитических ферментов, особенно у больных с хронической бронхиальной обструкцией, признается нецелесообразным вследствие серьезных нежелательных эффектов.

Муколитики назначают при наличии вязкой, трудно откашливаемой слизистой, слизисто-гноющей или гноющей мокроты (при трахеите, остром и хроническом бронхите, бронхолите, пневмонии, ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, му-

ковисцидозе, при ателектазе в результате мукоидной закупорки бронхов, у больных с трахеостомой), для профилактики осложнений после операций на органах дыхания, после эндотрахеального наркоза, а также для облегчения отхождения секрета при риносинуситах. Особый интерес в ряду данных ЛС вызывает ацетилцистеин, сочетающий в себе свойства муколитика и антиоксиданта. При длительном курсовом применении ацетилцистеина отмечается уменьшение частоты и тяжести обострений у пациентов с хроническим бронхитом и муковисцидозом.

❖ Муколитическая активность **Флуимуцила®**, связанная с прямым действием N-ацетилцистеина на структуры гликопротеидов, входящих в состав слизи, изучена в большом количестве исследований. С сегодняшних позиций Флуимуцил рассматривается как лекарственное средство, обладающее муколитическими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Эти свойства лекарственного препарата используются для лечения и профилактики ряда респираторных заболеваний и заболеваний, связанных с оксидативным стрессом. При лечении респираторных инфекционных заболеваний назначение Флуимуцила способствует более успешному разрешению. Установлено, что Флуимуцил снижает способность микроорганизмов колонизироваться на поверхности дыхательных путей, проявляя спарринг-эффект с антибиотиками. Данные метаанализов доказали, что профилактическое лечение Флуимуцилом снижает частоту и продолжительность обострений у больных с хро-

ническим бронхитом [Stay C. et al./Eur. Resp. J. 2000, Grandje E.M. et al./Clinical Therapeutics. 2000]. На основании обобщенных доказательств Флуимуцил рекомендован для лечения и профилактики обострений ХОБЛ в суточной дозе 600 мг длительными курсами.

Амброксол и бромгексин применяются также в приступном периоде бронхиальной астмы, сопровождающимся секрецией вязкой мокроты, и у детей с пониженным синтезом сурфактанта (ранний возраст, недоношенность, респираторный дистресс-синдром, длительное течение бронхита, пневмонии, муковисцидоз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, длительная оксигенотерапия или ИВЛ). Способность обоих ЛС потенцировать синтез сурфактанта и отсутствие тератогенного эффекта позволяют использовать их для профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных при назначении беременным женщинам в последнем триместре беременности. При муковисцидозе также потенциально полезна способность амброксола продуцировать сурфактант. Карбоцистеин при муковисцидозе показан в связи с вызываемым им торможением выработки вязкой мокроты и мукорегуляторным действием. Продолжительность курсовой терапии муколитическими ЛС при муковисцидозе не должна превышать 1 месяца; при необходимости повторные курсы лечения могут быть проведены с 1—2-месячными интервалами. Показана возможность профилактики обострений ХОБЛ путем длительного приема муколитических ЛС (3—6 мес).

После перорального приема амброксола его действие начинается через 30 мин

и продолжается 6—12 ч. Максимальный эффект появляется на 3-й день лечения. При лечении хронических заболеваний за 2 недели терапии количество мокроты и ее вязкость уменьшаются наполовину. Бромгексин уступает амброксолу по эффективности. Действие ацетилцистеина начинается через 30—90 мин после приема и сохраняется в течение 2—4 ч. Назначение его при острых заболеваниях приводит к быстрому освобождению дыхательных путей от мокроты (в течение 7—10 дней). При назначении карбоцистеина через 3—5 дней увеличивается объем мокроты, а к 9-му дню — снижается.

**Топические (интраназальные) мукоактивные ЛС** представлены в нашей стране одним лишь **ацетилцистеином в комбинации с туаминогептана сульфатом**, выпускаемым в виде назального аэрозоля. Назначение ацетилцистеина в комбинации с туаминогептана сульфатом интраназально показано при хроническом и атрофическом ринитах, а также послеоперационном рините, сопровождающемся образованием вязкого секрета и корок в полости носа.

---

### **Противопоказания и предостережения, побочные эффекты**

---

Ферментные муколитики могут вызывать бронхоспазм, аллергические реакции, повреждение слизистой оболочки бронхов и кровохаркание, усиление деструкции межальвеолярных перегородок при дефиците  $\alpha_1$ -антитрипсина, побочные эффекты со стороны других органов. Они противопоказаны при эмфиземе легких с дыхательной недостаточностью, туберкулезе легких, декомпенсированной сердечной недостаточности, дистрофии и циррозе печени, инфекционном

гепатите, панкреатите, геморрагических диатезах.

Неферментные муколитики противопоказаны при легочном кровотечении, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В ряде случаев они вызывают диспепсические явления (изжогу, тошноту, рвоту, боли в животе, диарею или запоры), обострение язвенной болезни и желудочно-кишечное кровотечение, повышение активности аминотрансфераз, гиперсаливацию или сухость во рту, ринорею, аллергические реакции. Ацетилцистеин, карбоксиметилцистеин и месна могут провоцировать бронхоспазм. Иногда, особенно при парентеральном введении ацетилцистеина, происходит значительное увеличение объема жидкой мокроты, поэтому в ОИТР больным с неэффективным кашлем его следует применять с осторожностью. Амброксол и бромгексин противопоказаны при судорожном синдроме. При тяжелой почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования этих ЛС. При муковисцидозе следует обращать внимание на возможное противокашлевое действие амброксола и бромгексина и своевременно их отменять. При внутривенном введении этих ЛС возможны чувство оцепенения, артериальная гипотензия, одышка, лихорадка с ознобом. Все муколитики противопоказаны в первом триместре беременности и при кормлении грудью. С целью профилактики рефлексорного бронхоспазма у больных бронхиальной астмой перед ингаляционным введением муколитиков следует применить ингаляционный  $\beta_2$ -адреномиметик.

---

### **Взаимодействия**

---

Лекарственные взаимодействия муколитических ЛС см. **табл. 8.1.**

**Таблица 8.1. Лекарственные взаимодействия муколитических ЛС**

| ЛС  | Результат взаимодействия  |
|---|---|
| Муколитики + противокашлевые препараты  | Застой мокроты в дыхательных путях  |
| Неферментные муколитики + антибиотики (амоксциллин, макролиды, доксициклин)                 | Повышение концентрации антибиотиков в дыхательных путях   |
| Неферментные муколитики + протеолитические ферменты   | Инактивация   |
| Неферментные муколитики + щелочные растворы   | Инактивация   |
| Ацетилцистеин + антибиотики (ампициллин, амфотерицин В, тетрациклин (исключая доксициклин)) | При одновременном применении возможно взаимодействие с тиоловой группой ацетилцистеина, поэтому интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 часов |
| Ацетилцистеин + парацетамол   | Снижение гепатотоксического действия парацетамола   |
| Карбоцистеин + теофиллин  | Усиление бронхолитического эффекта  |
| Карбоцистеин + глюкокортикоиды  | Синергизм действия на дыхательные пути  |

## Отхаркивающие средства

Скопление мокроты в дыхательных путях является одной из причин бронхиальной обструкции и способствует развитию инфекционно-воспалительного процесса в легких.

К **отхаркивающим средствам** относятся: ЛС растительного происхождения (ликорина гидрохлорид, корень солодки и его препарат глицирам, корень алтея и его препарат мукалтин, корень ипекакуаны и истода, корневища с корнями девясила и синюхи, плоды аниса и фенхеля, побеги багульника, трава термопсиса, душицы, фиалки и чабреца, листья мать-и-мачехи, подорожника и эвкалипта, сосновые почки, росянка, тимьян, препарат плюща и др.), ЛС минерального происхождения (терпингидрат, йодиды натрия и калия, бензоат и гидрокарбонат натрия, хлорид аммония) и комбинированные ЛС. В состав комбинированных ЛС может входить противокашлевое ЛС центрального действия, антигистаминное, отхаркивающее и деконгестантное ЛС. Часто они также содержат бронхо-

литический, жаропонижающий или антисептический компонент.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

После приема внутрь отхаркивающие ЛС раздражают рецепторы желудка и рефлекторно стимулируют нейроны рвотного, дыхательного и кашлевого центров, что приводит к усилению перистальтики бронхиол и повышению активности мерцательного эпителия бронхов (собственно отхаркивающее действие). Кроме того, они усиливают функцию бронхиальных желез, вызывая разжижение мокроты, уменьшение ее вязкости и увеличение объема (резорбтивное секретолитическое действие). При ингаляционном применении они оказывают прямое секретолитическое действие. Выделяясь с секретом бронхиальных желез, некоторые из отхаркивающих ЛС обладают также обволакивающим действием, оказывая ме-

ственный противовоспалительный эффект и уменьшая отек.

### Фармакокинетика

Фармакокинетика отхаркивающих ЛС, большинство из которых является препаратами растительного происхождения, мало изучена.

### Место в терапии

Отхаркивающие средства применяются при продуктивном кашле с целью улучшения отхождения и облегчения откашливания мокроты.

### Противопоказания и предостережения

Назначение отхаркивающих ЛС при сухом кашле может приводить к его усилению. При передозировке возможна рвота. Необходимо отметить, что растительное происхождение ЛС еще не означает полной безопасности его применения у ребенка, особенно раннего возраста. Так, препараты ипекакуаны и термопсиса способствуют значительному увеличению объема бронхиального секрета, усиливают позывы на рвоту. У детей раннего возраста, детей с поражением ЦНС, высоким риском рвоты и аспирации противопоказаны отхаркивающие ЛС, увеличивающие объем секрета и усиливающие рвотный рефлекс. Отхаркивающие ЛС рефлекторного действия противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Анис, солодка и душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом.

### Взаимодействия

См. таблицу 8.2.

**Таблица 8.2. Лекарственные взаимодействия отхаркивающих ЛС**

| ЛС                                    | Результат взаимодействия                                |
|---------------------------------------|---|
| Отхаркивающие ЛС + противокашлевые ЛС | Скопление мокроты в дыхательных путях                   |
| Отхаркивающие ЛС + антибиотики        | Повышение концентрации антибиотиков в дыхательных путях |

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. *Клиническая фармакология болезней органов дыхания*. М.: Универсум Паблшинг, 1996; 131—5.
2. Allegra L., Cordaro C.I., Grassi C. *Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. *Respiration*. 1996; 63 (3): 174—80.
3. Braga P.C., Allegra L. *Drugs in bronchial mucology*. Raven Press, 1989.
3. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. NHLBI/WHO Workshop Report. Publication № 2701, 2001.
4. Poole P.J., Black P.N. *Oral mucolitic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review*. *BMJ*. 2001; 16: 1271—4.
6. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. *ERS — Consensus statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1405—6.

## Глава 9. Противокашлевые средства

### Указатель описаний ЛС

|                 |     |
|-----------------|-----|
| Бутамират       | 646 |
| Глауцин         | 654 |
| Декстрометорфан | 661 |
| Кодеин          |     |
| Леводропропизин |     |
| Ледин           |     |
| Окселадин       | 724 |
| Пентоксиверин   |     |
| Преноксидиазин  |     |
| Типепидин       |     |
| Фолкодин*       |     |
| Этилморфин      | 819 |

Кашель представляет собой сложную рефлекторную реакцию дыхательных путей, основной функцией которой является восстановление их нормальной проходимости.

Возникновение кашля может быть обусловлено раздражением кашлевых рецепторов носа, ушей, задней стенки глотки, трахеи, бронхов, плевры, диафрагмы, перикарда, пищевода. Внешние и внутренние факторы (инородные тела, холодный и сухой воздух, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистых оболочек дыхательных путей и т.д.) возбуждают кашлевые рецепторы, подразделяющиеся на **ирритантные**, быстро реагирующие на механические, термические, химические раздражители, и **С-рецепторы**, преимущественно стимулирующиеся медиаторами воспаления (простагландинами, кининами, субстанцией Р и др.). Возникающий при этом импульс передается через афферентные волокна блуждающего нерва в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, сокращение которых приводит к закрытию голосовой щели с последующим ее открытием и выталкиванием с большой скоростью воздуха, что проявляется кашлем.

Кроме того, кашель может быть вызван или подавлен произвольно, поскольку формирование кашлевого рефлекса находится под контролем коры головного мозга.

Кашель классифицируется по характеру (непродуктивный, или сухой, и продуктивный, или влажный кашель), по интенсивности (покашливание, легкий и сильный кашель), по продолжительности (эпизодический, приступообразный и постоянный кашель), по течению (острый — до 3 недель, затяжной — более 3 недель и хронический — 3 месяца и более).

В ряде случаев кашель теряет свою физиологическую целесообразность и не только не способствует разрешению патологического процесса в респираторной системе, но и приводит к развитию осложнений.

Рефлекторная дуга кашлевого рефлекса включает рецепторы, кашлевой центр, афферентные и эфферентные нервные волокна, и исполнительное звено — дыхательную мускулатуру. Наиболее эффективно кашель подавляется на двух уровнях — рецепторном и уровне кашлевого центра. В связи с этим **противокашлевые ЛС подразделяются на 2 группы: центрального и периферического действия**. В свою очередь ЛС центрального действия можно разделить на наркотические и ненаркотические ЛС.

### **Механизм действия и фармакологические эффекты**

#### **Наркотические противокашлевые ЛС центрального действия**

К ним относятся такие морфиноподобные соединения, как кодеин, этилморфин и декстрометорфан, которые подавляют функцию кашлевого центра продолговатого мозга. Наиболее известным противокашлевым ЛС наркотического действия является кодеин, являющийся природным наркотическим анальгетиком из группы агонистов опиатных рецепторов. ЛС из группы кодеина весьма эффективны, однако имеют существенные недостатки. Их противокашлевое действие не является избирательным, они одновременно угнетают дыхательный центр. **Декстрометорфан** — синтетическое противокашлевое средство, по химической структуре и активности близок опиатам (кодеину); оказывает центральный эффект, повышая кашлевой порог.

#### **Ненаркотические противокашлевые ЛС центрального действия**

К ним относятся окселадин, бутамират, глауцин, пентоксиверин, ледин и фолко-

дин, которые обладают избирательным центральным действием. Они частично подавляют кашлевой центр, не оказывая при этом выраженного угнетающего влияния на дыхательный центр. Не уступая по силе действия кодеину, они не вызывают привыкания и пристрастия, не угнетают дыхание и не влияют на моторику кишечника (не вызывают запоров). Некоторые противокашлевые ЛС имеют дополнительные эффекты, улучшающие их действие. Так, для **окселадина, бутамирата и ледина** характерно некоторое бронхолитическое действие. Бутамират обладает также отхаркивающим и противовоспалительным эффектами.

#### **Ненаркотические противокашлевые ЛС периферического действия**

К этой группе препаратов относятся преноксдиазин, леводропропизин, бенпропирин и битиодин, оказывающие влияние на афферентный компонент кашлевого рефлекса, действуя на слизистую оболочку дыхательных путей как анестетик и уменьшая рефлекторную стимуляцию кашлевого рефлекса. Кроме того, они оказывают местное противовоспалительное действие, способствуют расслаблению гладкой мускулатуры бронхов.

**Обволакивающие ЛС** также относятся к периферическим противокашлевым ЛС афферентного действия. Действие их основано на создании защитного слоя на слизистой оболочке носо- и ротоглотки. Они представляют собой таблетки для рассасывания во рту или сиропы и чаи, содержащие растительные экстракты эвкалипта, акации, лакрицы, дикой вишни, липы и т.д., глицерин, мед и т.д.

Одним из путей воздействия на афферентную часть рефлекторной дуги является также применение **аэрозолей и паровых ингаляций** для увлажнения сли-

зистых оболочек дыхательных путей. Ингаляции водяного пара, сами по себе или с добавлением хлорида натрия или растительных отваров или экстрактов — самый доступный метод увлажнения. Наряду с ингаляциями может быть использовано обильное питье.

Противокашлевые ЛС с **местноанестезирующей активностью** снижают чувствительность першения и раздражения в горле, понижают чувствительность к различным раздражающим факторам, ослабляя кашлевой рефлекс. Препараты используются в виде ЛС для рассасывания в полости рта.

**Местные анестетики (бензокаин, циклаин, тетракаин)** также являются ЛС афферентного действия, но используются только в условиях стационара по специальным показаниям.

---

## Фармакокинетика

---

Большинство ЛС хорошо всасываются после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови кодеина достигается через 1 ч, бутамирата цитрата — через 1,5 ч. В последнем случае она составляет 6,4 мкг/мл, связь с белками — 95%. Оба ЛС подвергаются биотрансформации в печени и почти полностью выводятся с мочой в виде метаболитов и в неизменном виде.  $T_{1/2}$  кодеина — 3—4 ч, бутамирата цитрата — 6 ч. Изучение фармакокинетики большинства других ЛС и их компонентов не проводилось.

---

## Место в терапии

---

Противокашлевые ЛС применяются с целью подавления частого сухого кашля, нарушающего состояние больного. При кашле, связанном с раздражением верхних дыхательных путей, показано применение

противокашлевых ЛС с местноанестезирующей активностью. Они являются ЛС симптоматической терапии при лечении воспалительных процессов в глотке (ангины, фарингиты) и гортани (ларингиты). Собственно местные анестетики используются для афферентного торможения кашлевого рефлекса при проведении бронхоскопии или бронхографии.

---

## Тактика выбора ЛС при кашле

Если поводом для назначения ЛС является собственно кашель, лучше использовать ЛС, действующее на специфическую для данного случая причину кашля. Противокашлевые ЛС являются средствами симптоматической терапии. Для облегчения кашля, связанного с явлениями острой респираторной инфекции, показаны увлажняющие ингаляции и ЛС с обволакивающим периферическим действием или их сочетание с ненаркотическими ЛС центрального действия типа преноксдиазина. При наличии мокроты целесообразно назначение отхаркивающих ЛС или муколитиков. При кашле у больного с явлениями бронхоспазма наряду с увлажнением целесообразно назначение бронхолитиков и противовоспалительных ЛС, однако противопоказаны наркотические противокашлевые ЛС и муколитики, за исключением бромгексина и амброксола. Для целенаправленного подавления непродуктивного кашля, обусловленного раздражением слизистой дыхательных путей (например, при коклюше), у детей возможно использование противокашлевых ненаркотических ЛС центрального действия.

---

## Противопоказания и предостережения

---

Назначение противокашлевых ЛС больному с влажным кашлем приводит

к застою мокроты в дыхательных путях, что ухудшает бронхиальную проходимость и может способствовать развитию пневмонии. Наркотические противокашлевые ЛС могут вызывать угнетение дыхания.

### **Литература**

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М., 1997; 530.
2. Даниляк И.Г. *Кашель: Этиология, патофизиология, диагностика, лечение. Пульмонология*. 2001; 3: 33–7.
3. *Клиническая фармакология*. Под ред. В.Г. Кукеса. М., 1991.
4. Лекманов А. *Кашель: если лечить, то чем? Материалы VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*. Учебные вести. 2001; 19.
5. Самсыгина Г.А. *Противокашлевые препараты в педиатрии. Consilium medicum*. 2001; 2: 18–22.
6. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. Рязань, 2000.

## Глава 13. Газы, применяемые для лечения заболеваний органов дыхания

### Указатель описаний ЛС

Гелиокс  
Кислород  
Оксид азота

### Кислород

**Кислородотерапия относится к наиболее важным, жизнеспасющим методам лечения угрожающих и тяжелых состояний.** Как и всякое ЛС,  $O_2$  требует соблюдения правильного дозирования, четких показаний к назначению. Важное значение имеют методы доставки  $O_2$ . Неадекватное дозирование  $O_2$  и отсутствие мониторинга кислородотерапии могут привести к серьезным последствиям. Применение  $O_2$  является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии гипоксемии. Кроме того, кислородотерапия применяется при некоторых состояниях, не сопровождающихся снижением  $P_aO_2$ : при легочной гипертензии, отравлении угарным газом, пневмотораксе и т.п.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

- Основным эффектом кислородотерапии является коррекция гипоксемии, т.е. восстановление нарушенного транспорта  $O_2$ , в первую очередь за счет повышения в крови  $O_2$ , связанного с гемоглобином. Это приводит к увеличению доставки  $O_2$  к сердцу, головному мозгу и другим жизненно важным органам.
- Кислородотерапия уменьшает легочную вазоконстрикцию и ЛСС, вследствие чего повышается ударный объем и сердечный выброс, уменьшается почечная вазоконстрикция и возрастает экскреция натрия. Кроме того, кислородотерапия приводит к обратному развитию ремоделирования легочных сосудов (уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов и синтеза протеинов матрикса).
- Повышенные концентрации  $O_2$  используются для вытеснения других газов из тканей организма, например, для вытеснения CO при отравлении угарным газом.

ным газом, для повышения абсорбции азота при пневмотораксе и т.д.

- Повышенные концентрации  $O_2$  усиливают бактерицидную активность нейтрофилов за счет увеличения продукции ими супероксидных радикалов.
- Повышенные концентрации  $O_2$  тормозят высвобождение дофамина в каротидных тельцах, в результате чего происходит снижение стимуляции хемотактических триггерных зон головного мозга и уменьшается частота возникновения тошноты и рвоты вследствие анестезии, оперативных вмешательств и транспортировки больных.

## Транспорт $O_2$

$O_2$  назначают только ингаляционно. Проникновение  $O_2$  через альвеоло-капиллярную мембрану осуществляется путем простой диффузии, т.е. из области высокого в область низкого парциального давления.  $O_2$  переносится к тканям в двух формах: связанный с гемоглобином и растворенный в плазме. При нормальных физиологических условиях ( $P_aO_2 = 100$  мм рт. ст.) в 100 мл крови растворяется 0,31 мл  $O_2$ , т.е. 0,31 об.%. Такое количество  $O_2$  не в

состоянии обеспечить потребности в нем организма человека, поэтому основное значение имеет другой способ переноса — в соединении с гемоглобином в эритроцитах. 1 г гемоглобина способен связать до 1,34 мл  $O_2$ . Учитывая, что нормальное содержание гемоглобина составляет 15 г/дл, можно рассчитать, что в 100 мл крови максимально может содержаться 201 мл  $O_2$ , связанного с гемоглобином. Наиболее важным параметром, определяющим количество  $O_2$ , связанного с гемоглобином, является насыщение гемоглобина кислородом ( $S_aO_2$ ). При  $P_aO_2$ , 100 мм рт. ст.  $S_aO_2$  артериальной крови составляет около 97%.

Зависимость  $S_aO_2$  от парциального напряжения  $O_2$  может быть представлена графически в виде кривой диссоциации оксигемоглобина. На сродство гемоглобина к  $O_2$  оказывает влияние большое количество факторов, к которым относятся рН,  $pCO_2$ , температура, концентрация в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ). Снижение рН, повышение  $pCO_2$ , повышение температуры приводят к снижению сродства гемоглобина к кислороду и смещению кривой вправо (рис. 13.1). В работающих мышцах такой сдвиг кривой является физиологически

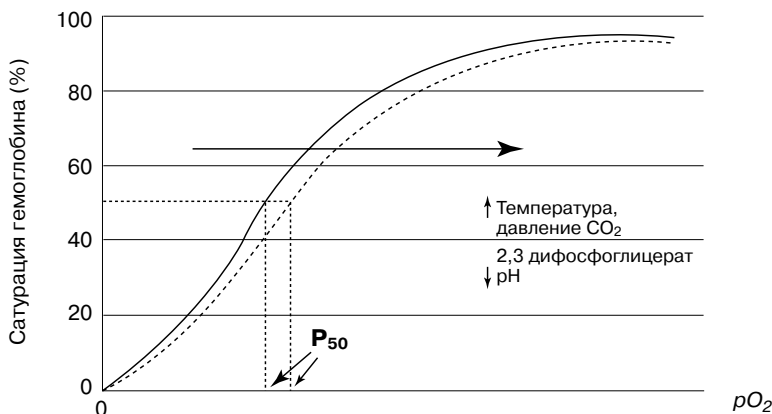


Рисунок 13.1. Кривая диссоциации оксигемоглобина: повышение  $t^\circ$ ,  $CO_2$ , 2,3-ДФГ и снижение рН приводят к снижению сродства гемоглобина к кислороду и смещению кривой вправо

выгодным, так как повышенное высвобождение  $O_2$  необходимо для активной мышечной работы. В противоположность этому, повышение рН, снижение температуры и уменьшение  $pCO_2$  (такие условия создаются в легких) снижают сродство гемоглобина к  $O_2$ , т.е. способствуют переходу деоксигенированного гемоглобина в оксигемоглобин и смещают кривую диссоциации оксигемоглобина влево.

## Место в терапии

Использование  $O_2$  может быть: **неотложным, ургентным** — при неотложных состояниях (пневмония, отек легких, травма), в течение относительно короткого времени (часы, дни) и **длительным, постоянным** — у больных с хронической гипоксемией, в течение нескольких месяцев или лет (как правило, в домашних условиях); такая форма терапии называется длительной кислородотерапией.

## Показания к ургентной кислородотерапии

- Документированная гипоксемия:
  - у взрослых, детей, новорожденных старше 28 дней при  $P_aO_2 < 60$  мм рт. ст. или  $S_aO_2 < 90\%$  (при дыхании воздухом);
  - у новорожденных при  $P_aO_2 < 50$  мм рт. ст. и/или  $S_aO_2 < 88\%$  или  $pCO_2 < 40$  мм рт. ст.
- В неотложных ситуациях при подозрении на гипоксемию, но при отсутствии возможности ее документировать (транспортировка больных, отек легких, тахипноэ  $> 24$  дыханий /мин, артериальная гипотензия — систолическое АД  $< 100$  мм рт. ст.).
- Тяжелая травма.
- Острый инфаркт миокарда.
- Ранний послеоперационный или постнаркотический период.
- Отравление угарным газом: даже при нормальных значениях  $P_aO_2$  показано использование высоких концентраций  $O_2$  (близким к 100%), так как кислород не только повышает содержание  $O_2$  в артериальной крови за счет растворенной фракции, но и является конкурентом СО за связывание с гемоглобином, а также уменьшает  $T_{1/2}$  карбоксигемоглобина от 320 до 80 мин.
- Пневмоторакс: ингаляция  $O_2$  показана всем больным без исключения, даже при нормальном газовом составе артериальной крови, так как кислородотерапия повышает абсорбцию азота из плевральной полости и позволяет ускорить разрешение пневмоторакса в 3—4 раза.
- Предотвращение тошноты и рвоты у больных: использование высоких концентраций  $O_2$  во время оперативных вмешательств приводит к снижению частоты тошноты и рвоты у больных после резекции толстой кишки, лапароскопии, а также во время транспортировки.
- Профилактика послеоперационных бактериальных осложнений: использование высоких концентраций  $O_2$  во время оперативных вмешательств является эффективным методом уменьшения частоты хирургических раневых инфекций.

Необходимо помнить, что кислородотерапия не является альтернативой механической вентиляции легких! Риск развития гиперкапнии на фоне кислородотерапии не должен быть причиной отказа от назначения кислорода больным с гипоксемией.

**Длительная кислородотерапия** на сегодняшний день является **единственным** методом терапии, способным снизить летальность больных ХОБЛ. У больных ХОБЛ с развившейся гипоксемией дли-

тельная кислородотерапия способна продлить жизнь на 6—7 лет.

К другим благоприятным физиологическим и клиническим эффектам длительной кислородотерапии относятся:

- уменьшение диспноэ;
- повышение толерантности к физическим нагрузкам;
- снижение гематокрита;
- улучшение функции и метаболизма дыхательных мышц;
- улучшение нейропсихологического статуса пациентов;
- повышение качества жизни;
- снижение частоты госпитализации.

Перед назначением больным длительной кислородотерапии необходимо убедиться, что возможности медикаментозной терапии исчерпаны, т.е. она не приводит к повышению  $O_2$  выше пограничных значений.

### Показания к длительной кислородотерапии

- Постоянная кислородотерапия:
  - $P_aO_2 < 55$  мм рт. ст. или  $S_aO_2 < 88\%$  в покое;
  - $P_aO_2$  56—59 мм рт. ст. или  $S_aO_2$  — 89% при наличии легочного сердца или эритроцитоза ( $Ht > 55\%$ ).
- "Ситуационная" кислородотерапия:
  - снижение  $P_aO_2 < 55$  мм рт. ст. или  $S_aO_2 < 88\%$  при физической нагрузке;

— снижение  $P_aO_2 < 55$  мм рт. ст. или  $S_aO_2 < 88\%$  во время сна.

### Задачи и мониторинг кислородотерапии

Задачей кислородотерапии является коррекция гипоксемии и достижение значений  $P_aO_2 > 60$  мм рт. ст. и  $S_aO_2 > 90\%$ . Оптимальным считается поддержание  $P_aO_2$  в пределах 60—65 мм рт. ст. и  $S_aO_2$  в пределах 90—95%. Благодаря синусовидной форме кривой диссоциации оксигемоглобина, повышение  $P_aO_2$  более 60 мм рт. ст. приводит лишь к незначительному увеличению  $S_aO_2$  и  $S_aO_2$ . Обязательным условием проведения кислородотерапии является мониторинг состояния оксигенации при помощи пульсоксиметрии (неинвазивно) и газового анализа артериальной крови (инвазивно).

### Режимы и техническое обеспечение ургентной кислородной терапии

При проведении ургентной кислородотерапии, как правило, используются централизованные источники  $O_2$ . Кислородная терапия проводится непрерывно, постоянно, до достижения поставленной цели (разрешение ОДН, пневмоторакса). Существует несколько систем для доставки  $O_2$  в дыхательные пути пациента (табл. 13.1).

**Таблица 13.1. Средства доставки  $O_2$**

| Система             | Поток кислорода, л/мин | Фракция $O_2$ во вдыхаемой смеси ( $F_iO_2$ ) |
|---------------------|------------------------|---|
| Носовые канюли      | 1                      | 0,24  |
|                     | 2                      | 0,28  |
|                     | 3                      | 0,31  |
|                     | 4                      | 0,35  |
|                     | 5                      | 0,40  |
| Простая маска       | 5—15                   | 0,35—0,60                                     |
| Нереверсивная маска | 10—15                  | 0,80—0,95                                     |
| Маска Вентури       | 4—12                   | 0,28—0,50                                     |

Самой простой и удобной системой доставки  $O_2$  являются **носовые канюли**. Канюли позволяют создавать кислородно-воздушную смесь с  $F_iO_2$  до 24—40 % при потоке  $O_2$  1—5 л/мин ( $F_iO_2$ , % = 20 + 4 x поток  $O_2$ , л/мин). **Простая лицевая маска** позволяет создавать  $F_iO_2$  от 35 до 60% при потоке  $O_2$  5—15 л/мин. Для обеспечения "вымывания"  $CO_2$  рекомендуется поток  $O_2$  > 5 л/мин. Маска предпочтительна для больных, которые дышат ртом, а также у пациентов с повышенной раздражительностью слизистой носа. **Маска Вентури** — тип маски, способный обеспечивать довольно точные значения  $F_iO_2$  (например, 24%, 28%, 31%, 35%, 40%), не зависящие от минутной вентиляции больного. Принцип работы маски основан на эффекте Вентури —  $O_2$ , проходя через узкое отверстие, создает область пониженного давления, что приводит к захвату воздуха.

Однако при тяжелой гипоксемии и потребности в  $F_iO_2$  > 50% и канюли, и простая маска могут оказаться неэффективными методами доставки  $O_2$ . В данной ситуации используют **маски с расходным мешком** (неревверсивные маски), позволяющие при плотной подгонке маски к лицу достигать  $F_iO_2$  до 90%, однако плотное крепление маски мало комфортно и плохо переносится. Если адекватная оксигенация не может быть достигнута при помощи повышения  $F_iO_2$ , следует

рассмотреть вопрос о респираторной поддержке.

### Режимы назначения и техническое обеспечение длительной кислородной терапии

Большинству больных ХДН достаточно потока  $O_2$  1—2 л/мин, хотя у наиболее тяжелых больных поток может быть увеличен и до 4—5 л/мин. Рекомендуется проведение ДКТ не менее 15 ч в сутки. Максимальные перерывы между сеансами  $O_2$ -терапии не должны превышать 2 ч подряд.

В ночное время, при физической нагрузке и при воздушных перелетах необходимо увеличивать поток  $O_2$  в среднем на 1 л/мин по сравнению с оптимальным дневным потоком. Для проведения длительной кислородотерапии в домашних условиях требуются автономные и портативные источники  $O_2$ : концентраторы  $O_2$ , баллоны с сжатым газом и резервуары с жидким  $O_2$ .

Преимущества и недостатки источников  $O_2$  представлены в **таблице 13.2**.

В качестве **систем для доставки  $O_2$**  в домашних условиях чаще всего используются **носовые канюли**. Доставка  $O_2$  в альвеолы происходит только во время ранней фазы вдоха (примерно 1/6 часть дыхательного цикла), в то время как остальной  $O_2$  расходуется "вхолостую". Для осуществления более эффективной

**Таблица 13.2. Сравнение источников кислорода**

| Система                   | Преимущества  | Недостатки  |
|---------------------------|---|---|
| Концентраторы $O_2$       | Низкая стоимость<br>Широкая доступность<br>Простота использования       | Большой вес<br>Большие размеры<br>Необходимость в регулярном техобслуживании      |
| Резервуары с жидким $O_2$ | Достаточная портативность<br>Нет необходимости в частом техобслуживании | Высокая стоимость<br>Несовместимость в частой аппаратуре различных производителей |
| Баллоны со сжатым газом   | Малый вес<br>Портативность  | Сложность заправки<br>Потребность в частых заправках                              |

доставки  $O_2$  предложено несколько типов кислородосберегающих устройств: **резервуарные канюли, пульсирующие устройства доставки  $O_2$  и транстрахеальные катетеры**. При их использовании достигается экономия  $O_2$  в 2—4 раза, т.е. создается возможность снижения потока  $O_2$  на такую же величину и, следовательно, увеличения времени использования источников  $O_2$ , что особенно важно для портативных систем.

---

## Противопоказания и предостережения

---

### Противопоказания

Абсолютных противопоказаний к назначению  $O_2$  не существует. У больных с хронической гиперкапнией для предупреждения дальнейшего нарастания  $P_aCO_2$  необходимо назначение дозы  $O_2$ , достаточной для поддержания  $P_aO_2$  в пределах 60—65 мм рт. ст. С учетом токсического влияния  $O_2$  на легочную ткань не рекомендовано использование  $F_iO_2$  более 60% свыше 48 ч (для снижения  $F_iO_2$  показано использование РЕЕР, прональной позиции,  $NO$ , экстракорпоральной мембранной оксигенации и др.).

### Особые указания

#### Беременность и кормление грудью

Использование кислородотерапии считается безопасным у беременных женщин и женщин в период лактации.

#### Пожилые возраст

Использование кислородотерапии безопасно у пожилых больных.

#### Период новорожденности

У новорожденных, в связи с повышенным риском развития ретинопатии, не рекомендовано увеличение  $P_aO_2$  выше 80 мм рт. ст. Кислородотерапия может

привести также к констрикции или полному закрытию артериального протока, что опасно у детей с пороками сердца, зависимыми от проходимости артериального протока.

#### Нарушение функции печени

Использование кислородотерапии безопасно при нарушении функции печени.

#### Нарушение функции почек

Использование кислородотерапии безопасно при нарушении функции почек.

---

## Побочные эффекты

---

- Кислород-индуцированная гиперкапния развивается у больных с гиповентиляцией. В основе данного побочного эффекта лежат следующие механизмы: 1) снижение минутной вентиляции вследствие устранения гипоксической стимуляции дыхательного центра; 2) повышение функционального мертвого пространства вследствие устранения гипоксической вазоконстрикции; 3) эффект Холдейна (высвобождение  $CO_2$  от молекул оксигемоглобина выше по сравнению с дезоксигемоглобином).
- Токсическое действие  $O_2$ : нарушение мукоцилиарного клиренса, развитие абсорбционных ателектазов, интерстициального отека и фиброза легких, альвеолярных геморрагий, что проявляется картиной острого повреждения легких (двусторонние легочные инфильтраты, усиление шунта и гипоксемии).
- Ретролентальная фиброплазия (ретинопатия): развивается во время кислородотерапии у новорожденных с низкой массой тела или с гестационным возрастом < 34 недель.
- Бронхолегочная дисплазия (эпителиальная гиперплазия и плоскоклеточ-

ная метаплазия крупных дыхательных путей, утолщение альвеолярных стенок, перибронхиальный и интерстициальный фиброз) развивается у новорожденных после проведения механической вентиляции легких и кислородотерапии по поводу ОРДС.

---

## Предостережения

---

Известны случаи возгораний и взрывов во время проведения кислородотерапии, главной причиной которых является курение, поэтому при использовании  $O_2$  запрещается курение больных и членов их семей в помещении, кроме того, цилиндры и резервуа-

ры с  $O_2$  не должны находиться рядом с источниками огня и тепла.

---

## Взаимодействия

---

Кислородотерапия должна **использоваться с осторожностью** у больных, получающих **блеомицин**, так как такая комбинация обладает высоким риском развития диффузного повреждения легких (двусторонние легочные инфильтраты, диспноэ, непродуктивный кашель, снижение комплайенса легких). Кроме того, есть данные о повышенном риске развития данного осложнения при назначении  $O_2$  больным, принимающим **амиодарон**, **лучевую терапию**.

## Ингаляционный оксид азота

**Оксид азота (NO)** представляет собой небольшую липофильную молекулу со свойствами свободного радикала. Эндогенный NO является важнейшим медиатором многих физиологических и патофизиологических процессов в большинстве систем организма: сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, иммунной, пищеварительной и мочеполовой. NO регулирует тонус, проницаемость и структуру сосудов, тонус гладких мышц внутренних органов, процессы воспаления и иммунной защиты. Основное свойство NO, благодаря которому он получил широкое применение в клинической практике, — релаксация гладкомышечных клеток сосудов (другое название NO — эндотелийзависимый расслабляющий фактор (endothelium-derived relaxing factor, EDRF).

---

## Механизм действия и фармакологические эффекты

---

Эндогенный оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина при помощи кальцийзависимого фермента NO-синтазы III. Мишенью для NO в организме человека являются гладкомышечные клетки сосудов (артериол и артерий). Проникая через альвеолярную мембрану, NO попадает в эти клетки, вызывает активацию гуанилатциклазы, повышает уровень циклического гуанозин-3',5'-монофосфата, что в свою очередь запускает цикл реакций, результатом которых является снижение тонуса гладких мышц сосудов. Далее NO поступает в системный кровоток, где происходит его инактивация. Для релаксации гладких мышц сосудов достаточно концентрации NO 10—10 М.

При многих заболеваниях паренхимы и сосудов легких происходит снижение продукции эндогенного NO в легочных сосудах, что в свою очередь ведет к повышению давления в легочной артерии (ДЛА) и увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Назначение экзогенного (ингаляционного) NO в дыхательные пути больного является одним из наиболее эффективных методов терапии легочной гипертензии различного генеза.

В отличие от системных вазодилаторов, ингаляционный NO обладает селективным действием на сосуды малого круга, т.е. не действует на системное кровообращение и не вызывает системной гипотензии (табл. 13.3). Кроме того, селективность ингаляционного NO обусловлена еще и тем, что он проникает и вызывает вазодилатацию в основном только в хорошо вентилируемых регионах легких, улучшая таким образом вентиляционно-перфузионный баланс (рис. 13.2).

В дополнение к своим гемодинамическим эффектам NO может играть важную роль в предотвращении и обратном развитии ремоделирования легочных сосудов и правого желудочка. В работах *in vitro* продемонстрирована способность NO регулировать процесс утолщения интимы легочных артерий, включая пролиферацию, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток, а также формирование экстрацеллюлярного матрикса. Кроме этого, NO также регулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, рекрутирование и активацию лейкоцитов и цитокин-индуцированную активацию эндотелиальных клеток. В клинических исследованиях показано положительное влияние ингаляционного NO на бактериальный клиренс патогенных некоторых микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*).

**Таблица 13.3. Сравнение между системными и селективными вазодилаторами**

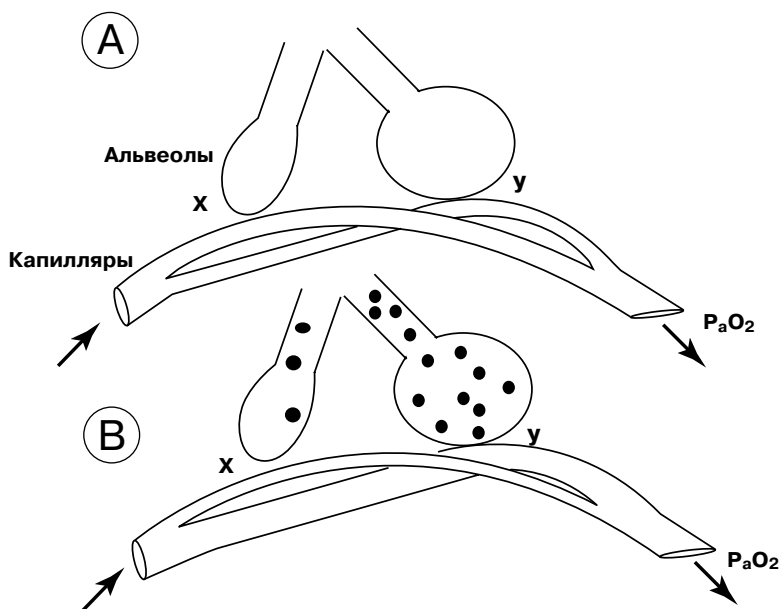
|                                 | NO | Системные вазодилаторы |
|---------------------------------|----|------------------------|
| $P_aO_2$                        | ↑  | ↓                      |
| Легочный шунт                   | ↓  | ↑                      |
| Давление в легочной артерии     | ↓  | ↓                      |
| Системное артериальное давление | =  | ↓                      |

### Фармакокинетика

Абсорбция ингаляционного NO осуществляется при прохождении газа через альвеоло-капиллярную мембрану в системный кровоток. Период полужизни эндогенного NO составляет 0,1—5 сек. Однако для экзогенного (ингаляционного) NO, который сначала достигает газообменной области легких, а затем диффундирует через альвеолярную стенку в капилляры, эффективный период полужизни при концентрации 5—80 ppm составляет от 15 до 30 сек. Инактивация NO происходит в системном кровотоке в результате его связывания с оксигемоглобином и образования конечных продуктов — метгемоглобина и нитратов. В легких возможно взаимодействие NO с молекулами  $O_2$  и воды и образование диоксида азота и нитритов, которые в дальнейшем реагируют с оксигемоглобином, что опять же ведет к продукции метгемоглобина и нитратов.

### Место в терапии

Задачей ингаляционной терапии NO при заболеваниях легких является: снижение давления в сосудах малого круга кровообращения и улучшение газообмена.



**Рисунок 13.2. Механизм улучшения оксигенации при терапии ингаляционным NO**

- A: Неомогенное повреждение легких характеризуется различными вариантами альвеоло-капиллярных единиц (X и Y). Кровоток в регионах с низкой вентиляцией (X) приводит к созданию низких соотношений вентиляция/перфузия ( $V_A/Q$ ). Смешивание крови из регионов X с кровью из регионов с нормальными  $V_A/Q$  соотношениями (Y) приводит к развитию гипоксемии ( $\downarrow P_aO_2$ )
- B: Ингаляционный NO (черные точки) преимущественно распределяется в регионах с хорошей вентиляцией, где стимулирует локальную вазодилатацию и усиливает кровоток, в то же время приводя к снижению перфузии в плохо вентилируемых регионах. В результате улучшается  $V_A/Q$  баланс и уменьшается гипоксемия ( $\uparrow P_aO_2$ )

В настоящее время ингаляционная терапия NO широко используется для лечения пациентов со следующими заболеваниями:

- ОРДС: ингаляционный NO приводит к уменьшению внутрилегочного шунта и значительному улучшению оксигенации, снижению ЛСС и ДЛА, позволяет уменьшить фракцию  $O_2$  ( $F_iO_2$ ) во вдыхаемой смеси, однако не уменьшает на летальность больных. Наибольший эффект ингаляционного NO отмечается в первые сутки терапии.
- Несимметричные заболевания легких, ассоциированные с тяжелой гипоксемией (пневмония, контузия легких): терапия ингаляционным NO приводит к уменьшению шунтового кровотока, улучшению оксигенации и снижению ДЛА и ЛСС.
- Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных: ингаляционный NO уменьшает шунтирование справа налево через открытый артериальный проток или открытое овальное окно, улучшает оксигенацию и снижает потребность в использовании экстракорпоральной мембранной оксигенации.
- Первичная легочная гипертензия: длительное использование NO приводит

дит к эффективному снижению ДЛА и ЛСС, повышению сердечного выброса, вызывает обратное развитие ремоделирования легочных сосудов и гипертрофии правого желудочка.

- Вторичные формы легочной гипертензии (при хронической обструктивной болезни легких, интерстициальных легочных фиброзах и др): терапия ингаляционным NO приводит к снижению ДЛА и ЛСС, однако влияние на газообмен может быть различным — возможно как улучшение, так и ухудшение газообмена (данный эффект зависит от исходных особенностей соотношения вентиляции и перфузии у больного).
- Острый грудной синдром у больных с серповидно-клеточной анемией: ингаляционный NO сдвигает кривую диссоциации гемоглобина влево, тем самым повышая афинность гемоглобина к кислороду, что улучшает  $O_2$ -транспортную функцию крови и уменьшает тканевую гипоксию.
- Интра- и постоперационный период при операциях на сердце и трансплантации легких: ингаляционный NO снижает ДЛА и ЛСС, уменьшает частоту развития правожелудочковой дисфункции.
- Острая правожелудочковая недостаточность, сопровождающаяся системной гипотензией (массивная эмболия легочных сосудов, инфаркт правого желудочка, ОРДС): терапия ингаляционным NO снижает ДЛА и ЛСС, повышает конечно-диастолический объем левого желудочка, повышает сердечный выброс и систолическое давление, снижает потребность в инотропных ЛС и растворах.

### Показания к применению ингаляционного NO

- Тяжелая гипоксемия  $P_aO_2 / F_iO_2 < 120$  мм рт. ст.

- Среднее ДЛА  $> 30$  мм рт. ст. или транспульмональное давление  $> 15$  мм рт. ст.
- ЛСС  $> 400$  дин сек/см<sup>5</sup>.
- Правожелудочковая сердечная недостаточность с системной гипотензией.

Ингаляционный NO также широко используется с **диагностической целью** — для определения вазореактивности легочных сосудов и потенциального ответа на системные вазодилататоры у больных с первичной легочной гипертензией. NO отвечает многим задачам идеального агента для острых тестов: быстрое начало действия, короткий период полужизни, возможность титрации дозы. Положительным ответом на ингаляционный NO 10—40 ppm считается снижение ДЛА или ЛСС на 20 % и более, таким больным в дальнейшем проводят терапию пероральными антагонистами кальция.

---

### Противопоказания

---

#### Абсолютные:

- метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная).

#### Относительные:

- геморрагический диатез;
- внутричерепное кровоизлияние;
- тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV).

---

### Дозирование и техническое обеспечение

---

Для терапии легочной гипертензии дозы NO обычно выше (10—40 ppm), чем для терапии гипоксемических состояний (2—20 ppm), однако в каждом случае подбор нужной дозы осуществляется эмпирически (например, титрация NO 20—10—5—2 ppm в течение 15—30 минут каждая доза), используется минимальная эф-

фективная доза. Длительность терапии определяется клинической ситуацией, временных ограничений не существует. У больных ОРДС описано использование ингаляционного NO более 1 месяца, а у больных с первичной легочной гипертензией — более 1 года.

NO для ингаляций подается в дыхательный контур больного из источника (баллона), содержащего очень высокие концентрации газа (200—1000 ppm NO в среде NO<sub>2</sub>). Доставка ингаляционного NO может осуществляться как в виде постоянной инъекции, так и в виде систем инъекции, синхронизированных с вдохом больного. Для мониторинга точной концентрации ингаляционного NO, его основного токсичного метаболита NO<sub>2</sub>, а также содержания данных газов в атмосфере согласно международным техническим стандартам является абсолютно необходимым использование измерительной аппаратуры для контроля NO и NO<sub>2</sub> (электрохимические или хемолуминисцентные анализаторы).

---

## Особенности применения

---

### Беременность

Безопасность использования NO при беременности — категория C. Специальных исследований безопасности ингаляционного NO у беременных женщин и женщин в период лактации не проводилось.

### Новорожденные

Применение ингаляционного NO одобрено для терапии гипоксемической дыхательной недостаточности с легочной гипертензией у новорожденных, в том числе и у недоношенных детей (старше 32 недель). Используется только в ассоциации с респираторной поддержкой и другими ЛС.

### Нарушение функции печени

Использование ингаляционного NO считается безопасным при нарушении функции печени.

### Нарушение функции почек

Использование ингаляционного NO считается безопасным при нарушении функции почек.

---

## Взаимодействия

---

Специальные исследования не проводились. Совместное использование ингаляционного NO с **нитроглицерином** или **нитропруссидом натрия** повышает риск развития метгемоглобинемии. Усиление эффекта ингаляционного NO на газообмен может быть достигнуто при использовании мероприятий, направленных на рекрутирование альвеол (PEEP, прональная позиция, парциальная жидкостная вентиляция, высокочастотная вентиляция), при назначении альмитрина. Потенцирование эффектов и продолжительности действия NO показано при назначении **ингибиторов фосфодиэстеразы** (дипиридамола, запринаста, силденафила).

---

## Побочные эффекты

---

- Назначение очень высоких концентраций ингаляционного NO (> 1000 ppm) экспериментальным животным приводило к развитию отека легких, фокальным ателектазам.
- Метгемоглобинемия является редким осложнением терапии ингаляционным NO: по данным одного из крупных исследований, концентрация метгемоглобина > 5% наблюдалась у 2,3% больных и ни в одном случае не превышала 7%. Метгемог-

лобинемия наблюдается только у больных, получающих дозы NO более 40 ppm, повышенный риск развития данного осложнения имеют дети с дефицитом метгемоглобинредуктазы.

- Повышение уровня токсичных метаболитов ( $\text{NO}_2$ ) возможно при использовании высоких доз ингаляционного NO (> 100 ppm).  $\text{NO}_2$  в концентрации более 2 ppm может приводить к повреждению легких, отеку легких, легочным геморрагиям, нарушению продукции сурфактанта.
- Ингаляционный NO может приводить к ингибированию адгезии, агглютина-

ции и агрегации тромбоцитов, удлинению времени кровотечения, однако клинически значимых случаев кровотечения пока не отмечено.

- "Синдром отмены" в виде ухудшения газообмена, повышения ДЛА и ЛСС описан при прекращении терапии NO. Возможной причиной "синдрома отмены" является ингибирование активности NO-синтазы по механизму обратной связи. Для избегания данного осложнения рекомендовано использование минимальной эффективной дозы NO и повышение концентрации  $\text{O}_2$  во вдыхаемой смеси перед прекращением терапии NO.

## Гелиокс

**Гелий (He)** относится к инертным газам. Смесь He с  $\text{O}_2$  (гелиокс) используется в основном в терапии обструктивных заболеваний дыхательных путей. Гелиокс не обладает ни противовоспалительными, ни бронхолитическими свойствами, его терапевтический эффект основан на уникальных физических свойствах гелия, прежде всего низкой плотности (табл. 13.4). Так как, по сравнению с кислородно-азотными смесями, кислородно-гелиевые смеси всегда имеют меньшую плотность, легко предположить, что, чем больше содержание He в смеси (и следовательно, меньше фракция  $\text{O}_2$ ), тем меньше будет плотность

смеси и больше будет различие в плотности между кислородно-азотной смесью и кислородно-гелиевой смесью с одинаковой  $\text{F}_i\text{O}_2$  (рис. 13.3). В то же время вязкость гелиокса практически не отличается от вязкости воздуха и кислородо-воздушных смесей (рис. 13.3). Для медицинских целей используется гелиокс с содержанием He от 50 до 80%: большее содержание He невозможно из-за развития гипоксемии при дыхании смесью с низкой  $\text{F}_i\text{O}_2$ , а содержание He менее 50% в смеси приближает ее плотность к кислородно-азотным смесям, т.е. теряется целесообразность использования гелиокса.

**Таблица 13.4. Основные физические свойства He, азота,  $\text{O}_2$  и воздуха**

| Газ (смесь газов)         | Плотность ( $\rho$ ) (г/л) | Динамическая вязкость ( $\eta$ ) (микропуаз) | Термопроводимость ( $\kappa$ ) (мккал см с К) |
|---------------------------|----------------------------|--|---|
| Гелий (He)                | 0,1785                     | 188,7  | 352,0   |
| Азот ( $\text{N}_2$ )     | 1,251                      | 167,4  | 58,0  |
| Кислород ( $\text{O}_2$ ) | 1,429                      | 192,6  | 58,5  |
| Воздух                    | 1,293                      | 170,8  | 58,0  |

## Механизм действия

Альвеолярная вентиляция осуществляется при прохождении воздушной смеси из атмосферы в альвеолы. Она возможна только при наличии градиента давления между атмосферой и альвеолами. Данный градиент давления ( $\Delta P$ ) пропорционален величине ламинарного потока ( $FL$ ) и квадрату турбулентного потока ( $FT$ ):

$$\Delta P = \kappa_1 (FL) + \kappa_2 (FT)^2,$$

где:  $\kappa_1$  — константа, зависящая от потока;  $\kappa_2$  — константа, зависящая от плотности газа.

При данных размерах дыхательных путей турбулентный поток имеет значительно большее сопротивление по сравнению с ламинарным. По сравнению с кислородно-азотными смесями, гелиокс позволяет поддерживать ламинарность потока при значительном повышении его скорости.

В этом плане важным показателем является число Рейнольдса, которое представляет собой отношение кинетических и вязкостных сил, воздействующих на струю газа, и определяющее, будет ли в трубе поток ламинарным или турбулентным:

$$Re = 2rvd / \mu,$$

где  $Re$  — число Рейнольдса,  $r$  — радиус воздухоносных путей,  $v$  — линейная скорость газа,  $d$  — плотность газа,  $\mu$  — вязкость газа.

Теоретически турбулентность имеет место, когда  $Re$  превышает 2000. Однако даже при низком потоке движение воздуха в трахее носит турбулентный характер за счет препятствий на уровне гортани и неровностей поверхности из-за хрящевых полуколец. В трахее, при потоке воздуха всего лишь 20 л в минуту, когда  $Re$  равно 1650, уже начинают появ-

ляться завихрения. В условиях усиления потока в трахее и главных бронхах  $Re$  колеблется от 2100 до 2500, и турбулентность потока возрастает критически. Также несомненно, что сгустки слизи на стенках бронхов и гетерогенная бронхоконстрикция при обострении обструктивных заболеваний легких еще больше увеличивают сопротивление в дыхательных путях. При замене азота на Не из-за меньшей плотности  $Re$  может снижаться почти в 4 раза, ведя к изменению турбулентного потока на ламинарный.

Таким образом, дыхание гелиоксом приводит к следующим эффектам на поток: 1) уменьшению числа Рейнольдса и созданию благоприятных условий для ламинарного потока, а для генерации ламинарного потока требуется более низкий градиент движущего давления; 2) в турбулентных условиях к снижению константы  $\kappa_2$ , зависящей от плотности газа, т.е. градиент движущего давления, необходимый для генерации данного потока также будет ниже.

В свою очередь снижение  $\Delta P$  приводит к уменьшению сопротивления потоку в дыхательных путях, что ведет к снижению резистивной работы дыхания и уменьшению утомления дыхательной мускулатуры. Снижение экспираторного бронхиального сопротивления обеспечивает более полную эвакуацию воздуха из альвеол и уменьшает гиперинфляцию легких, что также сопровождается снижением работы дыхания. Снижение сопротивления дыханию ведет к уменьшению перепадов внутригрудного давления и к коррекции гемодинамических нарушений.

Другим механизмом действия гелиокса является улучшение коллатеральной вентиляции, более равномерное распределение вентиляции (уменьшение феномена "pendelluft"). Наконец, в условиях дыхания гелиоксом  $CO_2$  диффундирует в 4—5 раз быстрее по сравнению с кислородно-воздушной смесью.

---

## Фармакокинетика

---

Практически не растворим в биологических жидкостях и метаболически нейтрален. Кинетика второго компонента гелиокса —  $O_2$  — не отличается от таковой при ингаляции кислородно-азотной смеси.

---

## Место в терапии

---

Гелиокс назначают при тяжелых обструктивных заболеваниях как верхних (гортань, трахея), так и нижних дыхательных путей. Метод широко используется не только у взрослых, но и в детской практике. Гелиокс нашел применение при следующих заболеваниях:

- Тяжелое обострение бронхиальной астмы: терапия гелиоксом приводит к снижению диспноэ, парадоксального пульса, гиперкапнии, повышению пиковых инспираторного и экспираторного потоков и уменьшению гиперинфляции легких. Использование гелиокса во время механической вентиляции легких у больных с астматическим статусом позволяет уменьшить респираторный ацидоз и улучшить механику дыхания.
- Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением ХОБЛ: гелиокс приводит к уменьшению работы дыхания и дыхательного усилия, продукции  $CO_2$  и снижению уровня  $P_aCO_2$ , уменьшению диспноэ. У ряда больных гелиокс позволяет избежать интубации трахеи и, возможно, снижает летальность. Получены данные о возможности комбинированного использования гелиокса и неинвазивной вентиляции у таких больных.
- Постэкстубационный стридор: терапия гелиоксом снижает работу дыхания и дыхательное усилие, улучшает

дыхательный комфорт, снижает риск повторной интубации трахеи (данные получены у детей).

- Круп у детей: терапия гелиоксом по своему эффекту практически не отличается от терапии небулизированным рацемическим эпинефрином (наблюдается сходное улучшение симптомов,  $S_aO_2$ , снижение пульса и частоты дыхания).
- Вирусный бронхиолит у детей: гелиокс уменьшает симптомы заболевания, снижает диспноэ и работу дыхания, у некоторых больных позволяет избежать интубации трахеи и проведения механической вентиляции.
- ОРДС новорожденных: использование гелиокса у интубированных больных приводит к улучшению оксигенации, снижению среднего давления в дыхательных путях, сокращению числа дней механической вентиляции и частоты развития бронхолегочной дисплазии.
- Доставка аэрозоля: использование гелиокса в качестве рабочего газа позволяет улучшить доставку небулизированных ЛС в дыхательные пути и повысить депозицию ЛС.

### Показания к применению гелиокса:

- обструктивные заболевания дыхательных путей;
- ЧДД > 25/мин;
- выраженное диспноэ, ортопноэ;
- значительное повышение работы дыхания, участие в дыхании вспомогательных мышц;
- $S_aO_2 < 90\%$ ,  $P_aO_2 < 60$  мм рт. ст.

---

## Противопоказания и предостережения

---

- Остановка дыхания.
- Нестабильная гемодинамика, потребность в вазопрессорах.

- $P_aO_2 < 45$  мм рт. ст., потребность в кислородотерапии с  $F_iO_2 > 40$  %.
- $P_aCO_2 > 75$  мм рт. ст.,  $pH < 7,25$ .

### Нарушение функции почек

Использование гелиокса безопасно при нарушении функции почек.

## Особые указания

### Беременность и кормление грудью

Безопасность использования гелиокса при беременности соответствует категории С. Специальных исследований безопасности гелиокса у беременных женщин и женщин в период лактации не проводилось.

Гелиокс широко применялся у пожилых больных ХОБЛ, особенностей не выявлено.

### Нарушение функции печени

Использование гелиокса безопасно при нарушении функции печени.

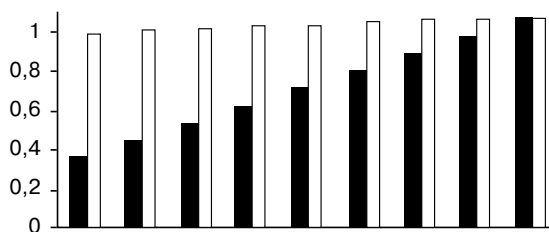
## Побочные эффекты

- Гипоксемия при низком содержании  $O_2$  в смеси.
- Изменение тембра голоса ("голос Дональда Дака").

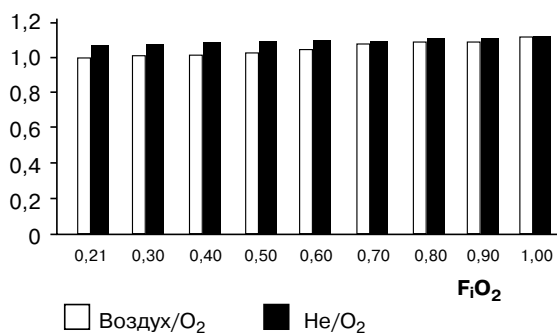
## Взаимодействия

Не является инертным газом, не вступает в реакции с другими газами или лекарственными средствами.

Плотность смеси/плотность воздуха



Вязкость смеси/вязкость воздуха



**Рисунок 13.3.** Соотношение плотности и вязкости кислородно-гелиевых смесей и кислородно-воздушных смесей к воздуху при разных значениях  $F_iO_2$

## Литература

1. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В. и др. Ингаляционный оксид азота при первичной легочной гипертензии: влияние на легочную гемодинамику, газообмен и транспорт кислорода. Пульмонология. 2001; 4: 34—9.
2. AARC Clinical Practice Guideline. Oxygen Therapy in the Acute Care Hospital Respir Care. 1991; 36: 1410—3.
3. ACCP-NHLBI National Conference on oxygen therapy. Chest. 1984; 86: 234—47.
4. Bateman N.T., Leach R.M. Acute oxygen therapy. BMJ. 1998; 317: 798—801.
5. Barach A.L. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions of the larynx and trachea. Ann Intern Med. 1935; 9: 739—65.
6. Crockett A.J., Moss J.R., Cranston J.M., Alpers J.H. Domiciliary oxygen for COPD (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
7. Cuthbertson B.H., Dellinger P., Dyar O.J. et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. Intensive Care Med. 1997; 23: 1212—18.
8. Germann P., Ziesche R., Leitner C. et al. Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD. Chest. 1998; 114: 29—35.
9. Gluck E.H., Onorato D.J., Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. Chest. 1990; 98: 693—8.
10. Hart C.M. Nitric oxide in adult lung disease. Chest. 1999; 115: 1407—17.
11. Hess D., Chatmongkolchart S. Techniques to avoid intubation: noninvasive positive pressure ventilation and heliox therapy. Int. Anesthesiol. Clin. 2000; 38: 161—87.
12. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc. Natl. Acad. Sci. 1987; 84: 9265—9.
13. Jaber S., Fodil R., Carlucci A. et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1191—2000.
14. Jolliet P., Tassaux D., Chevrolet J.C. Helium-oxygen mixtures in acute respiratory failure. Intensivmed. 2001; 38: 83—9.
15. Le Cras T.D., McMurtry I.F. Nitric oxide production in the hypoxic lung. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2001; 280: 575—82.
16. Manthous C.A., Hall J.B., Melmed A. et al. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 310—14.
17. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet. 1981; 681—6.
18. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980; 93: 391—8.
19. Rees P.J., Dudley F. Oxygen therapy in chronic lung disease. BMJ. 1998; 317: 871—4.
20. Sitbon O., Humbert M., Jagot J. et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur Respir J. 1998; 12: 265—70.
21. Tarpy S.P., Celli B.R. Long-term oxygen therapy. N Engl J Med. 1995; 333: 710—4.

# Глава 14. Топические средства для лечения заболеваний верхних дыхательных путей

## Указатель описаний ЛС

### Антибиотики/деконгестанты/ глюкокортикоиды

Полимиксин В, неомицин/  
фенилэфрин/дексаметазон  
*Полидекса*  
*с фенилэфрином* 735

### Антибиотики/муколитики

Тиамфеникола глицинат  
ацетилцистеинат  
*Флуимуцил-Антибиотик*  
*ИТ* 775

### Антимикробные ЛС

Амбазон  
Амилметакрезол  
Лизоцим  
Мупироцин  
Нитрофурал  
Октенисепт  
Сульфаниламид  
Сульфатиазол  
Фрамицетин  
*Изофра* 672  
Фузафунгин 789  
*Биопарокс* 644

### Антисептики

Биклотимол  
Гексетидин  
Мирамистин  
Повидон-йод  
Хлоргексидин

### Вяжущие ЛС

Колларгол  
Протаргол

### Иммуномодуляторы

Дезоксирибонуклеинат  
натрия

### М-холинолитики

Ипратропия бромид 672  
*Атровент Н* 623

*Продолжение см. на с. 159*

## Средства для лечения заболеваний глотки и гортани

Острый фарингит и обострение хронического тонзиллофарингита без выраженных клинических симптомов не требуют системной антимикробной терапии. Обычно достаточно симптоматического лечения, включающего щадящую диету, горячие ножные ванны, согревающие компрессы на переднюю поверхность шеи, молоко с медом, паровые ингаляции и полоскание горла, прекращение курения, а также использование топических антимикробных ЛС в составе комплексного лечения или в виде монотерапии.

## Механизм действия, фармакологические эффекты и место в терапии

Активными ингредиентами топических ЛС для лечения заболеваний глотки и гортани обычно являются одно или несколько **антимикробных ЛС (антисептики, антибиотики, сульфаниламиды), эфирные масла, местные анестетики, нестероидные противовоспалительные ЛС**. Они также могут включать **природные антисептики** (экстракты растений, продукты пчеловодства) **синтезированные факторы неспецифической защиты слизистых оболочек**, обладающие противовирусным действием, витамины (аскорбиновая кислота) и др. (**табл. 14.1**). Иногда активные ингредиенты могут обладать разнонаправленным действием. Так, **ментол** оказывает анестезирующее, отвлекающее и антисептическое действие, **эноксолон** сочетает в себе противовоспалительный и противовирусный эффекты.

Антимикробные ЛС выпускаются в различных формах: в виде растворов для полосканий или ингаляций, дозированных аэрозолей, спреев, а также таблеток, пастилок и леденцов для рассасывания. Эти ЛС могут также наноситься на слизистую обо-

**Указатель описаний ЛС***(Продолжение)***Местные анестетики:**

Ацетиламинонитропро-  
поксibenзол  
Диклонин  
Лидокаин  
Тетракаин

**Муколитики/антиконгестант:**

Ацетилцистеин/  
туаминогептан  
*Ринофлуимуцил* 742

**НПВС:**

Бензидамин  
Флурбипрофен  
*Стрепфен* 760

**Противовирусные ЛС:**

Интерферон  
Интерферон альфа  
Эноксолон

лочку глотки и миндалин врачом или медицинской сестрой при помощи тампонов или специальных распылителей. ЛС, наносимые на слизистую оболочку, должны соответствовать ряду требований:

- широкий спектр антимикробного действия, в идеале сочетающий антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активность;
- низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек;
- отсутствие токсического эффекта;
- низкая аллергенность;
- отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку.

Большинство перечисленных в **таблице 14.1** ЛС с антимикробным действием выпускается в виде таблеток и леденцов для рассасывания. Эта форма ЛС имеет сравнительно низкую активность, и их назначение в виде монотерапии должно быть ограничено легкими формами респираторных инфекций. Еще в большей степени это касается ЛС, не содержащих антимикробных ингредиентов и оказывающих только обезболивающее или противовоспалительное действие.

Все ЛС данной группы предназначены для безрецептурного отпуска, и контролируемые исследования эффективности большинства этих ЛС не проводились. В рамках данного раздела невозможен детальный обзор данной обширной группы ЛС, поэтому остановимся лишь на тех, для которых доступны результаты исследований.

**Гексетидин** выпускается в виде раствора для полоскания и аэрозоля. В отличие от хлоргексидина малотоксичен. Он активен в отношении большинства бактерий — возбудителей фарингита и тонзиллита, а также грибов. Помимо антимикробного, гексетидин обладает кровоостанавливающим и анальгезирующим действием, что позволяет использовать его после тонзиллэктомии, вскрытия паратонзиллярного абсцесса и более обширных операций в глотке (например, при синдроме обструктивного апноэ и др.). Сочетание упомянутых выше эффектов с дезодорирующим действием представляет ценность для больных с опухолями ВДП, в частности, получающих лучевую терапию.

Антисептик для слизистых оболочек **октенисепт** обладает, пожалуй, наиболее широким среди всех перечисленных ЛС спектром антимикробного действия, охватывающим грамположительные и грамо-

**Таблица 14.1. Топические ЛС для лечения воспалительных заболеваний глотки и гортани**

| ЛС и форма выпуска           | Компоненты                              |   |                                 |                        |
|------------------------------|---|---|---------------------------------|------------------------|
|                              | Антимикробные ЛС и антисептики          | Масла и экстракты растений  | Местные анестетики              | Прочие                 |
| Суприма ЛОР, табл.           | 2,4-дихлор-бензилэтанол, амилметакрезол |   |                                 |                        |
| Фарингосепт, табл.           | Амбазон                                 |   |                                 |                        |
| Гексаспрей, аэр.             | Биклотимол                              |   |                                 |                        |
| Гексорал, р-р, аэр.          | Гексетидин                              |   |                                 |                        |
| Ларипронт, табл.             | Лизоцим, деквалиний хлорид*             |   |                                 |                        |
| Мирамистин, р-р              | Мирамистин                              |   |                                 |                        |
| Фурацилин, р-р               | Нитрофурал                              |   |                                 |                        |
| Октенисепт, р-р              | Октенисепт                              |   |                                 |                        |
| Вокадин,                     | Повидон-йод                             |   |                                 |                        |
| Повидон-йод, р-р             |   |   |                                 |                        |
| Биопарокс, аэр.              | Фузафунгин                              |   |                                 |                        |
| Сангвиритин, р-р             |   | Алкалоиды маклеи сердцевидной и маклеи мелкоплодной                               |                                 |                        |
| Ромазулан, р-р               |   | Экстракт и масло ромашки аптечной   |                                 |                        |
| Эвкалимин, р-р               |   | Экстракт листьев и побегов эвкалипта  |                                 |                        |
| Хлорофиллипт, р-р            |   | Экстракт листьев эвкалипта  |                                 |                        |
| Ротокан, р-р                 |   | Экстракты ромашки, календулы, тысячелистника                                      |                                 |                        |
| Фалиминт, драже              |   |   | Ацетиламинонитропроп-оксибензен |                        |
| Колдрекс Лари Плюс, пастилки |   |   | Диклонин                        |                        |
| Тантум верде, р-р, аэр.      |   |   |                                 | Бензидамин             |
| Пропосол, аэр.               |   |   |                                 | Прополис               |
| Имудон, табл.                |   |   |                                 | Смесь лизатов бактерий |
| Стрепсилс, табл.             | 2,4-дихлор-бензилэтанол, амилметакрезол | Масла мяты перечной, розмарина, анисовое, лимонное, апельсиновое или эвкалиптовое | Левоментол                      |                        |
| Стрепсилс плюс, табл., спрей | 2,4-дихлор-бензилэтанол, амилметакрезол | Масла мяты перечной, анисовое   | Левоментол, лидокаин            |                        |
| Септогал, Септолете, табл.   | Бензалкония хлорид, тимол               | Масла эвкалиптовое, мяты перечной   | Ментол                          |                        |

| ЛС и форма выпуска   | Компоненты                              |   |                     |                      |
|----------------------|---|---|---------------------|----------------------|
|                      | Антимикробные ЛС и антисептики          | Масла и экстракты растений              | Местные анестетики  | Прочие               |
| Камфомен, аэр.       | Нитрофурал                              | Масла камфорное, касторовое и оливковое | Ментол              |                      |
| Ингалипт, аэр.       | Сульфатаиозол, сульфанилами, тимол      | Масло эвкалиптовое, масло мяты перечной |                     |                      |
| Стопангин, р-р, аэр. | Гексетидин                              | Эфирные масла                           |                     | Метилсалицилат       |
| Гексализ, табл.      | Биклотимол, лизоцим                     |   |                     | Эноксолол            |
| Ангидин, пастилки    | Деквалиний хлорид*                      |   |                     | Кислота аскорбиновая |
| Йокс, р-р, аэр.      | Повидон-йод                             |   |                     | Аллантоин            |
| Себидин, табл.       | Хлоргексидин                            |   |                     | Кислота аскорбиновая |
| Анти-ангин, табл.    | Хлоргексидин                            |   | Тетракаин, ментол   | Кислота аскорбиновая |
| Дрилл, пастилки      | Хлоргексидин                            |   | Тетракаин           |                      |
| Нео-ангин, леденцы   | 2,4-дихлорбензилэтанол, фенилметакрезол |   | Ментол              |                      |
| Каметон, аэр.        |   | Масло эвкалиптовое, камфора             | Ментол, хлорбутанол |                      |

трицательные бактерии, хламидии, микоплазмы, грибки, простейшие, а также вирусы простого герпеса и СПИДа. Действие этого ЛС начинается уже через минуту и длится в течение часа. Октенисепт не оказывает токсического действия и не всасывается через неповрежденную слизистую оболочку. При различных воспалительных заболеваниях ВДП данное ЛС распыляют на слизистую оболочку глотки при помощи инсуфлятора. В течение практически ежедневного использования октенисепта в течение 7 лет в практике ни разу не было отмечено аллергических реакций либо других побочных эффектов. Главным недостатком этого ЛС является отсутствие форм, удобных для самостоятельного индивидуального применения, и его использование в основном ограничено пока практикой специализированных отделений.

Ингаляционный антибиотик **фузафунгин** — ЛС, сочетающее в себе антибактериальные и противовоспалительные свойства и выпускаемое в форме дозированного аэрозоля, используется в лечении инфекций дыхательных путей более 20 лет. Спектр антимикробной активности фузафунгина включает типичные бактериальные возбудители инфекций ВДП, в том числе микоплазму. Эффективность фузафунгина при остром фарингите и ларингите подтверждена рядом неконтролируемых исследований. Он усиливает фагоцитоз макрофагов и ингибирует образование медиаторов воспаления. Этим объясняют его эффект при вирусных фарингитах, хотя непосредственного противовирусного действия ЛС не оказывает.

**Смесь лизатов бактерий** — ЛС, принципиально отличное от всех других, применяющихся для местного лечения фа-

рингита. Он представляет собой поливалентный антигенный комплекс, в состав которого входят лизаты 14 бактерий, чаще всего вызывающих воспалительные процессы в полости рта и глотке. ЛС активизирует фагоцитоз, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает содержание лизоцима и секреторного IgA в слюне. Имеются данные о том, что назначение этого ЛС при остром и хроническом фарингите более эффективно, чем такие традиционные методы лечения, как щелочные ингаляции, прижигание гранул раствором нитрата серебра и применение других антибактериальных и противовоспалительных ЛС.

Безусловно, топические ЛС не заменят полностью потребности в системном введении антибиотиков при ангине и фарингитах, вызванных БСГА. С другой стороны, в связи с небактериальной этиологией многих форм фарингита, появлением все большего числа резистентных штаммов бактерий, а также нежелательными

эффектами антибиотиков топическое назначение ЛС с широким спектром антимикробной активности во многих случаях может стать альтернативой традиционной антибиотикотерапии.

---

### Противопоказания и предостережения

---

При назначении топических антимикробных ЛС следует помнить о токсичности хлоргексидина, входящего в состав некоторых популярных ЛС и не допускать их неограниченного бесконтрольного приема пациентами (особенно детьми). Выраженная аллергогенность и раздражающее действие характерны для ЛС, содержащих производные йода, прополис, сульфаниламиды. ЛС, содержащие растительные антисептики и эфирные масла, противопоказаны пациентам, страдающим аллергией к пыльце растений (до 20% популяции).

## Средства для лечения ринитов

Назначение топических назальных ЛС при различных формах ринита направлено на достижение следующих целей:

- элиминация микробных возбудителей заболевания;
- купирование воспалительного процесса;
- восстановление носового дыхания, аэрации ОНП, уменьшение секреции;
- стимуляция репаративных и трофических процессов в слизистой оболочке;
- нормализация функций защитных барьеров: МЦТ и местного иммунитета слизистой оболочки.

Для этого применяются разнообразные группы ЛС: сосудосуживающие (адреномиметики-деконгестанты), антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток, назальные глюкокортикоиды, ингаляционные М-холинорецепторные блокаторы, муколитики, которые подробно описаны в соответствующих главах. В данном разделе рассматриваются антимикробные ЛС, иммуностимуляторы, увлажняющие и гигиенические средства, вяжущие ЛС, комбинированные ЛС, витамины и растительные масла, которые назначаются в виде капель, спреев, аэрозолей и мазей при различных формах ринита.

## Механизм действия, фармакологические эффекты и место в терапии

### Антимикробные средства

**Мупиरोцин** выпускается в виде мази для носа. Этот антибиотик с бактерицидным действием обладает практически 100% эффективностью в отношении золотистого и эпидермального стафилококков, в том числе метициллин-резистентных и других мультирезистентных штаммов *S. aureus*. ЛС применяется в основном для лечения носительства *S. aureus* в полости носа, профилактики госпитальных инфекций и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Стандартный курс лечения заключается в ежедневном 2—3-кратном нанесении мази на слизистую оболочку носа в течение 5 дней.

**Октенисепт** — антимикробное ЛС для обработки слизистых оболочек — обладает исключительно широким спектром антимикробного действия, который охватывает грамположительные и грамотрицательные бактерии, хламидии, микоплазмы, грибки, простейшие, а также вирусы простого герпеса и СПИДа. Нативный раствор октенисепта не обладает токсическим действием и не всасывается через неповрежденную слизистую оболочку, хотя может оказывать раздражающее действие и угнетать мукоцилиарный транспорт. Для распыления в полости носа рекомендуется использовать октенисепт в разведении 1:6. Главным недостатком ЛС является то, что он не выпускается в формах, удобных для самостоятельного применения (капли, аэрозоль), поэтому его использование ограничено пока в основном кабинетами ЛОР-врачей.

**Фрамицетин** — антибиотик в виде назального спрея и капель. Благодаря свое-

му антибактериальному действию может применяться в лечении ОИР (в том числе послеоперационного и нозокомиального) и ХИР.

**Фузафунгин** — ингаляционный антибиотик в форме дозированного аэрозоля, используется в лечении ОИР. Благодаря малому размеру аэрозольных частиц ЛС способно проникать в глубокие отделы полости носа. Антибактериальный спектр фузафунгина включает основных возбудителей ринита и риносинусита, однако клиническая эффективность этого ЛС подтверждена только в одном небольшом сравнительном исследовании у больных с ранней (вирусной) стадией острого риносинусита. Этой нозологической формой и ограничиваются показания к применению фузафунгина в ринологии. Предполагают, что, помимо антибактериальных свойств, ЛС обладает противовоспалительным действием, усиливает фагоцитоз макрофагов и ингибирует образование медиаторов воспаления.

**Интерферон альфа** является фактически единственным противовирусным ЛС, которое используется для введения в полость носа. Считают, что раствор интерферона должен применяться на самых ранних стадиях развития ОИР, поэтому уже в первые часы заболевания раствор интерферона рекомендуют закапывать в обе половины носа каждые 20—30 мин, затем — 4—5 раз в сутки. По данным некоторых исследований, эффективность интраназального интерферона оказалась достаточно низкой.

### Иммуностимуляторы

Наряду с бронхомуналом, бронховаксом и рибомунилом примером использования бактериальных вакцин для интраназального применения является ИРС19, содержащий лизаты 19 различных бактерий — наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций.

ИРС19 выпускается в форме дозированного аэрозоля. При лечении ОИР 2—5 доз ЛС впрыскивают в каждую половину носа 2—5 р/сут. Специфическое действие ИРС19 связывают с увеличением синтеза секреторного IgA. После распыления в полости носа ЛС захватывается макрофагами, проникает через слизистую оболочку и после контакта с дендритными клетками подслизистого слоя стимулирует продукцию антиген-специфических антител. Другими механизмами действия ЛС являются увеличение содержания лизоцима, повышение функциональной активности фагоцитирующих клеток. Однако ряд аспектов применения ИРС19 изучен недостаточно, поскольку контролируемые исследования эффективности ЛС в отношении основных клинических проявлений ринита не проводились.

Лечение с помощью ИРС19 начинают на ранней (вирусной) стадии ОИР. В этом случае своевременное формирование эффективного иммунного ответа может предотвратить развитие бактериального воспаления и таким образом сократить общую продолжительность заболевания. Назначение ИРС19 показано и при затянувшемся вялотекущем рините, в частности, при вторичных, вызванных перенесенной тяжелой инфекцией, астенических и иммунодефицитных состояниях.

Для профилактики ОРВИ в виде носовых капель используют дезоксирибонуклеинат натрия, который обладает регенерирующим, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

### **Увлажняющие и гигиенические ЛС**

Эта группа ЛС не является лекарствами в прямом смысле слова, однако они имеют большое значение для лечения самых различных форм ринита. Их обычно готовят либо из морской воды, стерилизуя ее и доводя содержание солей до изото-

нической концентрации, либо из воды минеральных источников, обладающей лечебными свойствами.

При ринитах нанесение на слизистую оболочку изотонического раствора способствует нормализации реологических свойств слизи и оказывает легкий деконгестивный эффект, улучшая носовое дыхание. Считается, что содержащиеся в морской воде соли и микроэлементы (Ca, Fe, K, Mg, Cu и другие) способствуют повышению двигательной активности ресничек, активизации репаративных процессов в клетках слизистой оболочки носа и нормализации функции ее желез. В связи с отсутствием в составе веществ, способных вызывать побочные эффекты, эти ЛС не требуют четкого дозирования, и кратность их введения может широко варьировать по потребности. ЛС, содержащие морскую соль, показаны при ОИР и особенно при хроническом субатрофическом, атрофическом и послеоперационном ринитах.

### **Вяжущие ЛС**

**Колларгол и протаргол** используются в ринологии в виде 1—2% носовых капель. Эти препараты, основу которых составляет коллоидное серебро, оказывают вяжущий и слабый противовоспалительный и антисептический эффект и могут применяться, в частности, при затянувшихся ринитах, особенно при начальных формах гипертрофии носовых раковин и глоточной миндалины. Эффективность этих ЛС в отношении восстановления носового дыхания и воздействия на другие симптомы ринита сомнительна.

### **Масла и экстракты растений**

Для стимуляции репаративных процессов в слизистой оболочке носа назначают витаминные и растительные масла (персиковое масло, масло шиповника, каротин), капли и мази с витамином А и декспантенолом, а также ЛС, в состав

**Таблица 14.2. Комбинированные препараты для лечения ринитов**

| ЛС и форма выпуска       | Компоненты             |               |                 |
|--------------------------|------------------------|---------------|-----------------|
|                          | Антибиотики            | Деконгестанты | Глюкокортикоиды |
| Полидекса                | Полимиксин В, неомицин |               | Дексаметазон    |
| Полидекса с фенилэфрином | Полимиксин В, неомицин | Фенилэфрин    | Дексаметазон    |
| Гикомицин-тева           | Неомицин               |               | Гидрокортизон   |
| Дексариноспрей           | Неомицин               |               | Дексаметазон    |

которых входят эфирные масла (масло мяты перечной, эвкалипта, сосны обыкновенной). Ментол широко используется в медицине и пищевой промышленности. В полости носа он оказывает муколитический, дезодорирующий и легкий антисептический эффект. Введение ментола не приводит к уменьшению носовых раковин и расширению носовых ходов, однако воздействие ментола вызывает у пациента ощущение улучшения носового дыхания. Это происходит в результате блокады ментолом ионных кальциевых каналов в холодовых рецепторах слизистой оболочки носа.

### Комбинированные препараты

В лечении ОИР и ХИР используются комбинированные ЛС, в состав которых входят антибактериальные средства, ГКС и деконгестанты (табл. 14.2). Помимо бактерицидного действия, эти ЛС обладают собственным противовоспалительным и десенсибилизирующим эффектом.

Арсенал топических ЛС для лечения ринитов в целом весьма разнообразен, хотя эффективность лишь немногих из них научно доказана. При назначении этих ЛС следует помнить, что они целенаправленно действуют на определенные компоненты патологического процесса в слизистой оболочке полости носа, и для скорейшего достижения цели подбирать ЛС в соответствии с преобладающими клиническими проявлениями.

### Противопоказания и предостережения

Топические препараты для интраназального применения, так же как и другие лекарства, могут вызывать аллергические реакции. При интраназальном назначении комбинированных препаратов, содержащих гидрокортизон или дексаметазон, следует помнить о практически 100% биодоступности входящих в их состав ГКС.

### Литература

1. Лопатин А.С. Местные антимикробные препараты в лечении инфекций верхних дыхательных путей. Клиническая антимикробная химиотерапия. № 2, 2000; 2: 71–74.
2. Becker W., Naumann H.H., Pfaltz C.R. Ear, nose, and throat diseases. Stuttgart—New York: Thieme, 1994.
3. Cuenant G. Value of Locabiotol aerosol in rhinosinusitis. Rhinology. 1988; Suppl 5: 69–74.
4. Gwaltney J.M. Pharyngitis. Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 1996; 566–569.
5. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z., Lopatin A.S. Substantiation of the use of Octenisept in acute and chronic inflammation of nasal mucosa. Liber Amicorum. Prof. Dr. E.H. Huizing. Utrecht, 1997; 181–185.

## Глава 15. Противотуберкулезные средства

### Указатель описаний ЛС

#### Аминогликозиды

|                     |     |
|---------------------|-----|
| Амикацин            | 612 |
| Селемицин           | 754 |
| Дигидрострептомицин |     |
| Канамицин           |     |
| Стрептомицин        | 759 |

#### Макролиды

|               |     |
|---------------|-----|
| Азитромицин   | 606 |
| Зитролид      | 668 |
| Хемомицин     | 794 |
| Кларитромицин | 680 |
| Клабакс       | 680 |
| Клацид СР     | 682 |
| Клеримед      | 683 |
| Фромилид      | 788 |

#### Производные гидразида изоникотиновой кислоты

|             |     |
|-------------|-----|
| Изониазид   | 671 |
| Метазид     |     |
| Опиниазид   |     |
| Протионамид |     |
| Фтивазид    |     |
| Этионамид   |     |

#### Противотуберкулезные антибиотики

|             |  |
|-------------|--|
| Биомицин    |  |
| Капреомицин |  |
| Циклосерин  |  |

#### Противотуберкулезные препараты разных групп

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| Аминосалициловая кислота |     |
| Пиразинамид              |     |
| Тиоацетазон              |     |
| Этамбутол                | 817 |

#### Рифамицины

|            |     |
|------------|-----|
| Рифабутин  |     |
| Рифампицин | 743 |

#### Фторхинолоны

|                |     |
|----------------|-----|
| Ломефлоксацин  | 695 |
| Офлоксацин     | 727 |
| Заноцин        | 666 |
| Заноцин ОД     | 666 |
| Ципрофлоксацин | 806 |
| Ципролет       | 808 |
| Цифран         | 809 |
| Цифран ОД      | 810 |

В настоящее время около трети населения Земли инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*. За год в мире регистрируется около 9 млн. новых случаев туберкулеза и около 3 млн. человек умирает от этой болезни. Смертность от *M. tuberculosis* выше, чем от любого другого возбудителя. На долю стран с низким и средним уровнем доходов населения приходится 95% от общего числа больных и 98% случаев смерти от этой инфекции. Около 75% случаев туберкулеза в развивающихся странах регистрируется у людей трудоспособного возраста (15—50 лет), а смертельные случаи, связанные с туберкулезом, составляют около 25% от общего числа летальных исходов. Заболеваемость туберкулезом в России с 1991 г. неуклонно растет и в настоящее время имеет характер эпидемии. Этому способствует низкий уровень жизни, миграция населения, недостаточное финансирование здравоохранения, недооценка проблемы туберкулеза, недостаточное выявление случаев болезни, отсутствие полного излечения выявленных больных, переоценка эффективности вакцины БЦЖ. Участились случаи прогрессирующего течения туберкулеза с острым началом и массивным бактериовыделением. По сравнению с 1991 г., в 1998 г. частота закрытия полостей распада в легких снизилась на 15,2%, а прекращение бактериовыделения — на 14,2%. В среднем по России только 44,6% впервые выявленных больных при сроках лечения 8—10 месяцев выписываются из стационара со значительным улучшением (без распада в легких и бактериовыделения). Число больных с первичной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза возросло в 1991—2000 гг. с 18 до 37%. Эффективность лечения больных с лекарственно-резистентным туберкулезом составляет лишь 8—29%.

Противотуберкулезная химиотерапия при ее правильном использовании обеспечивает выздоровление больных с заразными формами туберкулеза и прерывание путей передачи возбудите-

ля, что является лучшей профилактикой распространения этой инфекции. Всемирный банк считает стратегией борьбы туберкулезом DOTS, предложенную Всемирной организацией здравоохранения, одним из наиболее экономически эффективных медицинских мероприятий.

## Основные противотуберкулезные средства

Химиотерапия противотуберкулезными ЛС направлена на достижение следующих целей: предотвращение передачи возбудителей туберкулеза другим людям, предупреждение летальных исходов и тяжелых осложнений туберкулеза, излечение больных туберкулезом, профилактика развития лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза. Основные (жизненно важные) противотуберкулезные ЛС используются для лечения впервые выявленных больных — для прекращения бактериовыделения (устранения контагиозности), эрадикации возбудителя (излечения больного) и предупреждения развития лекарственной резистентности (табл. 15.1, 15.2).

К основным противотуберкулезным ЛС относятся: гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) — изониазид и его производные (фтивазид, метазид, опиниазид), аминосалициловая кислота (пара-аминосалициловая кислота — ПАСК), пиразинамид, этамбутол, тиацетазон, антибиотики стрептомицин, дигидрострептомицин, рифампицин. Из них наибольшей бактерицидной активностью обладают изониазид и рифампицин, которые активны против большинства штаммов микобактерий туберкулеза. Бактерицидным действием в отношении некоторых популяций возбудителей туберкулеза обладают также пиразинамид и стрептомицин. Пиразинамид активен в кислой среде против микобактерий, находящихся в макрофагах. Стрептомицин активен в отношении быстро размножающихся внеклеточных микобактерий. Этамбутол и тиацетазон являются бактериостатическими ЛС, которые применяются в комплексе с более активными бактерицидными ЛС для предупреждения формирования резистентности у туберкулезных микобактерий. Рекомендуемые ВОЗ противотуберкулезные ЛС включены в "Список ос-

**Таблица 15.1. Основные противотуберкулезные ЛС**

| Основные противотуберкулезные ЛС | Действие            | Рекомендуемые дозы (мг/кг) |                                 |                              |
|----------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------|
|                                  |                     | Ежедневный прием           | Прием с перерывами <sup>1</sup> |                              |
|                                  |                     |                            | 3 раза в неделю                 | 2 раза <sup>2</sup> в неделю |
| Изониазид                        | Бактерицидное       | 5 (4–6)                    | 10 (8–12)                       | 15 (13–17)                   |
| Рифампицин                       | Бактерицидное       | 10 (8–12)                  | 10 (8–12)                       | 10 (8–12)                    |
| Пиразинамид                      | Бактерицидное       | 25 (20–30)                 | 35 (30–40)                      | 50 (40–60)                   |
| Стрептомицин                     | Бактерицидное       | 15 (12–18)                 | 15 (12–18)                      | 15 (12–18)                   |
| Этамбутол                        | Бактериостатическое | 15 (15–20)                 | 30 (25–35)                      | 45 (40–50)                   |
| Тиацетазон                       | Бактериостатическое | 2,5                        | Не применяется                  |                              |

<sup>1</sup> Изониазид, рифампицин, пиразинамид и стрептомицин, принимаемые 2–3 раза в неделю, так же эффективны, как и при их ежедневном приеме. Этамбутол, при назначении его одновременно с рифампицином, обычно принимают только по прерывистой схеме. Тиацетазон при прерывистой схеме неэффективен

<sup>2</sup> Как правило, ВОЗ не рекомендует назначать прием ЛС 2 раза в неделю. Если больной, принимающий противотуберкулезные ЛС 2 раза в неделю, по какой-либо причине пропустит один прием, этот пропуск будет более существенным, чем в случае, когда больной пропускает одну дозу при приеме ЛС ежедневно или 3 раза в неделю

новых лекарств, рекомендуемых ВОЗ" — WHO Essential Drugs List (EDL). Назначаемые в разных странах ЛС для лечения туберкулеза и их комбинации не должны противоречить этому списку.

### Резервные противотуберкулезные средства

Резервные противотуберкулезные ЛС назначаются при наличии возбудителей, устойчивых к основным противотуберкулезным ЛС.

К резервным противотуберкулезным ЛС относятся: противотуберкулезные антибиотики (капреомицин, циклосерин,

виомицин), рифабутин, антибиотики-аминогликозиды (канамицин, амикацин), антибиотики-макролиды (азитромицин, кларитромицин), фторхинолоны (лемефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин), прочие противотуберкулезные ЛС (аминосалициловая кислота, этионамид, протионамид, салютизон).

Рифабутин назначается вместо рифампицина при плохой его переносимости.

Циклосерин, виомицин и капреомицин применяются для лечения туберкулеза всех форм и локализаций.

Лемефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин назначаются больным с лекар-

**Таблица 15.2. Форма выпуска основных противотуберкулезных ЛС**

| ЛС   | Лекарственные формы                  | Дозы  |
|--|--------------------------------------|---|
| <b>ОТДЕЛЬНЫЕ ЛС</b>                            |                                      |   |
| Изониазид                                      | Таблетки<br>Раствор для инъекций 10% | 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг<br>0,5 г/5 мл, 0,5 г/10 мл |
| Рифампицин                                     | Таблетки или капсулы                 | 150 мг, 300 мг, 450 мг                                    |
| Пиразинамид                                    | Таблетки                             | 400 мг, 500 мг, 750 мг                                    |
| Этамбутол                                      | Таблетки или капсулы                 | 100 мг, 200 мг, 250 мг, 400 мг,<br>600 мг, 800 мг, 1 г    |
| Стрептомицин                                   | Порошок для инъекций                 |   |
| <b>ФИКСИРОВАННЫЕ СОЧЕТАНИЯ<sup>1</sup></b>     |                                      |   |
| <b>Для ежедневного применения</b>              |                                      |   |
| Теоацетазон+изониазид                          | Таблетки                             | 50 мг/100 мг, 150 мг/300 мг                               |
| Этамбутол+изониазид                            | Таблетки                             | 400 мг/150 мг   |
| Пиразинамид+изониазид                          | Таблетки                             | 500 мг/150 мг   |
| Рифампицин+изониазид                           | Таблетки                             | 50 мг/75 мг, 150 мг/100 мг,<br>300 мг/150 мг              |
| Рифампицин+изониазид+пиридоксин                | Таблетки                             | 150 мг/100 мг/10 мг                                       |
| Рифампицин+изониазид+пиразинамид               | Таблетки                             | 150 мг/75 мг/400 мг,<br>120 мг/50 мг/300 мг               |
| Рифампицин+изониазид+этамбутол                 |                                      | 150 мг/75 мг/300 мг                                       |
| Рифампицин+изониазид+этамбутол+пиразинамид     |                                      | 120 мг/60 мг/225 мг/300 мг                                |
| <b>Для приема через день (3 раза в неделю)</b> |                                      |   |
| Рифампицин+изониазид                           | Таблетки                             | 150 мг/150 мг, 450 мг/300 мг                              |
| Рифампицин+изониазид+пиразинамид               | Таблетки                             | 150 мг/150 мг/500 мг,<br>150 мг/100 мг/500 мг             |

<sup>1</sup> Выпускаются также наборы таблеток основных противотуберкулезных ЛС

ственно-резистентным остро прогрессирующим туберкулезом (инфильтративно-казеозная, казеозная пневмония) и при сопутствующих неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания.

Азитромицин и кларитромицин используются при туберкулезе, вызванном атипичными микобактериями (в том числе *M. avium*, *intracellulare complex*) и сопутствующих туберкулезу неспецифических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваниях.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

**Изониазид** (гидразид изоникотиновой кислоты — ГИНК) и его производные (**фтивазид**, **метазид**, **опиниазид**) обладают бактерицидной активностью в отношении вне- и внутриклеточно расположенных микобактерий туберкулеза, прежде всего в отношении быстро делящихся, в значительной меньшей степени — против атипичных микобактерий (*M. kansasii* и др.). Механизм действия связан с подавлением синтеза миколиевых кислот и фосфолипидов мембран, что приводит к нарушению образования клеточной стенки, а также с образованием хелатных комплексов с двухвалентными катионами металлов, что приводит к угнетению окислительных процессов, внутриклеточного метаболизма и синтеза нуклеиновых кислот. Наибольшей противотуберкулезной активностью обладает изониазид. К ЛС этой группы у 70% штаммов микобактерий быстро развивается устойчивость.

**Пиразинамид** является синтетическим производным никотинамида. Характеризуется слабой бактерицидной активностью против *M. tuberculosis*, но обладает выраженным стерилизующим эффек-

том, т.е. действует на медленно размножающиеся микобактерии, находящиеся как внеклеточно, так и в клетках (в том числе в макрофагах). К нему быстро развивается устойчивость.

**Этамбутол** — синтетическое противотуберкулезное ЛС, оказывающее бактериостатическое действие. Активен только в отношении интенсивно делящихся микобактерий (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. xenopi*), в том числе устойчивых к изониазиду, аминосалициловой кислоте, этионамиду, стрептомицину, канамицину. Механизм действия состоит в нарушении внутриклеточного липидного обмена и синтеза РНК, связывании ионов  $Mg^{2+}$  и  $Cu^{2+}$ , нарушении структуры рибосом и синтеза белка в микробной клетке. Устойчивость к этамбутолу развивается медленно, перекрестной устойчивости не возникает.

**Тиоацетазон** обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза. Механизм действия состоит в связывании ионов меди. Предупреждает развитие микробной резистентности. Усиливает фагоцитоз. Возможна перекрестная устойчивость к этионамидом и протионамидом.

**Аминосалициловая кислота** оказывает бактериостатическое действие только на *M. tuberculosis*, находящиеся в стадии размножения (в основном вне клеток). Препарат конкурирует с пара-аминобензойной кислотой и ингибирует синтез фолата в микробной клетке. По сравнению с другими противотуберкулезными ЛС действует слабее. К аминосалициловой кислоте быстро развивается устойчивость, и она применяется только в составе комбинированной терапии при отсутствии более эффективных ЛС.

**Этионамид** и **протионамид** (производные пиридинкарботиамида, сходные по структуре с ГИНК) оказывают бактериостатическое действие на вне- и внутри-

клеточно расположенные микобактерии туберкулеза, в том числе атипичные. Механизм действия связан с угнетением синтеза белка в клетке. Кроме того, протионамид блокирует синтез миколовых кислот и образование клеточной стенки, этионамид усиливает фагоцитоз. К этим препаратам быстро развивается полная перекрестная устойчивость.

**Рифампицин и рифабутин** представляют собой полусинтетические антибиотики широкого спектра действия из группы рифамицинов (ансамицинов). Они оказывают бактерицидное действие на вне- и внутриклеточно расположенные *M. tuberculosis*, *M. avium*, *intracellulare complex*, *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. leprae* и ряд других микроорганизмов. Механизм действия состоит в ингибировании ДНК-зависимой РНК-полимеразы и угнетении синтеза РНК. К ансамицинам быстро развивается устойчивость, поэтому они применяются только в сочетании с другими противотуберкулезными ЛС.

**Стрептомицин, дигидрострептомицин, канамицин, амикацин** относятся к антибиотикам-аминогликозидам, обладающим широким спектром бактерицидного и бактериостатического действия. Они связываются с 30S-субъединицей рибосом, препятствуя их взаимодействию с мРНК и "считыванию" информации с ДНК, что приводит к нарушению последовательности аминокислот в пептидах, образованию неполноценных полипептидов и угнетению синтеза нормальных белков в микробной клетке. При более высокой концентрации повреждается цитоплазматическая мембрана, и клетка гибнет. Микробная резистентность к аминогликозидам, за исключением стрептомицина и дигидрострептомицина, вырабатывается медленно. К стрептомицину у 70—80% микобактерий она вырабатывается в

течение 3—4 месяцев, к дигидрострептомицину — несколько дольше. При комбинированной терапии развитие резистентности замедляется. Устойчивость к стрептомицину сопровождается полной перекрестной устойчивостью к дигидрострептомицину. Устойчивые к стрептомицину, циклосерину, фтивазиду, аminosалициловой кислоте штаммы микобактерий сохраняют чувствительность к канамицину и амикацину. К терапевтическим концентрациям амикацина, как правило, чувствительны следующие штаммы *Mycobacterium*: *M. fortuitum* и *M. chelonae* (50% штаммов), *M. marinum*, *M. avium complex* (МПК ≤ 16 мкг/мл). *M. kansasii* обычно резистентны (МПК > 12,8 мкг/мл). *M. haemophilum*, который вызывает поражения кожи у больных с иммунодефицитом, чувствителен к амикацину в сочетании с рифампицином или ципрофлоксацином.

**Капреомицин** — природный противотуберкулезный антибиотик-полипептид, оказывающий бактериостатическое действие на *M. tuberculosis*. Между капреомицином, виомицином и канамицином наблюдается перекрестная резистентность. Назначается только в составе комбинированной терапии.

**Виомицин** — природный противотуберкулезный гуанидинсодержащий антибиотик-полипептид, оказывающий бактериостатическое действие на внеклеточно расположенные *M. tuberculosis* (МПК 0,6—25 мкг/мл), находящиеся в стадии пролиферации, и некоторые другие микроорганизмы. Механизм действия ЛС связан с подавлением синтеза фосфор- и серосодержащих белков микробной клетки. К нему быстро вырабатывается устойчивость микроорганизмов. Через 4 месяца лечения резистентные штаммы обнаруживаются у 30% больных, через 8 месяцев — у 50%.

Наблюдается частичная перекрестная устойчивость с канамицином и стрептомицином.

**Циклосерин** — природный противотуберкулезный антибиотик, действующий бактериостатически или бактерицидно в зависимости от концентрации. Является аналогом аминокислоты D-аланина. Конкурентно подавляет активность ферментов L-аланин-рацемазы, превращающей L-аланин в D-аланин, и D-аланин-D-аланинсинтетазы, включающей D-аланин в пентапептид, необходимый для синтеза клеточной стенки бактерий. Активен в отношении *M. tuberculosis*, *M. avium complex* (МПК 3—40 мкг/мл) и некоторых других микроорганизмов. Микробная резистентность возникает медленно (в 20—60% случаев после 6 месяцев лечения). Перекрестной устойчивости не развивается. По активности уступает аminosалициловой кислоте, изониазиду, фтивазиду и стрептомицину, но действует на устойчивые к ним штаммы.

**Ломефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин** относятся к "классическим" фторхинолонам, обладающим широким спектром антибактериальной активности. Механизм действия обусловлен ингибированием фермента ДНК-гиразы (топоизомеразы II) бактерий, в результате чего нарушаются спирализация, транскрипция и репликация ДНК. Действуют бактерицидно. Кроме того, подавляют индукцию микроорганизмами экзоферментов и экзотоксинов, снижают вирулентные свойства штаммов, что существенно повышает фагоцитарную активность в отношении поврежденных микробных клеток. Активны против вне- и внутриклеточно расположенных возбудителей, в том числе резистентных к другим ЛС. Отличаются медленным формированием микробной резистентности.

**Азитромицин и кларитромицин** относятся к антибиотикам-макролидам. Они оказывают бактериостатическое действие на *M. avium, intracellulare complex, M. chelonae, M. fortuitum, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium leprae*, а также на многие другие микроорганизмы. Механизм действия связан со связыванием 50S-субъединицы рибосом, что приводит к подавлению синтеза белка в микробной клетке.

---

## Фармакокинетика

---

Основные фармакокинетические свойства противотуберкулезных ЛС приведены в **таблице 15.3**.

---

## Место в терапии туберкулеза

---

### Стандартные схемы лечения туберкулеза

Рекомендованная ВОЗ стратегия лечения туберкулеза известна под названием DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course), т.е. лечение коротким курсом под непосредственным наблюдением). Ее проведение необходимо по крайней мере при заразных формах туберкулеза легких, добиваясь при этом излечения не менее 85% больных. Программы борьбы с туберкулезом во многих странах потерпели неудачу в организации контроля за этой инфекцией, так как не добились выздоровления достаточного числа больных туберкулезом, особенно с заразными формами болезни. Как правило, рекомендуемая схема лечения не зависит от локализации очага поражения (хотя некоторые специалисты считают необходимым использовать более продолжительный курс лечения у больных с туберкулезным менингитом).

**Таблица 15.3. Фармакокинетика противотуберкулезных ЛС**

| ЛС                        | Абсорбция из ЖКТ                            | F, %   | T <sub>max</sub> , ч | Связь с белками, % | Проникновение через ГЭБ | T <sub>1/2</sub> , ч | Биотрансформация             | Экскреция                           |
|---------------------------|---|--------|----------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Изониазид                 | Быстрая и полная, снижается при приеме пищи | 80—90  | 1—3                  | 0—10—80            | Хорошее                 | 0,5—5,1 (2—3)        | В печени                     | С мочой, небольшая часть — с желчью |
| Метазид                   | Быстрая и полная                            |        | 1                    |                    | Хорошее                 | 6                    | В печени                     | С мочой                             |
| Фтивазид                  | Быстрая и полная                            |        | 1—2                  | 10                 |                         | 2—5                  | В печени                     | 95% — с мочой, 5% — с желчью        |
| Пиразинамид               | Быстрая и полная                            | 80—90  | 1—3                  | 10—20              | Хорошее                 | 8—12                 | В печени                     | С мочой (70%)                       |
| Этамбутол                 | Частичная                                   | 75—80  | 2—4                  | 10—40              | При менингите           | 3—5                  | В печени                     | 65—90% — с мочой, 10—20% — с калом  |
| Тиоацетазон               | Полная                                      |        | 4—6                  |                    |                         | 12—13                | В печени                     | С мочой                             |
| Амино-салициловая кислота | Быстрая и полная                            |        |                      |                    | Хорошее                 | 0,5                  | В печени, частично в желудке | С мочой                             |
| Этионамид                 | Полная                                      |        | 1—3                  |                    | Хорошее                 | 2—3                  | В печени                     | 70—80% — с желчью, 20—30% — с мочой |
| Протионамид               | Быстрая и полная                            |        | 2—3                  |                    | Хорошее                 | 2—3                  | В печени                     | С мочой и желчью                    |
| Рифампицин                | Полная, снижается при приеме пищи           | 95     | 2—4                  | 89 (84—91)         | Хорошее                 | 1—5                  | В печени                     | 60—90% — с желчью, 20% — с мочой    |
| Рифабутин                 | Полная и быстрая                            | 95—100 | 2—4                  | 85                 | Плохое                  | 16—45                | В печени                     | 58% — с мочой, 35% — с желчью       |
| Стрептомицин              | Отсутствует                                 |        | В/м — 1—2            | 0—25—35            | Плохое                  | 2—4                  | Отсутствует                  | С мочой                             |
| Дигидрострептомицин       | Отсутствует                                 |        | В/м — 1—2            |                    | Плохое                  | Отсутствует          |                              | С мочой                             |
| Канамицин                 | Отсутствует                                 |        | В/м — 1              | 0                  | Плохое                  | 2—2,5                | Отсутствует                  | С мочой                             |
| Амикацин                  | Отсутствует                                 |        | В/м — 1              | 0—11 (4—10)        | Плохое                  | 2—4                  | Отсутствует                  | С мочой                             |
| Капреомицин               | Отсутствует                                 |        | В/м — 1—2            |                    | Плохое                  | 4—6                  | Отсутствует                  | С мочой                             |
| Виомицин                  | Отсутствует                                 |        | В/м — 1              | 50                 | Плохое                  | 3—5                  | Отсутствует                  | С мочой                             |
| Циклосерин                | Быстрая и полная                            | 70—90  | 1—4                  |                    | Хорошее                 | 8—10                 | В печени                     | С мочой (30%)                       |
| Ломефлоксацин             | Быстрая и полная                            | 95—98  | 0,8—1,5              | 10                 | Плохое                  | 8—9                  | Незначительная               | С мочой (70—80%) и калом (20—30%)   |

| ЛС             | Абсорбция из ЖКТ | F, %  | T <sub>max</sub> , ч | Связь с белками, % | Проникновение через ГЭБ | T <sub>1/2</sub> , ч | Биотрансформация | Экскреция                                    |
|----------------|------------------|-------|----------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|------------------|--|
| Ципрофлоксацин | Быстрая          | 66—83 | 0,5—2                | 19—40              | Плохое                  | 3—7,3                | В печени         | С мочой (50—77% дозы) и калом (18%)          |
| Офлоксацин     | Быстрая          | 90—96 | 0,5—2                | 6—25               | Плохое                  | 4,5—8                | Незначительная   | С мочой (80—90%), небольшая часть — с желчью |
| Азитромицин    | Быстрая          | 37    | 2,5—3                | 7—50               | Плохое                  | 35—55                | В печени         | С желчью, небольшая часть — с мочой          |
| Кларитромицин  | Быстрая          | 50—55 | 1—3                  | От 42—50 до 70—80  | Плохое                  | 5                    | В печени         | С желчью и мочой                             |

### Новые случаи туберкулеза

Схема лечения включает начальную (интенсивную) фазу, которая продолжается 2 месяца, и фазу продолжения лечения, которая обычно длится 4—6 месяцев. В начальной фазе лечения, когда больной обычно принимает 4 противотуберкулезных ЛС, происходит быстрая гибель туберкулезных бактерий. В результате этого заразные больные примерно через 2 недели становятся незаразными, клиническое состояние их улучшается. Большинство бактериовыделителей через 2 месяца после начала терапии прекращают выделять микобактерии туберкулеза. В фазе продолжения лечения требуется прием меньшего количества ЛС, но в течение более продолжительного периода времени. Благодаря стерилизующему действию ЛС, погибают и остальные бактерии, что предупреждает развитие рецидива после прекращения терапии.

У больных туберкулезом легких с бактериовыделением существует риск селекции лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза, так как у этих больных в очагах поражения имеется большое количество возбудителей. Схе-

мы химиотерапии коротким курсом, предусматривающие лечение в начальной фазе четырьмя, а во время продолжения лечения двумя ЛС, снижают риск селекции резистентных штаммов бактерий. Эти схемы в равной мере эффективны у больных туберкулезом, обусловленном как чувствительными, так и резистентными микроорганизмами.

У больных туберкулезом легких без бактериовыделения и внелегочными формами туберкулеза обычно не происходит селекции резистентных штаммов бактерий, так как у таких пациентов обсемененность очагов поражения менее интенсивная. В этих случаях доказана эффективность химиотерапии коротким курсом, предусматривающей лечение в начальной фазе 3, а в фазе продолжения — 2 ЛС.

### Случаи повторного лечения

Резистентность к противотуберкулезным ЛС может отмечаться у больных, которые ранее уже получали лечение. У этих больных выше вероятность наличия в очагах и выделения во внешнюю среду бактерий, которые проявляют лекарственную устойчивость —

по крайней мере к изониазиду. Поэтому схемы повторного лечения предусматривают прием в фазе интенсивной терапии 5 ЛС, а в фазе продолжения лечения — 3 ЛС. В этом случае в начальной стадии лечения больной получает как минимум 2 ЛС, которые сохраняют активность по отношению к возбудителям. Это снижает риск формирования штаммов туберкулезных бактерий, резистентных к противотуберкулезным ЛС.

### Побочные эффекты

Все пероральные противотуберкулезные ЛС могут вызывать побочные эффекты со стороны ЖКТ (диспепсические явления). Большинство ЛС (кроме аминогликозидов, капреомицина, виомицина и циклосерина) оказывают гепатотоксическое действие. Многие ЛС обладают нейротоксическим действием. В частности, производные ГИНК — виомицин, циклосерин и фторхинолоны — часто провоцируют судорожный синдром. Производные ГИНК — этамбутол, этионамид и протионамид, циклосерин и аминогликозиды — могут вызывать периферический неврит и неврит зрительного нерва с нарушением зрения. Аминогликозиды и капреомицин при определенных условиях приводят к развитию нервно-мышечной блокады. Производные ГИНК — этамбутол, аминосалициловая кислота, этионамид и протионамид, аминогликозиды, циклосерин, фторхинолоны — в ряде случаев вызывают психические нарушения. Наиболее характерны нейротоксические эффекты для циклосерина (они составляют 75% побочных эффектов препарата и возникают у 30% пациентов). Аминогликозиды, капреомицин, виомицин и тиаоацетазон яв-

ляются ототоксичными ЛС. Возможно токсическое действие противотуберкулезных ЛС на кровь. Пиразинамид, тиаоацетазон, аминосалициловая кислота, рифамицины, фторхинолоны и особенно аминогликозиды, капреомицин и виомицин обладают нефротоксическим действием. Производные ГИНК — этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота и стрептомицин, значительно реже — циклосерин, фторхинолоны и макролиды — иногда могут быть причиной нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. При лечении производными ГИНК — этионамидом, протионамидом, аминосалициловой кислотой, рифабутином — описаны эндокринные расстройства. Пиразинамид и этамбутол нарушают обмен мочевины. Относительно редко наблюдаются аллергические реакции.

▣ *Побочные эффекты лекарственных средств см. в “Описаниях ЛС” раздела III.*

### Противопоказания и предостережения

Многие противотуберкулезные ЛС противопоказаны при заболеваниях печени. При почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования. Производные ГИНК — аминосалициловую кислоту, циклосерин и фторхинолоны — нельзя назначать при эпилепсии. Большинство противотуберкулезных ЛС противопоказано при беременности. Кормящим матерям на время лечения следует прекратить грудное вскармливание. Абсолютным противопоказанием является гиперчувствительность к ЛС.

▣ *Противопоказания к отдельным лекарственным средствам см. в “Описаниях ЛС” раздела III.*

## **Литература**

---

1. Антибактериальная терапия. Практическое руководство под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М., 2000.
2. Лечение туберкулеза. Рекомендации для национальных программ. WHO. 1998.
3. Соколова Г.Б. Новые технологии химиотерапии туберкулезной инфекции. М., 2000.

## Глава 16. Антимикробные лекарственные средства

|               |     |
|---------------|-----|
| Пенициллины   | 179 |
| Цефалоспорины | 182 |
| Макролиды     | 186 |
| Фторхинолоны  | 197 |

Антимикробные лекарственные средства занимают одно из ведущих мест в фармакотерапии как по номенклатуре препаратов, так и по частоте их применения. Это связано с тем, что возбудители инфекционных заболеваний отличаются большим разнообразием и разной природной чувствительностью к антимикробным препаратам. Например, лекарственные средства, активные в отношении бактериальных инфекций, не действуют на вирусы и грибы. Кроме того, микроорганизмы вызывают инфекции любой локализации — в дыхательных и мочевыводящих путях, коже и мягких тканях, ЦНС, ККТ и др. Инфекции могут осложнять течение любых заболеваний: хирургических, гинекологических, легочных, офтальмологических и т.п. И, наконец, в процессе лечения инфекций их возбудители приобретают лекарственную устойчивость. В связи с широким распространением устойчивых к антимикробным препаратам штаммов микроорганизмов многие ЛС снижают или даже теряют свою практическую значимость. Все это требует поиска новых антимикробных средств.

Номенклатура препаратов для лечения инфекций постоянно пополняется новыми ЛС. Каждый год появляются более эффективные препараты, число которых в настоящее время превышает 200.

Все антимикробные ЛС можно разделить на пять групп по преимущественной активности — антибактериальные, противотуберкулезные, противопрозоные, противовирусные и противогрибковые. При этом если препараты первых трех групп объединены по их преимущественной активности (некоторые средства могут оказывать действие на бактерии, микобактерии и простейшие), то последние две группы состоят из препаратов со специфической активностью только в отношении грибов или вирусов.

Группа антибактериальных препаратов является самой большой по числу лекарственных средств, которые разделены на подгруппы по химическому строению — бета-лактамы (все они имеют в своей

структуре бета-лактамовое кольцо), макролиды (все имеют макроциклические лактонное кольцо), аминогликозиды (аминосахара, соединенные гликозидной связью с агликоновым фрагментом) и т.п. На химическое строение указывают названия других групп (тетрациклины, диаминопиримидины, хиноксалины, оксазолидиноны и др.). Группа "другие лекарственные средства" состоит из отдельных препаратов разного химического строения.

Препараты двух других групп (противотуберкулезные и противопротозойные ЛС) также объединены по химическому строению. При этом, как указывалось выше, в них входят многие ЛС, включенные по преимущественной активности в группу антибактериальных средств.

Классификация двух последних групп (противогрибковые и противовирусные

ЛС) смешанная: препараты объединены по химической структуре и по механизму действия.

В общем виде классификация антимикробных средств представлена в **таблице 16.1**.

Под термином "антибиотик" обозначались продукты жизнедеятельности любых организмов, способные убивать микроорганизмы или тормозить их рост. В дальнейшем антибиотиками стали называть вещества, полученные не из продуктов обмена организмов, а полученные полусинтетическим или синтетическим путем (например фторхинолоны).

Во избежание терминологической путаницы представляется целесообразным все вещества, действующие на микроорганизмы (вне зависимости от их природного, полусинтетического или синтетического происхождения), обозначать как "антимикробные препараты".

**Таблица 16.1. Классификация антимикробных лекарственных средств**

| Антибактериальные       |                | Противо-<br>протозойные | Противо-<br>вирусные                                      | Противо-<br>туберкулезные | Противо-<br>грибковые         |
|-------------------------|----------------|-------------------------|---|---------------------------|-------------------------------|
| Бета-лактамы            | Макролиды      |                         | Аналоги нуклеозидов                                       | Рифамицины                | Полиены                       |
| Аминогликозиды          | Линкозамиды    |                         | Ингибиторы ДНК-полимеразы                                 | Аминогликозиды            | Азолы                         |
| Тетрациклины            | Гликопептиды   |                         | Средства, селективно активируемые вирусной тимифинкиназой | Фторхинолоны              | Ингибиторы синтеза глюкозидов |
| Хинолоны и фторхинолоны | Оксазолидиноны |                         | Нуклеозидные аналоги широкого спектра действия            | Производные ГИНК          | Аллиламины                    |
| Полимиксины             | Сульфаниламиды |                         | Ингибиторы протеаз  | ЛС других групп           | ЛС других групп               |
| Нитрофураны             | Хиноксалины    |                         | Вирулоцидные  |                           |                               |
| Оксихинолины            | Нитроимидазолы |                         | Производные аммантана                                     |                           |                               |
| Диаминопиримидины       | Фузидины       |                         | ЛС разных групп   |                           |                               |
| Фениколы                | Рифамицины     |                         | Интерфероны и их индукторы                                |                           |                               |
| Другие ЛС               |                |                         |   |                           |                               |

Инфекционные заболевания легких и верхних дыхательных путей могут быть вызваны практически всеми известными группами микроорганизмов: грамположительными и грамотрицательными бактериями, аэробными и анаэробными микроорганизмами, микобактериями, возбудителями микоплазмы, хламидиями, множеством вирусов, а также протозойными микроорганизмами и грибами. Поэтому неудивительно, что для их ле-

чения используется большая часть известных антимикробных средств, подробное клинико-фармакологическое описание которых дается в книге "Рациональная антимикробная терапия". В данной главе приводится клиническая фармакология тех групп антибактериальных средств, которые наиболее часто используются для лечения инфекционных заболеваний легких и верхних дыхательных путей.

# Пенициллины

## Указатель описаний ЛС

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Азлоциллин                  |     |
| Амоксициллин                | 614 |
| Флемоксин солютаб           | 774 |
| Амоксициллин/<br>клавуланат | 615 |
| Аугментин                   | 624 |
| Медоклав                    | 701 |
| Панклав                     | 730 |
| Ампициллин                  | 617 |
| Ампициллин/сульбактам       |     |
| Бензилпенициллин            |     |
| Карбенициллин               |     |
| Мезлоциллин                 |     |
| Пиперациллин                |     |
| Пиперациллин/тазобактам     |     |
| Тикарциллин                 |     |
| Тикарциллин/клавуланат      |     |
| Феноксиметилпенициллин      | 771 |

Основой химической структуры пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота. Все ЛС этой группы действуют бактерицидно. Пенициллины разделяют на природные и полусинтетические.

## Природные пенициллины

Все природные пенициллины имеют сходную антимикробную активность преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов (стрептококки, пневмококки, энтерококки, стафилококки, *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*), а также грамотрицательных кокков (менингококки, гонококки), некоторых анаэробов (*Clostridia* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Actinomyces israelii*), спирохет (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*). Грамотрицательные микроорганизмы обычно устойчивы, за исключением *Haemophilus ducreyi* и *Pasteurella multocida*.

Основной механизм приобретенной резистентности к природным пенициллинам связан с продукцией бета-лактамаз. В настоящее время большинство штаммов стафилококков устойчиво к пенициллину. В последние годы увеличивается частота устойчивых штаммов *N. gonorrhoeae*.

Бензилпенициллин неустоек в кислой среде желудка, поэтому применяется исключительно парентерально. Феноксиметилпенициллин стабилен в кислой среде желудка, его применяют внутрь. Он сходен с бензилпенициллином по спектру антимикробного действия, но менее активен.

Бензилпенициллин имеет короткий период полувыведения. Прокаин пенициллин и бензатин пенициллин являются пролонгированными формами бензилпенициллина, создают депо при внутримышечном введении и обеспечивают замедленное высвобождение действующего начала (пенициллина).

## Полусинтетические пенициллины

Полусинтетические пенициллины делятся на: изоказолилпенициллины (пенициллиназостабильные), аминопенициллины, карбоксипенициллины,

уреидопенициллины, ингибиторозащищенные и комбинированные (ампициллин/оксациллин).

**Аминопенициллины** имеют расширенный по сравнению с природными пенициллинами спектр антимикробной активности, действуют на некоторые микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (преимущественно внебольничные штаммы), гемофильную палочку, *Helicobacter pylori*, анаэробы (за исключением *B. fragilis*). Активность в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков не уступает таковой бензилпенициллина. Гидролизуются аминопенициллины бета-лактамазами. К аминопенициллинам относят ампициллин и амоксициллин.

Спектр и уровень активности ампициллина и амоксициллина сходны, хотя имеются некоторые различия *in vitro*: амоксициллин несколько более активен против пневмококков, ампициллин — против шигелл.

Наибольшие различия существуют в фармакокинетике ампициллина и амоксициллина. Ампициллин плохо всасывается при приеме внутрь, причем пища еще больше снижает его биодоступность. Амоксициллин обладает высокой биодоступностью, не зависящей от приема пищи. Он лучше проникает в некоторые ткани, в частности, в бронхолегочную систему, в связи с чем там создаются концентрации ЛС, почти в два раза выше, чем в крови. Амоксициллин имеет более высокий показатель периода полувыведения, поэтому он применяется с интервалом в 8 ч, в отличие от ампициллина, который назначают принимать каждые 6 ч.

Клиническое применение ампициллина и амоксициллина сходно, хотя амоксициллин назначают исключительно внутрь, а ампициллин — внутрь и парентерально. Парентеральное введение ампициллина при этом предпочтительнее.

**Антипсевдомонадные пенициллины** делятся на две группы: карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин). ЛС этих двух групп имеют широкий спектр антимикробной активности, более широкий, чем у аминопенициллинов. Они активны в отношении многих грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, в связи с чем объединены в группу "антипсевдомонадных пенициллинов".

**Карбоксипенициллины** по спектру активности сходны с аминопенициллинами (за исключением действия на *P. aeruginosa*), но активность против грамположительных кокков ниже. Карбоксипенициллины неактивны в отношении *E. faecalis*. В отношении анаэробных микроорганизмов тикарциллин проявляет хорошую активность, за исключением *Bacteroides* spp.

**Уреидопенициллины** проявляют существенно более высокую активность *in vitro*, чем карбоксипенициллины. По активности в отношении грамположительных бактерий уреидопенициллины сходны с аминопенициллинами, а по действию на грамотрицательные бактерии значительно их превосходят.

Антипсевдомонадные пенициллины по активности против *P. aeruginosa* располагаются в порядке снижения активности так: азлоциллин = пиперациллин > тикарциллин > карбенициллин. Эти ЛС эффективно гидролизуются различными бета-лактамазами (хромосомными и плазмидными), что существенно ограничивает их клиническую эффективность. В настоящее время область клинического применения данных ЛС существенно ограничена исключительно синегнойной инфекцией с документированной чувствительностью. Гораздо большее клиническое значение имеют ингибиторозащищенные антипсевдомонадные пеницил-

лины — тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам.

Применение антипсевдомонадных карбокси- и уреидопенициллинов требует осторожности. Наиболее серьезными побочными реакциями могут быть гипернатриемия, гипокалиемия (особенно при сердечной или почечной недостаточности) и кровоточивость, связанная с развитием дисфункции мембран тромбоцитов.

Все инъекционные формы этих ЛС содержат натрий в следующих количествах, в мэкв/г:

- карбенициллин — 4,7;
- тикарциллин — 5,2;
- азлоциллин — 2,17;
- пиперациллин — 1,98.

Карбоксипенициллины (особенно карбенициллин) применяются в больших суточных дозах, чем уреидопенициллины, поэтому в организм поступает значительное количество натрия, что может быть опасно для больных с сердечной или почечной недостаточностью. Риск развития гипокалиемии имеется также при применении карбенициллина, что следует учитывать наряду с возможной гипернатриемией у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Наиболее выражен риск кровоточивости при применении карбенициллина, в меньшей степени — тикарциллина и ми-

нимален при применении уреидопенициллинов.

К **ингибиторзащищенным пенициллинам** относят: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат.

Эти антибиотики представляют собой фиксированные комбинации аминокпенициллинов или антипсевдомонадных пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз, которые не обладают существенной антибактериальной активностью, но необратимо связывают различные бета-лактамазы и таким образом защищают пенициллины от разрушения такими ферментами. В результате резистентные к пенициллинам штаммы микроорганизмов становятся чувствительными к комбинации данных ЛС с ингибиторами. Спектр природной активности ингибиторзащищенных бета-лактамов соответствует содержащимся в их составе пенициллинам; различается только уровень приобретенной устойчивости.

Ингибиторзащищенные пенициллины широко применяются в клинической практике, причем амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам — преимущественно при внебольничных инфекциях, а тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам — при госпитальных.

## Цефалоспорины

### Указатель описаний ЛС

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| Цефадроксил                |     |
| Цефазолин                  | 796 |
| Цефаклор                   | 797 |
| Цефалексин                 | 798 |
| Цефалоридин                |     |
| Цефалотин                  |     |
| Цефамандол                 |     |
| Цефепим                    | 798 |
| <i>Максипим</i>            | 698 |
| Цефиксим                   | 799 |
| <i>Супракс</i>             | 761 |
| Цефметазол                 |     |
| Цефокситин                 |     |
| Цефоперазон                | 800 |
| <i>Медоцеф</i>             | 703 |
| Цефоперазон/<br>сульбактам | 801 |
| Цефотаксим                 | 802 |
| Цефотетан                  |     |
| Цефподоксим проксетил      |     |
| Цефрадин                   |     |
| Цефтазидим                 | 803 |
| Цефтибутен                 | 803 |
| Цефтриаксон                | 804 |
| <i>Медаксон</i>            | 700 |
| <i>Офрамас</i>             | 728 |
| Цефуроксим                 | 805 |
| <i>Аксетин ЛТд</i>         | 609 |

Цефалоспориновые антибиотики используются в клинической практике с начала 60-х годов XX века. Синтезировано более 50 ЛС этой группы. В настоящее время цефалоспорины занимают ведущее место при лечении различных инфекций в стационаре. В схемах начальной эмпирической терапии инфекций различной локализации в большинстве случаев отдается предпочтение ЛС цефалоспоринового ряда, поскольку они:

- имеют широкий спектр антимикробной активности, хорошие фармакокинетические характеристики, низкую токсичность и хорошую переносимость (в том числе при применении в максимальных дозах);
- хорошо сочетаются с другими антибактериальными ЛС;
- удобны в применении и дозировании (для большинства ЛС возможно в/м или в/в болюсное введение с интервалом 8—12 ч).

Применение цефалоспоринов ограничивает развитие резистентности микроорганизмов в результате продукции ими бета-лактамаз, особенно в последние годы, когда неоправданно, а часто и бесконтрольно используются цефалоспорины.

В зависимости от спектра антимикробной активности цефалоспорины разделяют на поколения. Первые цефалоспорины появились в клинике в начале 60-х годов XX века — сначала цефалоридин, затем цефалотин, цефазолин и ряд пероральных ЛС (цефалексин, цефрадин, цефадроксил, цефаклор). Они были высокоактивны преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, пневмококки). Их активность в отношении грамотрицательных возбудителей была ограниченной (в основном *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *P. mirabilis*). Эти ЛС легко подвергались гидролизу бета-лактамазами.

С середины 60-х годов XX века в клиниках Европы и Америки увеличилась частота госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. В результате были созданы цефалоспориновые антибиотики с повышенной активностью

стью в отношении этих микроорганизмов. Позднее, в 70-е годы, в клинической практике появились цефалоспорины II поколения, а в 80-е годы — ЛС III поколения.

Цефалоспорины II поколения (цефамандол, цефуроксим, цефокситин) имели повышенную по сравнению с цефалоспоринами I поколения активность в отношении грамотрицательных возбудителей, прежде всего *H. influenzae*, и большую устойчивость к действию бета-лактамаз. В то же время эти ЛС сохраняли высокую активность в отношении грамположительных бактерий. Применение ЛС II поколения при госпитальных инфекциях ограничивали низкая активность в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *P. rettgeri*, *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*) и отсутствие природной чувствительности к названным ЛС у *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.

Появление цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон), высоко активных в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, позволило подобрать ключ к решению проблемы возрастающей резистентности госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий и давало определенные надежды на прогресс в лечении серьезных инфекций в стационаре. Действительно, в 80-е годы большинство госпитальных штаммов микроорганизмов проявляло высокую чувствительность к цефалоспоринам III поколения.

В конце 80-х годов были созданы ЛС IV поколения, которые сочетали в себе высокую активность цефалоспоринов I—II поколений в отношении стафилококков и цефалоспоринов III поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

На сегодняшний день ЛС IV поколения имеют наиболее широкий спектр антимикробной активности среди цефалоспориновых антибиотиков. Цефалоспорины IV поколения в некоторых случаях проявляют активность в отношении тех штаммов *Enterobacteriaceae*, которые устойчивы к ЛС III поколения.

Таким образом, у цефалоспоринов от I к IV поколению увеличивается активность в отношении грамотрицательных бактерий и пневмококков, и немного снижается активность в отношении стафилококков от I к III поколению.

Цефалоспорины с выраженной антианаэробной активностью (цефамицины): цефокситин, цефотетан, цефметазол.

Цефалоспорины с активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов: цефтазидим, цефоперазон, цефепим, цефоперазон/сульбактам.

Все цефалоспорины практически лишены активности против энтерококков, малоактивны против грамположительных анаэробов и слабоактивны против грамотрицательных анаэробов.

Природная активность и приобретенная резистентность микроорганизмов к цефалоспоринам представлены в **таблице 16.2**.

Цефалоспорины хорошо переносятся. Наиболее частые нежелательные яв-

**Таблица 16.2. Сравнительная активность *in vitro* цефалоспориновых антибиотиков**

| Поколение цефалоспоринов | Активность в отношении бактерий |                   | Устойчивость к действию бета-лактамаз грамотрицательных бактерий |
|--------------------------|---------------------------------|-------------------|--|
|                          | грамположительных               | грамотрицательных |  |
| I                        | ++                              | +/-               | —  |
| II                       | ++                              | +                 | +/-  |
| III                      | +                               | ++                | +  |
| IV                       | ++                              | ++                | ++   |

ния при их применении — аллергические реакции (2—3%), хотя они возникают существенно реже по сравнению с пенициллинами. Примерно у 10% больных с гиперчувствительностью к пенициллину возникают перекрестные реакции на цефалоспорины.

Из других нежелательных реакций следует отметить местную болезненность при в/м введении цефалоспоринов. Флебиты при в/в введении наблюдаются редко (менее 1%).

Реакции желудочно-кишечного тракта встречаются нечасто (около 2%), обычно при применении оральных ЛС. Парентеральные цефалоспорины, выделяющиеся с желчью (цефоперазон, цефтриаксон), чаще вызывают диарею. Описано развитие псевдохолелитиаза при применении цефтриаксона. Следует помнить, что при применении цефалоспоринов, как и других антибиотиков, возможно развитие тяжелой антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *C. difficile*, и псевдомембранозного колита, хотя частота этого осложнения невысока (менее 1%).

При применении цефалоспоринов I поколения (цефалоридин) были описаны нефротоксические эффекты, особенно при сочетании этих ЛС с аминогликозидами. Современные ЛС цефалоспоринов лишены нефротоксических свойств.

Некоторые цефалоспорины, имеющие в структуре метилтиотетразольную группу в позиции 3 (цефамандол, цефметазол, цефоперазон, цефотетан), вызывают дисульфирам-подобные реакции при приеме алкоголя, а также геморрагический синдром в результате нарушения синтеза протромбина и всасывания витамина К в кишечнике.

Клиническое значение геморрагического синдрома, появившегося в результате применения этих цефалоспоринов, невелико (реже 1%), но риск возрастает у пожилых людей и больных с почечной

или печеночной недостаточностью, поэтому рекомендуется контролировать протромбиновое время.

Цефалоспориновые антибиотики не обладают тератогенными или эмбриотоксическими свойствами и при необходимости могут применяться при лечении беременных.

**Цефалоспорины I поколения** делятся на парентеральные (цефазолин, цефалотин) и пероральные (цефалексин, цефадроксил).

Цефалоспорины I поколения активны преимущественно против грамположительных микроорганизмов. Некоторые грамотрицательные энтеробактерии (*E. coli*, *P. mirabilis*) природно чувствительны к цефалоспорином I поколения, но приобретенная устойчивость к ним высокая.

Спектр пероральных и парентеральных цефалоспоринов одинаковый, хотя активность немного выше у парентеральных ЛС, среди которых наиболее активен цефазолин.

**Цефалоспорины II поколения** делятся на парентеральные (цефуроксим, цефамандол, цефокситин, цефотетан, цефметазол) и пероральные (цефуроксим аксетил, цефаклор).

Цефалоспорины II поколения более активны в отношении грамотрицательных бактерий по сравнению с цефалоспорином I поколения. Пероральные и парентеральные ЛС по уровню активности существенно не различаются.

Некоторые цефалоспорины II поколения, относящиеся к группе цефамицинов (цефокситин, цефотетан), активны в отношении анаэробных микроорганизмов, но по сравнению с цефуроксимом менее активны против аэробных бактерий.

**Цефалоспорины III поколения** делятся на парентеральные (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон) и пероральные (цефиксим, цефтибутен, цефподоксим проксетил).

Цефалоспорины III поколения преимущественно активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов и стрептококков/пневмококков. Антипсевдомонадные цефалоспорины III поколения (цефтазидим, цефоперазон) активны в отношении *P. aeruginosa* и некоторых других неферментирующих микроорганизмов.

**Цефалоспорины IV поколения** имеют наиболее широкий спектр активности среди цефалоспоринов, сходный со спектром цефалоспоринов III поколения, но с меньшей устойчивостью возбудителей (ЛС устойчиво к гидролизу хромосомными бета-лактамазами класса C). Цефепим, который является парентеральным ЛС, частично противостоит гидролизу

плазмидными бета-лактамазами расширенного спектра, проявляет высокую активность в отношении *P. aeruginosa* (сравнимую с цефтазидимом) и других неферментирующих микроорганизмов.

**К ингибиторозащищенным цефалоспорином** относят цефоперазон/сульбактам.

В отличие от пенициллов только один цефалоспорин применяется в сочетании с ингибитором бета-лактамаз. Это комбинированное ЛС состоит из цефалоспорины III поколения — цефоперазона и ингибитора — сульбактама. Спектр его активности более широкий из-за уменьшения частоты устойчивости к нему грамотрицательных микроорганизмов, в том числе и анаэробных.

## Макролиды

### Указатель описаний ЛС

|               |     |
|---------------|-----|
| Азитромицин   | 606 |
| Зитролид      | 668 |
| Хемомицин     | 794 |
| Джозамицин    |     |
| Кларитромицин | 680 |
| Клабакс       | 680 |
| Клацид СР     | 682 |
| Клеримед      | 683 |
| Фромилид      | 788 |
| Мидекамицин   | 713 |
| Макропен      | 697 |
| Миокамицин    |     |
| Олеандомицин  |     |
| Рокситромицин | 746 |
| Роксид        | 745 |
| Спирамицин    | 758 |
| Телитромицин  |     |
| Эритромицин   | 814 |

Антимикробные препараты группы макролидов широко используются в клинической практике более 50 лет и за это время зарекомендовали себя как высокоэффективные и одни из наиболее безопасных антибиотиков с минимальным числом противопоказаний к назначению. Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо с 1, 2 или 3 боковыми углеводородными цепями. По происхождению макролиды подразделяются на природные, полусинтетические, кетолиды и пролекарства. В зависимости от числа атомов углерода, составляющих кольцо, выделяют 14-членные (эритромицин, олеандомицин, телитромицин, рокситромицин, кларитромицин, пролекарства), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (все остальные) макролиды.

Первым из применяемых в клинической практике макролидов стал эритромицин А, полученный в 1952 г. из почвенного грибка *Streptomyces erythreus*. Дальнейшая разработка макролидов шла путем изменения размеров лактонного кольца и боковых цепей для получения новых ЛС с более высокой кислотоустойчивостью, биодоступностью и минимальным мотилиноподобным действием. Данный процесс сопровождался и расширением спектра активности *in vitro* создаваемых антибиотиков.

Наблюдаемый в течение последнего десятилетия рост устойчивости ряда возбудителей (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) к макролидам послужил импульсом для поиска новых химических соединений, в результате чего на основе 14-членного макролактонного кольца были синтезированы кетолиды (телитромицин).

### Антимикробная активность

Макролиды имеют примерно одинаковый спектр активности *in vitro*, включающий грамположительные, ряд грамотрицательных, а также внутриклеточные возбудители (табл. 16.3).

Однако существуют и различия, клиническое значение которых не всегда очевидно. Так, против

Таблица 16.3. Чувствительность микроорганизмов к макролидам

| Чувствительные  |  |  | Устойчивые                     | Высоко-<br>устойчивые  |
|---|--|--|--------------------------------|--|
| высокочувствительные  | чувствительные   | слабочувствительные  |                                |  |
| <b>Грамположительные</b>  |  |  |                                |  |
|   | <i>C. diphtheriae</i><br><i>S. agalactiae</i><br><i>S. aureus</i> MS<br><i>S. pneumoniae</i> <sup>2</sup><br><i>S. pyogenes</i><br><i>S. viridans</i>  | <i>E. fecalis</i><br><br><br><i>S. pneumoniae</i> <sup>3</sup>   |                                | MRSA <sup>1</sup><br><i>E. faecium</i>   |
| <b>Грамотрицательные</b>  |  |  |                                |  |
| <i>C. pneumoniae</i><br><i>C. trachomatis</i><br><i>Legionella</i> spp.<br><i>M. catarrhalis</i><br><i>M. pneumoniae</i><br><i>B. pertussis</i> | <i>B. burgdorferi</i><br><i>C. jejuni</i><br><i>G. vaginalis</i><br><i>H. ducrei</i><br><i>H. pylori</i><br><br><i>N. gonorrhoeae</i><br><i>T. gondii</i><br><i>T. pallidum</i><br><i>U. urealyticum</i> | <i>B. anthracis</i><br><i>Bacteroides</i> spp.<br><i>C. perfringens</i><br><i>H. influenzae</i><br><i>Peptostreptococcus</i> | <i>M. hominis</i> <sup>4</sup> | <i>Aeromonas</i> spp.<br><i>E. coli</i> <sup>5</sup><br><i>P. aeruginosa</i><br><i>Salmonella</i> spp. <sup>5</sup><br><i>Shigella</i> spp. <sup>5</sup> |
| <b>Микобактерии</b> <sup>6</sup>  |  |  |                                |  |
|   | <i>M. avium</i><br><i>M. chelonae</i><br><i>M. intracellulare</i><br><i>M. leprae</i>  |  |                                | <i>M. tuberculosis</i>   |

1. Возможна активность кетолидов, что, однако, не имеет клинического значения в связи с необходимостью применения при MRSA-инфекции гликопептидов и линкозамидов
2. Пенициллиночувствительный
3. Пенициллинорезистентный; чувствительность к макролидам варьиабельна, наилучшая активность телитромицина
4. Чувствительность к джозамицину *in vitro*
5. В отношении *E. coli* активен азитромицин, однако это не имеет существенного клинического значения в связи с необходимостью применения других классов ЛС
6. Кларитромицин, азитромицин, рокситромицин, эритромицин

метициллинчувствительных штаммов *S. aureus* наиболее активны кларитромицин и миокамицин, а в отношении эритромицинустойчивых штаммов *S. aureus* (МПК > 2 мг/мл) — джозамицин. Ни один из макролидов не проявляет активности в отношении метициллинрезистентных штаммов *S. aureus*. Все макролиды обладают сопоставимой антипневмококковой активностью. Однако в отношении резистентных *S. pneumoniae* (MLSB-фенотип) с успехом применяются только кетолиды. Кларитромицин активнее, чем другие макролиды, в отношении *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. pylori* и атипичных микроорганизмов,

азитромицин — в отношении *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. influenzae*.

Новый класс антимикробных ЛС — кетолиды (телитромицин) — характеризуются высокой активностью против *S. pneumoniae* и других грамположительных аэробных кокков, устойчивых к эритромицину; их активность в отношении грамотрицательных бактерий сравнима с другими макролидами.

### Небактериальная активность

Макролиды характеризуются не только антимикробным действием, но и небакте-

риальной активностью, дающей прежде всего противовоспалительный эффект. Данные особенности, наряду с активностью против *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, послужили основанием для изучения эффективности макролидов при бронхиальной астме и атеросклерозе.

## Механизм действия

Структурно различающиеся макролиды, линкозамиды и стрептограминны объединяются в группу MLS-антибиотиков, имеющих одинаковый механизм действия. Суть его состоит в обратимом связывании с различными доменами каталитического пептидил-трансферазного центра 50S субъединицы рибосом. В результате этого нарушаются процессы транслокации/транспептидации и преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, что приводит к прекращению сборки белковой молекулы.

Обычно макролиды описываются как бактериостатические препараты, хотя в определенных условиях, зависящих от вида микроорганизма, концентрации антибиотика и размера микробной нагрузки, можно наблюдать и бактерицидное действие (например, в отношении *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, возбудителей коклюша, дифтерии).

Антимикробный эффект в отношении *H. influenzae* и *S. pneumoniae* азитромицина, телитромицина и в некоторой степени кларитромицина зависит от создаваемой в очаге инфекции концентрации, а для остальных макролидов — от поддержания концентрации выше МПК на протяжении как минимум 40—50% временного интервала между приемом доз.

## Резистентность

Широкое применение макролидов обуславливает рост устойчивости среди

штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* — основных возбудителей внебольничных пневмоний (ВП) и острого тонзиллофарингита.

Известно, что **устойчивость** микроорганизмов к макролидам в основном (> 90%) определяется двумя механизмами: **модификацией мишени их действия** (это происходит вследствие выработки микроорганизмами фермента метилазы эритромицинрезистентности) и **активным выведением препарата** (эффлюксом) из микробной клетки.

Под действием метилазы 14-, 15- и 16-членные макролиды, линкозамиды и стрептограмин В теряют способность связывания с рибосомами (MLSB-фенотип), а микроорганизм приобретает высокий уровень устойчивости (> 32—64 мг/л). Кетолиды преодолевают MLSB-устойчивость. Данный механизм резистентности характерен для *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus* spp. и *Bacteroides* spp.

Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам обусловлен активным выведением препарата (эффлюксом) из микробной клетки (М-фенотип). В результате формируется устойчивость к 14- и 15-членным макролидам, но менее выраженная (МПК=1—32 мг/л), чем в случаях MLSB-фенотипа резистентности. Штаммы, обладающие М-фенотипом резистентности, сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам, кетолидам, линкозамидам, стрептограминам группы В. Эффлюкс характерен для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp.

Согласно результатам международного многоцентрового исследования ПРОТЕКТ (2002 г.), распространенность *S. pneumoniae*, резистентных к эритромицину, составила 31,5%. Резистентность пневмококков к макролидам в Европе в 2000—

2001 г. варьировала в широких пределах — от 12,2% (Великобритания) до 36,6% и 58,1% (Испания и Франция соответственно).

Чтобы выяснить, как распространена резистентность клинических штаммов *S. pneumoniae* в России, в 2000—2001 г. в различных регионах было проведено исследование ПеГАС-I. При этом штаммы были получены из мокроты (62%), ликвора (9%), содержимого синусов (8,7%), отделяемого среднего уха (6,7%), жидкости БАЛа (5,5%), крови (3,3%) и др. Согласно полученным результатам, резистентность к макролидам в среднем составила 6% (эритромицин) и 5,5% (азитромицин, кларитромицин). Более настораживающие данные были получены в 1998—1999 г. и 2000—2001 г. в ходе проспективного исследования резистентности пневмококков, выделенных при респираторных инфекциях у госпитализированных пациентов в нескольких стационарах Москвы, в частности, к эритромицину — 12,1 и 8,4%, к азитромицину — 14,3 и 7,9% соответственно. При этом преобладают механизмы устойчивости пневмококков к макролидам, обусловленные активным выведением антибиотиков из бактериальных клеток (около 75%). Резистентность, вызванная изменением мишени действия макролидов, т.е. метилированием рибосом, встречалась в 25%.

Однако, несмотря на многочисленные свидетельства едва ли не повсеместного роста резистентности пневмококка к макролидам, доказательств клинического значения этого микробиологического феномена немного.

Это объясняется следующими причинами:

- в большинстве случаев макролиды применяются в лечении больных в амбулаторных условиях, что существенно ограничивает возможности мониторинга резистентности;

- инфекционные заболевания, по поводу которых назначаются макролиды, нередко протекают в легкой/среднетяжелой форме и характеризуются тенденцией к спонтанному излечению;
- у ряда больных макролиды используются в рамках комбинированной терапии (например, вместе с бета-лактамами);
- при проведении контролируемых исследований по оценке эффективности макролидов пациенты с факторами риска резистентности, как правило, исключаются и т.д.

Резистентность *S. pyogenes* к макролидам неоднородна в пределах страны: от 0% в южном регионе до 25% в Сибири. При этом в 89,4% случаев она была обусловлена метилированием рибосом, а в остальных случаях — активным выведением антибиотика из клетки.

Уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину среди взрослых колеблется от 0 до 10%, достигая 28% у детей младше 5 лет, что отражает более частое применение макролидов в младшей возрастной группе. Обнадеживающим является тот факт, что совместное применение макролидов с ингибиторами протонной помпы в трети случаев восстанавливает чувствительность изначально устойчивых штаммов *H. pylori*.

---

## Фармакокинетика

---

Для макролидов характерно быстрое всасывание в ЖКТ. Исключение составляет эритромицин основание: нестабильность в кислом желудочном содержимом и выраженный мотилиноподобный эффект препарата объясняют его низкую биодоступность. Пища оказывает разное влияние на всасывание макролидов из ЖКТ: биодоступность телитромицина, кларит-

ромицина, джозамицина и мидекамицина ацетата (миокамицина) никак от нее не зависит, мидекамицина — снижается незначительно, а эритромицина основания и спирамицина — существенно.

Фармакокинетика макролидов характеризуется выраженной зависимостью от уровня рН-среды, при снижении которого увеличивается ионизация и препараты превращаются в неактивные формы; оптимальным уровнем рН для эритромицина, кларитромицина и особенно азитромицина является  $> 7,5$  (табл. 16.4).

### Проникновение в ткани

Макролиды хорошо проникают в различные ткани. Максимальное накопление наблюдаются в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую бронхов, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой ЖКТ, предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте.

В отличие от многих других антибиотиков, макролиды хорошо проникают внутрь клеток организма человека, создавая высокие внутриклеточные концентрации, что имеет важное значения для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых внутриклеточными возбудителями (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Campylobacter* spp.). За исключением рокситромицина, их концентрация в моноцитах, макрофагах, фибробластах и полиморфонуклеарах в десятки (а для азитромицина — в сотни) раз превышает сывороточную.

Важной особенностью макролидов является их способность накапливаться в фагоцитах с последующим выделением в очаге инфекции под воздействием бактериальных стимулов, и обратный активный захват "неутилизированного" микроорганизмами препарата.

Продолжительность периода полуэлиминации отличается у различных макролидов: наибольшее  $T_S$  в крови у азитромицина (до 96 ч), а наименьшее у эритромицина и джозамицина (1,5 ч).

### Элиминация

Элиминация макролидов осуществляется печенью, почками и кишечной стенкой.

Метаболизм макролидов происходит в печени ферментами системы цитохрома P450. По степени сродства с ферментами все макролиды могут быть разделены на три группы: наибольшим сродством обладают олеандомицин и эритромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин и рокситромицин — слабым, а у азитромицина, диритромицина и спирамицина взаимодействия с ферментами печени не происходит.

Некоторые метаболиты макролидов (кларитромицина, миокамицина, спирамицина) обладают самостоятельной антимикробной активностью. Причем один из метаболитов кларитромицина — 14-гидроксикларитромицин — характеризуется большей антигеофильной активностью и  $T_{1/2}$ , чем сам кларитромицин.

Макролиды выводятся из организма главным образом с желчью, подвергаясь кишечно-печеночной рециркуляции.

Ввиду минимальной почечной экскреции (5—10%) у больных с почечной недостаточностью величина  $T_{1/2}$  большинства макролидов не изменяется и соответствующей коррекции режимов дозирования не требуется. Исключение составляют кларитромицин и рокситромицин, экскреция которых при клиренсе креатинина  $< 30$  мл/мин замедляется и требует двукратного уменьшения доз или увеличения интервала между приемами ЛС.

При циррозе печени может значительно возрастать  $T_{1/2}$  эритромицина, спирамицина и джозамицина, что увеличивает вероятность развития нежелательных

Таблица 16.4. Фармакокинетика макролидов

| ЛС, форма, доза                              | C <sub>max</sub> , мг/л | T <sub>max</sub> , ч | T <sub>1/2</sub>    | F, %  | СВ, % | V <sub>d</sub> , л/кг | ВМ, %         | ВЖ, %                    | AUC, мг • ч/л      |
|--|-------------------------|----------------------|---------------------|-------|-------|-----------------------|---------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Азитромицин</b>                           |                         |                      |                     |       |       |                       |               |                          |                    |
| Форма и доза                                 |                         |                      |                     |       | 7—50  |                       |               | 50                       | 3,39—6,7           |
| Капсулы 500/250 мг                           | 0,38—0,41/<br>0,24—0,26 | 2,7—3,2              | 48—96 <sup>1</sup>  | 37    |       | 31                    |               | 4,5                      |                    |
| Раствор 500 мг<br>У пожилых                  | 1,1—3,6                 | 1—2<br>3,8—4,4       |                     | 100   |       | 33                    |               | 11—14                    |                    |
| <b>Джозамицин</b>                            |                         |                      |                     |       |       |                       |               |                          |                    |
| Таблетки 2×500 мг                            | 0,05—0,71<br>(3,8)      | 0,33—2               | 1,2                 |       | 15    |                       | < 20          |                          | 0,03—0,95<br>(7,9) |
| Растворимые<br>таблетки                      | 1,64±0,67<br>(3,8)      | 0,39±<br>0,08        |                     | 15    |       |                       |               |                          | 1,51±0,69<br>(7,9) |
| <b>Кларитромицин</b>                         |                         |                      |                     |       |       |                       |               |                          |                    |
| Форма и доза                                 |                         |                      |                     | 55    | 65—75 | 243—266<br>(3—5)      |               |                          |                    |
| Таблетки 500 мг                              | 2—3                     | 2                    | 5—7                 |       |       |                       | 30            |                          | 19                 |
| Таблетки 250 мг                              | 0,6—1                   | 2                    | 3—4                 |       |       |                       | 20            | 4                        | 4—6                |
| Сусп. у детей по<br>7,5 мг/кг 2 р/сут        | 3—7                     |                      |                     |       |       |                       | 40            |                          |                    |
| Сусп. у детей по<br>15 мг/кг 2 р/сут         | 6—15                    |                      |                     |       |       |                       |               |                          |                    |
| <b>Миокамицин</b>                            |                         |                      |                     |       |       |                       |               |                          |                    |
| Таблетки 600 мг                              | 1,3—3                   | 1—2                  | 0,6—1,5             |       |       |                       | < 5           | 95                       |                    |
| <b>Рокситромицин</b>                         |                         |                      |                     |       |       |                       |               |                          |                    |
| Таблетки по<br>0,15 г 2 р/сут                | 5,34—10                 | 1,5—2                | 8—14                |       | 92—96 | 31,2                  | 7—10          | 70—80                    | 53—132             |
| У детей<br>суспензия по<br>2,5 мг/кг 2 р/сут | 8,7—10,1                |                      | 20                  |       |       |                       |               |                          |                    |
| <b>Спирамицин</b>                            |                         |                      |                     |       |       |                       |               |                          |                    |
| Форма и доза                                 |                         |                      |                     | 33—39 | 10—25 | 383—660               | 4—14          | 80                       | 8,5                |
| Таблетки<br>1,0/2,0 г                        | 1/1,6—3,1               | 3—4                  | 5,5—8               | 10—69 |       |                       |               |                          |                    |
| Инфузия<br>500 мг у пожилых                  | 2,3—3                   |                      | 4,5—6,2<br>9,8—13,5 |       |       |                       |               |                          |                    |
| <b>Телитромицин</b>                          |                         |                      |                     |       |       |                       |               |                          |                    |
| 800 мг, многодо-<br>зовый режим              | 1,8—3,6                 | 0,75—2               | 9,8—14,3            | 57    | 66—89 |                       | 11,8          | 20,2                     |                    |
| <b>Эритромицин</b>                           |                         |                      |                     |       |       |                       |               |                          |                    |
| Форма и доза                                 |                         |                      | 1,2—3               | 45—60 | 74—90 | 0,6—0,9               | 2,5—4,5<br>15 | 0,2—<br>1,5 <sup>2</sup> | 5,8—<br>18         |
| Стеарат 250 мг                               | 0,2—0,8                 | 2—3                  | 1,6—3               |       |       |                       |               |                          |                    |
| Стеарат 500 мг                               | 2,4                     | 2—4                  | 1,9—3               |       |       |                       |               |                          |                    |

<sup>1</sup> При однократном приеме — 11—14<sup>2</sup> Всего лишь 1,5% дозы эритромицина основания и 0,2% дозы эстолата определяются в желчи в первые 8 часов после приема, причем часть ЛС, выделившись в кишечник, подвергается повторной реабсорбции. Высокие уровни эритромицина в крови, отмечаемые при приеме эстолата, связаны как с его улучшенным всасыванием в желудочно-кишечном тракте, так и с замедленной билиарной экскрецией. После приема эритромицина внутрь большие количества антибиотика обнаруживаются в стуле. Они складываются из неабсорбированной порции ЛС и той его части, которая была экскретирована с желчью

явлений, но не требует изменения режима введения. И только при применении рокситромицина в данной клинической ситуации обсуждается необходимость снижения дозы.

## Место в антимикробной терапии

### Показания

- Внебольничная пневмония.
- Обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких.
- Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (язва, гастрит).
- Инфекции, передаваемые половым путем.
- Инфекции органов малого таза.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные стафилококками или стрептококками.
- Токсоплазмоз беременных и новорожденных.
- Атипичные микобактериозы у ВИЧ-инфицированных.
- Офтальмологические инфекции, трахома.
- Острый стрептококковый тонзиллофарингит.
- Острый средний отит (не связанный с *H. influenzae*-инфекцией).
- Острый синусит.
- Коклюш.
- Дифтерия.
- Периодонтальные инфекции.
- Лепра.
- Муковисцидоз.

Показания к применению макролидов определяются спектром их активности, фармакокинетическими особенностями, переносимостью и в определенных случаях противовоспалительным действием. Внутриклеточное накопление позволяет использовать их при инфекциях,

вызванных внутриклеточными возбудителями. Высокие концентрации в очаге воспаления делают их средством выбора при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей, *H. pylori*-ассоциированной патологии (хронический гастрит — пангастрит или антральный, язвенная болезнь).

В настоящее время непредсказуемая биодоступность и плохая переносимость оральной формы эритромицина ограничивают его применение случаями лечения урогенитальных инфекций, вызванных *S. trachomatis*, конъюнктивита у новорожденных, дифтерии, коклюша, листериоза и эритразмы, назначают его беременным и кормящим женщинам. В случае непереносимости пенициллинов возможно применение эритромицина при лечении гонореи и сифилиса. Внутривенное введение эритромицина оправдано при лечении легионеллеза, а в комбинации с другими препаратами (бета-лактамами) — в рамках эмпирической терапии тяжелой внебольничной пневмонии. Однако и в этих случаях очевидны преимущества новых макролидов (klarитромицина, азитромицина). Последние, наряду с аминопенициллинами и доксициклином, рассматриваются в качестве ЛС выбора в лечении нетяжелой внебольничной пневмонии.

Макролиды являются препаратами резерва при лечении неосложненных коковых инфекций кожи и мягких тканей, острых синуситов, острого среднего отита (бактериологическая неэффективность при отитах, вызванных *H. influenzae*, достигает 53—71%) и стрептококкового тонзиллофарингита. В последнем случае они имеют эффективность, схожую с амоксициллином. Однако рост устойчивости возбудителей, в том числе *S. aureus* и *S. pyogenes*, вызванный увеличением потребления макролидов, тре-

бует ограничения их применения исключительно случаями непереносимости пенициллинов.

Кларитромицин является средством выбора при терапии *H. pylori*-ассоциированной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. Роль других макролидов, демонстрирующих в высоких дозах сравнимую бактериологическую эффективность, требует уточнения.

В последнее время кларитромицин используется и как ключевое средство в системе комбинированной терапии *Mycobacterium avium complex* (MAC)-диссеминированных инфекций у ВИЧ-инфицированных.

Макролиды, наряду с фторхинолонами, нашли широкое применение при лечении заболеваний органов малого таза и урогенитального тракта, вызванных *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis* и *U. urealyticum*.

Особенности фармакокинетики и профиль безопасности спирамицина определяют и особые показания к его применению. Препарат может использоваться при периодонтальных инфекциях и гингивитах, является средством выбора при лечении токсоплазмоза (*T. gondii*) беременных и новорожденных. Изучается возможность применения макролидов при бронхиальной астме и атеросклерозе.

### Профилактика инфекций

Эритромицин с профилактической целью применяется в следующих клинических ситуациях: селективная деконтаминация кишечника перед колоректальными операциями (кишечнорастворимые формы); санация носителей *S. diphtheriae*. Рокситромицин применяется с целью профилактики бактериального эндокардита в группах риска при непереносимости пенициллинов. Азитромицин применяется для предот-

вращения вспышек внебольничной пневмонии в организованных коллективах (военнослужащие), малярии *P. falciparum*, *P. vivax* в эндемических очагах, а также с целью санации носителей *N. meningitidis*. Эффективность кларитромицина, рокситромицина, азитромицина доказана в рамках длительной профилактики MAC-инфекций у больных СПИДом с выраженным снижением уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также для профилактики церебрального токсоплазмоза. Спирамицин применяют для профилактики инфицирования плода *T. gondii*, а также назначают лицам, контактирующим с больным менингококковым менингитом.

### Противопоказания

- **Абсолютные** (риск/эффект): гиперчувствительность немедленного типа; беременность (кларитромицин).
- **Относительные** (риск/эффект): беременность (мидекамицин, рокситромицин, азитромицин); грудное вскармливание (азитромицин, кларитромицин, мидекамицин); тяжелая печеночная недостаточность (азитромицин).

### Особенности применения

#### Беременность и кормление грудью

ЛС, которые могут безопасно применяться у беременных, являются эритромицин, спирамицин, азитромицин и джозамицин. В период беременности не рекомендовано применение кларитромицина, а также эритромицина эстолата. Ограничения применения макролидов при грудном вскармливании обусловлены исключительно их проникновением в молоко и неизученностью влияния ряда ЛС на новорожденных.

## Возраст до 18 лет

Макролиды с успехом могут применяться у детей до 16-летнего возраста. Исключения: до сих пор не исследованы безопасность и эффективность для детей до 6 мес кларитромицина и суспензии азитромицина, для лиц до 16 лет — таблеток, капсул, взрослой суспензии и раствора азитромицина.

## Гериатрия

Наблюдаемое с возрастом умеренное снижение выделительной функции почек и функций печени не требует коррекции режима дозирования макролидов, несмотря на увеличение  $T_{1/2}$ .

## Сопутствующая патология

Корректировка дозы кларитромицина требуется в случаях выраженной почечной недостаточности — клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин. Макролиды следует с осторожностью применять при тяжелых поражениях печени в связи с возможным холестатическим эффектом. Гемодиализ не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику макролидов.

## Взаимодействия

### Нежелательные сочетания

- Астемизол, терфенадин.
- Линкозамиды, хлорамфеникол.

Повышение сывороточной концентрации, возможность токсического эффекта (кроме 16-членных макролидов):

- ксантины (исключая диффилин);
- карбамазепин;
- циклоспорин;
- вальпроевая кислота;
- непрямые антикоагулянты.

Основной причиной ограничения применения макролидов с другими препара-

тами является их взаимодействие с системой цитохрома P450 (CYP3A4) в печени и энтероцитах.

Лекарственные взаимодействия макролидов с препаратами, имеющими узкую терапевтическую широту и метаболизирующихся с участием CYP3A4 (карбамазепин, циклоспорин, терфенадин, астемизол, цизаприд и теофиллин), встречаются наиболее часто. Предпочтительно избегать подобных комбинаций в связи с повышением риска гепатотоксичности или удлинения интервала QT с развитием желудочковых аритмий.

Риск нежелательных лекарственных реакций возрастает при нарушениях метаболизма и выведения ЛС (тяжелая печеночная и почечная недостаточность).

Влияние на степень всасывания азитромицина оказывают магний или алюминий, содержащиеся в антацидах.

**Комбинация макролидов** с другими антибиотиками может обеспечить синергидное или аддитивное действие. Комбинация бета-лактамов, рифампицина с бактерицидными дозами макролидов возможна при эмпирической терапии тяжелых внебольничных пневмоний и предназначена для действия на атипичные возбудители, в отношении которых неэффективны бета-лактамы.

Ввиду идентичности механизма антимикробного действия неадекватным представляется сочетание макролидов с линкозамидами и хлорамфениколом. Следует избегать конкурентного назначения эритромицина с пенициллином в случаях, когда требуется немедленный бактерицидный эффект последнего (менингит, сепсис). Рифампицин, включаемый совместно с кларитромицином в схемы терапии инфекций, вызванных *Mycobacterium* spp. и *Legionella* spp., ускоряет метаболизм и значительно понижает сывороточную концентрацию последнего.

Комбинированное применение макролидов возможно с:

- бета-лактамами;
- фторхинолонами;
- аминогликозидами;
- рифампицином.

## Побочные эффекты

Макролиды характеризуются хорошей переносимостью. Наиболее часто побочные эффекты наблюдаются со стороны ЖКТ. В случае применения азитромицина и кларитромицина их частота редко достигает 12%, но может доходить до 32% при применении эритромицина основания. При применении джозамицина, кларитромицина, спирамицина и высоких доз эритромицина ( $\geq 4$  мг/сут) возможно развитие острого холестатического гепатита. При проведении высокодозной терапии эритромицином в сроки от 1,5 до 8 суток возможно также обратимое снижение слуха. Высокие дозы эритромицина, телитромицина и спирамицина могут вызвать удлинение интервала QT и возникновение желудочковой тахикардии типа "torsades de pointes". Наблюдаются и перекрестные аллергические реакции ко всем макролидам. Их характерной чертой (при применении азитромицина) является возобновление в отдаленные сроки после прекращения симптоматической терапии, что требует наблюдения в течение 3—4 недель.

Макролиды могут способствовать изменению биоценоза кишечника. Однако клиническое значение это приобретает в очень редких случаях при развитии ассоциированного псевдомембранозного колита, вызванного *S. difficile*, диареи, вагинального или орального кандидоза.

Несколько чаще непереносимость макролидов наблюдается при их длительном применении или назначении в высоких

дозах. Однако и в этом случае необходимость прекращения терапии отмечена не чаще чем в 3% случаев.

## Побочные эффекты, требующие внимания и отмены препарата

- Аллергические реакции — анафилаксия и отек Квинке (крайне редко).
- Острый холестатический гепатит.
- Кардиотоксическое действие (удлинение интервала QT, аритмии).
- Псевдомембранозный колит.
- Острый интерстициальный нефрит.
- Снижение слуха (обратимое).

## Побочные эффекты, требующие внимания, если они длительно сохраняются и/или плохо переносятся

- Аллергические реакции (крапивница, зуд кожи).
- Боль в месте введения раствора.
- Тошнота, рвота, изменение вкуса (кларитромицин), боль и неприятные ощущения в животе, диарея.
- Головокружение и головная боль (крайне редко).

## Литература

1. *Антибактериальная терапия. Практическое руководство*. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Москва: Фармединфо, 2002.
2. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике*. Смоленск: Русич, 1998.
3. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей*. Москва: Боргес, 2002.
4. Charles L., Segerti J. *Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection*. *Drugs*. 1997; 53: 349—357.

5. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *CID*. 2002; 34: 482–492.
6. Reese R.E., Betts R.F., Gumustop B. *Handbook of antibiotics*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
7. Retsema J., Fu W. Macrolides: structures and microbial targets. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18 (Suppl 1): 3?10.
8. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18: S71–76.
9. Sinisalo J., Mattila K., Valtonen V., Anttonen O., Juvonen J., Melin J., Vuorinen-Markkola H., Nieminen M.S., for the Clarithromycin in Acute Coronary Syndrome Patients in Finland (CLARIFY) Study Group. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome. *Circulation*. 2002; 105: 1555.
10. Van Bambeke F., Tulkens P.M. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Intern J Antimicrob Agents*. 2001; 18 (Suppl): S17–23.
11. Von Rosensteil N.A., Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1995; 13 (2): 105–122.
12. Zhanel G.G., Dueck M., Hoban D.J., Vercaigne L.M., Embil J.M., Gin A.S., Karlovsky J.A. Review of macrolides and ketolides. Focus on respiratory tract infections. *Drugs*. 2001; 61: 443–498.
13. Zhanel G.G., Walters M., Noreddin A., Vercaigne L.M., Wierzbowski A., Embill J.M., Gin A.S., Douthwaite S., Hoban D.J. The ketolides: a critical review. *Drugs*. 2002; 62: 1771–1804.

## Фторхинолоны

### Указатель описаний ЛС

|                |     |
|----------------|-----|
| Офлоксацин     | 727 |
| Заноцин        | 666 |
| Заноцин ОД     | 666 |
| Ципрофлоксацин | 806 |
| Ципролет       | 808 |
| Цифран         | 809 |
| Цифран ОД      | 810 |

Фторхинолоны, синтезированные путем введения в молекулу хинолона нафтиридина одного, двух или трех атомов фтора, по своим свойствам принципиально отличаются от не фторированных соединений. Благодаря широкому антимикробному спектру действия, высокой биодоступности при приеме внутрь, хорошим фармакокинетическим свойствам и относительно низкой токсичности, фторхинолоны широко применяются при лечении бактериальных инфекций различной локализации.

В последние годы появилась новая группа фторхинолонов (грепафлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин и др.), отличительная особенность которых, наряду с высокой активностью в отношении многих грамотрицательных бактерий, является повышенная активность в отношении грамположительных микробов, атипичных микроорганизмов и анаэробов.

В связи с побочными эффектами, выявившимися после успешного проведения широких международных, многоцентровых (в большинстве случаев контролируемых) испытаний, некоторые ЛС (темафлоксацин, клинафлоксацин, грепафлоксацин, тровафлоксацин) были отозваны фирмами-производителями с фармацевтического рынка или получили существенные ограничения на применение.

### Антимикробная активность

Преимущественная активность фторхинолонов проявляется в отношении грамотрицательных бактерий (табл. 16.5). Активность большинства фторхинолонов (кроме новых препаратов) в отношении грамположительных микроорганизмов менее выражена, чем в отношении грамотрицательных. Большинство анаэробов (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., за исключением *B. urealyticus*) резистентны или умеренно чувствительны к фторхинолонам, за исключением моксифлоксацина (табл. 16.6).

**Таблица 16.5. Чувствительность микроорганизмов к фторхинолонам**

| Чувствительные (МПК ≤ 4 мг/л)           |  | Устойчивые (МПК > 4–32 мг/л)           | Высокоустойчивые (МПК > 32 мг/л)     |
|---|--|--|--------------------------------------|
| <b>Грамотрицательные микроорганизмы</b> |  |  |                                      |
| <i>Acinetobacter</i> spp.               | <i>Gardnerella</i> spp.                | <i>Proteus</i> spp.                    | <i>Bacteroides</i> spp. <sup>1</sup> |
| <i>Bordetella</i> spp.                  | <i>H. ducreyi</i>                      | <i>Providencia</i> spp.                |                                      |
| <i>Brucella</i> spp.                    | <i>H. influenzae</i>                   | <i>Pseudomonas</i> spp.                |                                      |
| <i>Campylobacter</i> spp.               | <i>Klebsiella</i> spp.                 | <i>Salmonella</i> spp.                 |                                      |
| <i>Citrobacter</i> spp.                 | <i>Legionella</i> spp.                 | <i>Serratia</i> spp.                   |                                      |
| <i>E. aerogenes</i>                     | <i>M. catarrhalis</i>                  | <i>Shigella</i> spp.                   |                                      |
| <i>E. cloacae</i>                       | <i>N. gonorrhoeae</i>                  | <i>V. cholerae</i>                     |                                      |
| <i>E. coli</i>                          | <i>N. meningitidis</i>                 | <i>Yersinia</i> spp.                   |                                      |
| <i>Fusobacterium</i> spp. <sup>1</sup>  | <i>P. aeruginosa</i>                   |  |                                      |
| <b>Грамположительные микроорганизмы</b> |  |  |                                      |
| <i>Clostridium</i> spp. <sup>1</sup>    | <i>Mycobacterium</i> spp. <sup>2</sup> | <i>Streptococcus</i> spp. <sup>1</sup> | <i>C. difficile</i> <sup>1</sup>     |
| <i>Enterococcus</i> spp.                | <i>S. pneumoniae</i>                   |  | <i>Clostridium</i> spp. <sup>1</sup> |
| <i>Listeria</i> spp.                    | <i>Staphylococcus</i> spp.             |  |                                      |
| <b>Другие</b>                           |  |  |                                      |
| <i>Chlamydia</i> spp.                   | <i>Mycoplasma</i> spp.                 |  | Вирусы                               |
|   |  |  | Грибы                                |
|   |  |  | Простейшие                           |
|   |  |  | <i>Treponema</i> spp.                |

<sup>1</sup> Анаэробные бактерии

<sup>2</sup> Главным образом группы avium-intracellulareae

## Механизм действия

Механизм действия фторхинолонов на микробную клетку отличается от действия других антимикробных ЛС. Независимо от наличия или отсутствия атома фтора, все химические соединения класса хинолонов обладают единым механизмом действия — ингибирование ключевого фермента бактерий — ДНК-гиразы (топоизомеразы II), — определяющего процесс биосинтеза ДНК и деления клетки. На основании единого механизма антимикробного действия хинолоны и фторхинолоны получили обобщенное название "ингибиторы ДНК-гиразы". Некоторые фторхинолоны ингибируют топоизомеразу IV.

Фторхинолоны имеют достаточно выраженный **постантибиотический эффект** — продолжение антимикробного действия после удаления ЛС из среды. Длительность постантибиотического эффекта зависит от вида микроорганизма и величины ранее действовавшей концентрации.

**Резистентность** бактерий к фторхинолонам развивается относительно медленно: одиночные мутации, вследствие которых бактерии становятся устойчивыми к фторхинолонам, возникают нечасто ( $10^{-11}$ — $10^{-9}$ ); у некоторых штаммов частота мутаций составляет 10—7. При отсутствии контакта ЛС с микробной клеткой спонтанные мутанты нередко вновь становятся чувствительными.

Таблица 16.6. Антимикробная активность фторхинолонов

| Микроорганизмы                          | Левофлок-<br>сацин | Ломеф-<br>локсацин | Мокси-<br>флоксацин | Норфло-<br>ксацин | Офло-<br>ксацин | Пефлок-<br>сацин | Спарф-<br>локсацин | Ципроф-<br>локсацин |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------|-----------------|------------------|--------------------|---------------------|
| <b>Грамотрицательные микроорганизмы</b> |                    |                    |                     |                   |                 |                  |                    |                     |
| <i>Acinetobacter</i> spp.               | —                  | ++                 | —                   | ++                | +               | ++               |                    | ++                  |
| <i>C. freundii</i>                      | +                  | ++                 | +++                 | ++                | ++              | ++               |                    | +++                 |
| <i>C. jejuni</i>                        | +                  | ++                 |                     | ++                | ++              | ++               |                    | ++                  |
| <i>E. aerogenes</i>                     |                    | ++                 | +++                 | ++                | ++              | ++               | ++                 | +++                 |
| <i>E. cloacae</i>                       | ++                 | ++                 | +++                 | ++                | ++              | ++               |                    | ++                  |
| <i>E. coli</i>                          | ++                 | ++                 | +++                 | ++                | ++              | +++              | +++                | ++                  |
| <i>H. influenzae</i>                    | +++                | +++                | +++                 | ++                | +++             | +++              | +++                | +++                 |
| <i>K. pneumoniae</i>                    | ++                 | +++                | ++                  | ++                | ++              | ++               | ++                 | +++                 |
| <i>Legionella</i> spp.                  | ++                 | +++                | +++                 | ++                | ++              | ++               | ++                 | ++                  |
| <i>M. catarrhalis</i>                   | +++                | ++                 | ++                  | ++                | ++              | ++               | +++                | +++                 |
| <i>M. morgani</i>                       | ++                 | ++                 | ++                  | +++               | ++              | ++               |                    | +++                 |
| <i>N. gonorrhoeae</i>                   | +++                | +++                | +++                 | +++               | +++             | +++              | +++                | +++                 |
| <i>N. meningitidis</i>                  | +++                | +++                | +++                 | +++               | +++             | +++              |                    | +++                 |
| <i>P. aeruginosa</i>                    | +                  | +                  | +                   | ++                | +               | +                | +                  | ++                  |
| <i>P. mirabilis</i>                     | ++                 | ++                 | ++                  | ++                | ++              | ++               |                    | ++                  |
| <i>P. rettgeri</i>                      | +                  | ++                 | ++                  | ++                | ++              | ++               |                    | ++                  |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                 |                    | +                  |                     | +                 | ++              | +                | ++                 | ++                  |
| <i>P. stuartii</i>                      | +                  | ++                 |                     | ++                | ++              | +                |                    | ++                  |
| <i>P. vulgaris</i>                      | +                  | ++                 | ++                  | +++               | +++             | ++               |                    | +++                 |
| <i>Salmonella</i> spp.                  | +                  | ++                 | ++                  | ++                | ++              | ++               | +++                | ++                  |
| <i>Shigella</i> spp.                    | +++                | ++                 | +++                 | ++                | ++              | ++               | +++                | ++                  |
| <i>S. marcescens</i>                    | +                  | ++                 | ++                  | ++                | ++              | ++               | ++                 | ++                  |
| <i>S. typhi</i>                         |                    | +++                |                     | ++                | ++              | ++               | +++                | ++                  |
| <i>Y. enterocolitica</i>                | +++                | +++                | +++                 | ++                | +++             | ++               |                    | +++                 |
| <b>Грамположительные микроорганизмы</b> |                    |                    |                     |                   |                 |                  |                    |                     |
| <i>S. aureus</i>                        | ++                 | ++                 | ++                  | ++                | ++              | ++               | ++                 | ++                  |
| Стрептококки групп А,С                  |                    | +                  |                     | +                 | ++              | —                |                    | ++                  |
| <i>S. pneumoniae</i>                    | +                  | +                  | ++                  | +                 | ++              | +                | ++                 | ++                  |
| Альфа- и негемолитические стрептококки  |                    | —                  |                     | +                 | +               | —                | ++                 | +                   |
| Энтерококки                             | —                  | —                  | +                   | +                 | +               | ++               | ++                 | +                   |
| <b>Микобактерии</b>                     |                    |                    |                     |                   |                 |                  |                    |                     |
| <i>M. tuberculosis</i>                  | —                  | +                  | ++                  | ++                | ++              | +                | +++                | ++                  |
| <i>M. avium-intracellulare</i>          | —                  | +                  | +                   | +                 | +               | +                | ++                 | +                   |
| <b>Анаэробы</b>                         |                    |                    |                     |                   |                 |                  |                    |                     |
| <i>B. fragilis</i>                      | +                  | —                  | ++                  | —                 | +               | —                | +                  | +                   |
| <i>B. melaninogenicus</i>               |                    | +                  |                     | —                 | ++              | —                |                    | +                   |
| <i>B. urealyticus</i>                   |                    | ++                 |                     | ++                | ++              | +++              |                    | +++                 |
| <i>Clostridium</i> spp.                 | +                  | —                  | ++                  | —                 | +               | —                | ++                 | +                   |
| <i>Fusobacterium</i> spp.               | +                  | +                  | ++                  | —                 | +               | —                | +                  | +                   |
| <i>Peptococcus</i> spp.                 |                    | +                  |                     | +                 | +               | +                |                    | +                   |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp.          | +                  | +                  | ++                  | +                 | ++              | +                | ++                 | +                   |
| <b>Хламидии и микоплазмы</b>            |                    |                    |                     |                   |                 |                  |                    |                     |
| <i>C. trachomatis</i>                   | ++                 | ++                 | ++                  |                   | ++              |                  | +++                | ++                  |
| <i>C. pneumoniae</i>                    | ++                 | ++                 | ++                  |                   | ++              |                  | +++                | +                   |
| <i>M. pneumoniae</i>                    | ++                 | +                  | ++                  |                   | ++              |                  | ++                 | ++                  |
| <i>M. hominis</i>                       |                    | +                  | +++                 |                   | ++              |                  | +++                | ++                  |
| <i>U. urealyticum</i>                   |                    | +                  | ++                  |                   | ++              |                  | ++                 | +                   |

"+++"—высокочувствительные (МПК < 0,1 мг/л); "++"—чувствительные (МПК от 0,1 до 2 мг/л); "+"—слабочувствительные (МПК 2—8 мг/л); "—" — устойчивые (МПК > 8 мг/л)

## Фармакокинетика

Все фторхинолоны быстро всасываются в ЖКТ ( $T_{\max}$  составляет 1—3 ч), при этом прием пищи несколько замедляет всасывание препаратов, но не влияет на полностью всасывания. Фторхинолоны достаточно долго циркулируют в организме людей (для большинства препаратов  $T_{1/2}$  составляет 5—10 ч), что позволяет назначать их два раза в сутки. У некоторых фторхинолонов (спарфлоксацина, руфлоксацина, моксифлоксацина)  $T_{1/2}$  в крови значительно больше, в связи с чем возможно их применение один раз в сутки и реже. Все фторхинолоны метаболизируются в организме, ряд метаболитов обладает некоторой антимикробной активностью (табл. 16.7).

Фторхинолоны распределяются:

- в ткани ЖКТ, мочеполовых и дыхательных путей, легкие, почки, синовиальную жидкость (концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным);
- в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну (концентрация фторхинолонов — 50—150% по отношению к сывороточным);
- в СМЖ, жир и ткани глаза (концентрация — менее 50% по отношению к сывороточным);

- в различные клетки: полиморфноядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги (концентрации в 2—12 раз превышают внеклеточные концентрации, что имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией микроорганизмов).

Фторхинолоны выводятся почками, внепочечными механизмами (биотрансформация в печени, экскреция с желчью, выведение с фекалиями и др.).

Выведение фторхинолонов почками происходит различными механизмами: наряду с клубочковой фильтрацией, некоторые ЛС (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, эноксацин) активно секретируются в канальцах почек, а другие (пемфлоксацин, спарфлоксацин) подвергаются канальцевой реабсорбции. При экскреции фторхинолонов почками в моче создаются высокие концентрации, достаточные для подавления чувствительной к ним микрофлоры в течение длительного времени.

## Место в антимикробной терапии

### Показания

- Инфекции дыхательных путей.
- Инфекции, передаваемые половым путем.

**Таблица 16.7. Фармакокинетические параметры фторхинолонов**

| ЛС             | Доза, мг | $C_{\max}$ , мг/л | $T_{\max}$ , ч | $T_{1/2}$ , ч | F, %   | СВ, % | $V_d$ , л/кг | ВМ, % | ВЖ, % |
|----------------|----------|-------------------|----------------|---------------|--------|-------|--------------|-------|-------|
| Левифлоксацин  | 500      | 5,2—6,2           | 1,2—1,3        | 7—7,4         | 100    | 30—40 | 1,3—1,6      | 70—76 |       |
| Ломефлоксацин  | 400      | 3—5,2             | 0,5—2          | 6,5—7,8       | 95—100 | 21    | 1,5—2,1      | 70—80 | 9     |
| Моксифлоксацин | 400      | 2,5—4,9           | 0,9—2          | 9,3—15,6      | 86—89  | 40    | 3,1—3,3      | 13—23 |       |
| Норфлоксацин   | 400      | 1,4—1,8           | 1—3            | 3,3—5,5       | 35—40  | 14    |              | 30—40 | 28    |
| Офлоксацин     | 400      | 3,5—5,3           | 1,1—1,4        | 5—7           | 95—100 | 25    | 1,2—1,4      | 80—90 | 4     |
| Пемфлоксацин   | 400      | 3,8—4,1           | 1,5            | 6—14          | 90—100 | 20—30 | 1,1—1,7      | 60    |       |
| Спарфлоксацин  | 400      | 1,2—1,6           | 2,7—6          | 18—20         | 60     | 44    | 1,6—1,9      | 10—15 |       |
| Ципрофлоксацин | 500      | 2—2,9             | 1—1,5          | 3—5           | 60—80  | 40    | 2,5—3,5      | 40—60 | 17—30 |

- Кишечные инфекции.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Хирургические инфекции.
- Гинекологические инфекции. Септицемия, бактериемия.
- Инфекции центральной нервной системы.
- Инфекции у пациентов с нейтропенией.
- Туберкулез и другие микобактериозы.
- Профилактика других инфекций (эндокардит, лепра, офтальмологические инфекции и др.).

Основное клиническое значение фторхинолонов определяется их эффективностью при инфекциях, вызванных в первую очередь грамотрицательными и некоторыми грамположительными микроорганизмами и бактериями с внутриклеточной локализацией.

Клиническая эффективность новых фторхинолонов (спарфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), которые сохраняют высокую активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, превосходит эффективность ранних фторхинолонов при инфекциях, вызванных следующими микроорганизмами:

- грамположительными микроорганизмами (включая *S. pneumoniae*), резистентными к другим ЛС (в связи с чем они в основном позиционируются как ЛС для лечения инфекций дыхательных путей, так называемые респираторные фторхинолоны);
- атипичными микроорганизмами и анаэробами.

Большинство новых фторхинолонов имеет более длительный период полувыведения по сравнению с ранними фторхинолонами, в связи с чем они могут применяться один раз в сутки.

Важными **преимуществами** фторхинолонов являются:

- широкий антимикробный спектр, который позволяет проводить эффективную эмпирическую терапию при тяжелых формах генерализованной инфекции до постановки микробиологического диагноза;
- высокая биодоступность при приеме внутрь, которая позволяет применять ЛС перорально при тяжелых, в том числе генерализованных, инфекциях.

Наряду с этим при особо тяжелых заболеваниях, инфекциях ЦНС, сепсисе и при невозможности применять ЛС внутрь назначают инъекционные лекарственные формы фторхинолонов, которые разработаны для некоторых препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). В настоящее время препараты, имеющие лекарственные формы для парентерального и перорального применения, успешно используют для последовательной (ступенчатой) терапии: после относительно короткого курса в/в введения переходят на прием препаратов внутрь (пероральные лекарственные формы обладают высокой биодоступностью). Ступенчатая терапия сопоставима по эффективности с парентеральной, но более удобна для пациентов и медперсонала, позволяет сократить сроки госпитализации и существенно снизить стоимость лечения.

Как **профилактическое средство** фторхинолоны применяются:

- при различных оперативных вмешательствах (преимущественно урологических) с высоким риском развития инфекций;
- при трансплантации костного мозга;
- при профилактике инфекций мочевыводящих путей;
- при эндоуретральных манипуляциях, перед операцией по поводу мочекаменной болезни;
- при подготовке к литотрипсии.

Имеются данные о том, что некоторые фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) эффективны в предупреждении послеоперационной (в том числе раневой) инфекции у больных, перенесших урологические, коло-ректальные, билиарные и гинекологические оперативные вмешательства. ЛС используются для профилактики рецидивов инфекции (при муковисцидозе, хронической инфекции мочевыводящих путей, нейтропении и др.).

---

### Противопоказания

---

- Гиперчувствительность.

---

### Особенности применения

---

#### **Беременность, кормление грудью**

Фторхинолоны проникают через плаценту и выделяются с молоком, поэтому в период беременности и кормления грудью их применение не рекомендуется.

#### **Возраст до 18 лет**

Несмотря на ограничения применения фторхинолонов у детей, их назначали по жизненным показаниям (инфекции нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом; неэффективность предшествующей терапии при тяжелых формах бактериальных инфекций; инфекции, вызванные полирезистентными штаммами микроорганизмов; септицемия; гнойный менингит; токсические формы шигеллеза и др.). Накопленный в мире опыт применения фторхинолонов в педиатрии (более 5000 детей) свидетельствует об их высокой эффективности и хорошей переносимости (побочные реакции были такими же, как у взрослых, и встречались с той же частотой). Артралгии наблюдались у детей, получавших фторхинолоны, в

0,4—1,3% случаев. Тем не менее фторхинолоны не следует широко применять в педиатрии за исключением случаев тяжелых, угрожающих жизни инфекций при отсутствии альтернативных ЛС.

#### **Гериатрия**

Снижение функции почек и метаболической активности у лиц пожилого возраста может потребовать коррекции дозы фторхинолонов.

#### **Нарушение функции почек**

Коррекция дозы фторхинолонов может потребоваться для ЛС, которые элиминируются главным образом путем почечной экскреции (офлоксацин, ломефлоксацин), особенно при тяжелой почечной недостаточности. Для других фторхинолонов, элиминирующихся почечными и внепочечными путями, изменения фармакокинетики при нарушении функции почек занимают промежуточное положение. При тяжелой почечной недостаточности гемодиализ и перитонеальный диализ или не влияют, или оказывают незначительное действие на фармакокинетические параметры фторхинолонов.

#### **Нарушение функций печени**

При циррозе печени отмечаются заметное снижение общего клиренса (более чем на 70%) и объема распределения, а также увеличение периода полуэлиминации пefлоксацина. При болезнях печени отмечены изменения фармакокинетики различной степени выраженности некоторых фторхинолонов (ципрофлоксацина, офлоксацина, спарфлоксацина).

#### **Муковисцидоз и другие заболевания**

В сравнительных исследованиях показаны достаточно выраженные изменения

ряда фармакокинетических параметров ципрофлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина у пациентов с муковисцидозом, по сравнению со здоровыми людьми.

Некоторые изменения фармакокинетики фторхинолонов выявлены при ряде других заболеваний (тяжелая травма, серьезные инфекции нижних дыхательных путей).

---

## Взаимодействия

---

### Нежелательные сочетания

- Антациды.
- Магнийсодержащие слабительные средства.
- Аминофиллин.
- Варфарин.
- Железа сульфат.
- Кофеин.
- Теофиллин.

Антацидные ЛС, содержащие алюминий и магний, существенно снижают всасывание фторхинолонов из ЖКТ. Относительная биодоступность ципрофлоксацина при одновременном применении антацидных ЛС составила 9,5%, офлоксацина — 30%, эноксацина — 27%, флероксацина — 69%, ломефлоксацина — 80%. Если интервал между приемом антацидов и фторхинолонов — 4 ч, влияние на всасывание незначительно.

Фторхинолоны могут оказывать влияние на метаболизм метилксантинов (теофиллина и кофеина). Наиболее выраженное действие оказывает эноксацин, угнетающий клиренс теофиллина на 45—75%, менее выраженное — ципрофлоксацин и пефлоксацин (снижение клиренса теофиллина на 18—32 и 18—31% соответственно). Другие фторхинолоны (офлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин) не взаи-

модействуют с теофиллином. Некоторые фторхинолоны влияют на метаболизм другого метилксантина — кофеина, при этом ЛС, снижающие метаболизм теофиллина, тормозят и биотрансформацию кофеина.

**Комбинация фторхинолонов** с другими антимикробными ЛС не приводит в большинстве случаев к существенным изменениям активности: обычно наблюдается аддитивный или индифферентный эффект; реже — синергидный или антагонистический, который был отмечен с ЛС, ингибирующими синтез белка или РНК (тетрациклин, хлорамфеникол). Возможно применение комбинаций фторхинолонов и следующих ЛС:

- аминогликозидов;
- пенициллинов;
- цефалоспоринов;
- ванкомицина;
- клиндамицина;
- метронидазола;
- эритромицина.

---

## Побочные эффекты

---

Фторхинолоны, как правило, хорошо переносятся пациентами как при приеме перорально, так и при парентеральном введении. Побочные реакции при применении фторхинолонов встречаются в основном со стороны ЖКТ (до 10%) и ЦНС (0,5—6%). Аллергические реакции, вызванные фторхинолонами, наблюдаются не более чем у 2% пациентов. Все фторхинолоны (в различной степени) в условиях избыточной инсоляции вызывают фототоксические реакции. Изменение печеночных тестов встречается не чаще чем в 3% случаев. У некоторых новых фторхинолонов выявлен ряд тяжелых побочных реакций: фототоксичность, кардиотоксичность, гепа-

тотоксичность, в связи с чем в предрегистрационных исследованиях новых ЛС особое внимание обращают на выявление этих эффектов.

### **Побочные эффекты, требующие внимания**

- **ЦНС** (редко) — острый психоз, ажитация, спутанность сознания, галлюцинации, дрожание.
- **Реакции гиперчувствительности** (редко) — кожная сыпь, зуд, покраснение, одышка, отечность лица или шеи, васкулит.
- **Интерстициальный нефрит** (редко) — кровь в моче или мутная моча, повышенная температура, сыпь, отечность стоп или лодыжек.
- **Фотосенсибилизация** (редко).

### **Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят пациента или продолжаются длительное время**

- **ЦНС** (часто) — головокружение, головная боль, нервозность, сонливость, бессонница.
- **ЖКТ** (часто) — боль или неприятные ощущения в животе, диарея, тошнота или рвота.

### **Литература**

1. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. М.: Биоинформ, 1995; 220 с.
2. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., Логата, 1998; 352 с.
3. Яковлев В.П. Антибактериальная химиотерапия в неинфекционной клинике: новые бета-лактамы, монобактамы и хинолоны. Итоги науки и техники. М.: ВИНТИ, 1992; 202 с.
4. Яковлев В.П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов. Русский медицинский журнал, Антибактериальные препараты, 1997; 4 (21): 1405—1413.
5. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Клиническая фармакология фторхинолонов. Обзор. Клинич. фармакология и терапия, 1994; 3 (2): 53—58.
6. *Quinolone Antimicrobial Agents*. 2nd ed. Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S. Washington, 1993.
7. *The New Generation of Quinolones*. Eds. Siporin C., Heifetz C.L., Damaglia J.M. Marcel Dekker, 1990; 422 pp.
8. *The Quinolones*. 2<sup>nd</sup> ed., Ed. Andriole V.T. Acad Press. 1998; 441 pp.
9. *The Quinolones*. Ed. Andriole V.T. Acad Press. 1988.

## РАЗДЕЛ II

---

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Ангина и острый фарингит
- Острый ларинготрахеит и острый стеноз гортани
- Хронические болезни миндалин
- Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс
- Риносинусит
- Ринит
- Грипп
- Пневмония
- Бронхит
- Плеврит
- Острый абсцесс и гангрена легкого
- Бронхиальная астма
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Муковисцидоз
- Туберкулез органов дыхания
- Дыхательная недостаточность
- Обструктивное апноэ во сне
- Лекарственно обусловленные заболевания органов дыхания

#### КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- Принципы рационального использования антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей
- Основы иммунокорректирующей терапии при болезнях органов дыхания

# Глава 17. Ангина и острый фарингит

## Указатель описаний ЛС

|  |     |
|--|-----|
| <b>Антимикробные ЛС</b>  |     |
| Азитромицин  | 606 |
| Зитролид   | 668 |
| Хемомицин  | 794 |
| Амбазон  |     |
| Амоксициллин/клавуланат  | 615 |
| Аугментин  | 624 |
| Медоклав   | 701 |
| Панклав  | 730 |
| Биклотимол   |     |
| Гексетидин   |     |
| Грамицидин   |     |
| Диоксидин  |     |
| Кларитромицин  | 680 |
| Клабакс  | 680 |
| Клацид СР  | 682 |
| Клеримед   | 683 |
| Фромилид   | 788 |
| Линкомицин   |     |
| Меропенем  | 704 |
| Мидекамицин  | 713 |
| Макропен   | 697 |
| Мирамистин   |     |
| Нитрофура  |     |
| Повидон-йод  |     |
| Рокситромицин  | 746 |
| Роксид   | 745 |
| Спирамицин   | 758 |
| Сультамициллин   |     |
| Феноксиметилпенициллин   | 771 |
| Хлорамфеникол  |     |
| Хлоргексидин   |     |
| Цефалексин   | 798 |
| Цефотаксим   | 802 |
| Цефтазидим   | 803 |
| Цефтибутен   | 803 |
| Цефтриаксон  | 804 |
| Медаксон   | 700 |
| Офрамакс   | 728 |
| Цефуросим  | 805 |
| Аксетин ЛТд  | 609 |
| <b>НПВС</b>  |     |
| Парацетамол  | 731 |
| Флурбипрофен   |     |
| Стрепфен   | 760 |
| <b>Топические средства для лечения заболеваний верхних дыхательных путей</b> |     |
| Ацетиламинонитропропоксибензол   |     |
| Диклонин   |     |
| Лидокаин   |     |
| Ментол   |     |
| <b>Другие ЛС</b>   |     |
| Аскорбиновая кислота   |     |
| Бензидамин   |     |
| Диклофенак   |     |
| Карбамида пероксид   |     |
| Метамизол натрия   |     |

**Ангина** — острое инфекционное заболевание одного или нескольких компонентов лимфаденоидного глоточного кольца с преимущественным поражением паренхимы, лакунарного или фолликулярного аппарата миндалин. При ангине в воспалительный процесс может вовлекаться любая группа миндалин: небные, трубные, глоточная, язычная, а также и лимфоидная ткань надгортанника (острый эпиглоттит, или гортанная ангина). Однако в общей медицинской практике под понятием "ангина" обычно подразумевают воспаление НМ. При ангине практически никогда не бывает изолированного поражения лимфоидной ткани, как правило, оно сочетается с острым воспалением слизистой оболочки глотки.

**Острый фарингит** — диффузное воспаление слизистой оболочки глотки.

## Эпидемиология

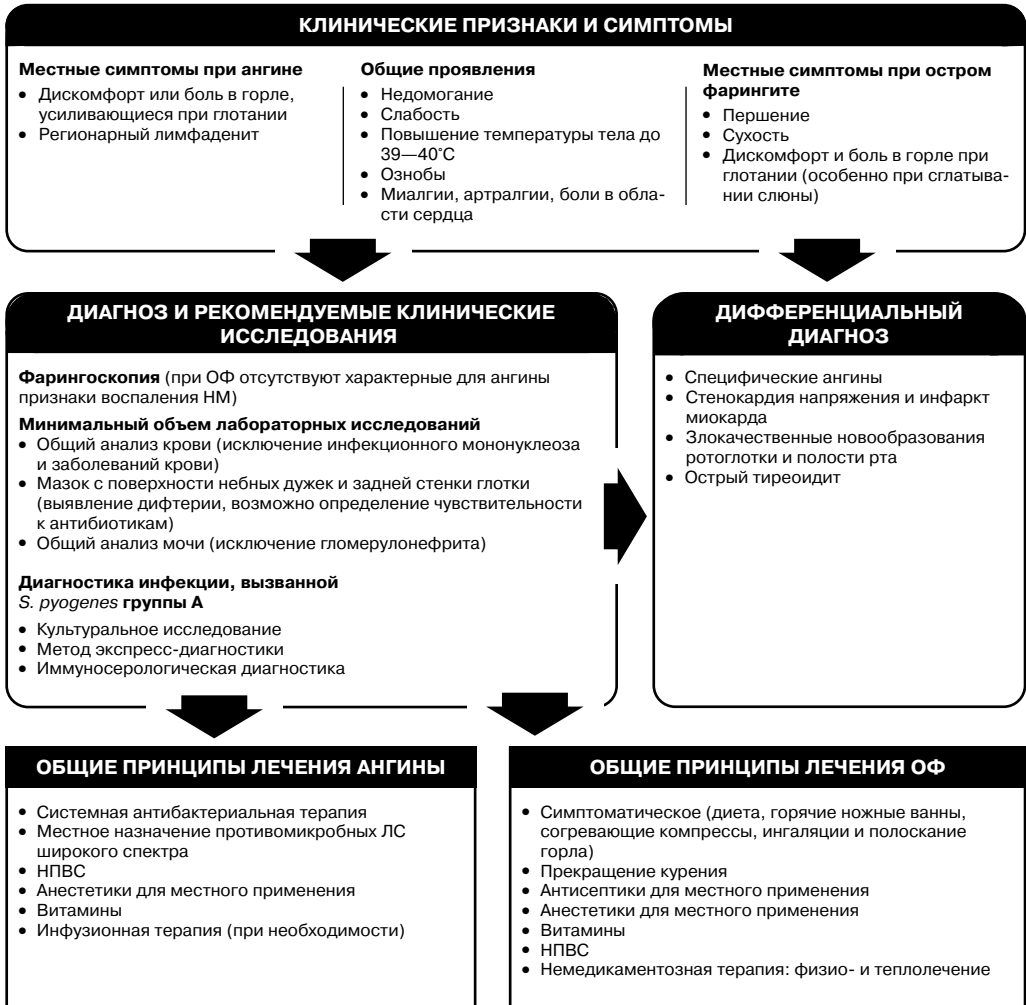
Как и большинство инфекционных заболеваний, ангина чаще возникает у жителей крупных населенных пунктов. Предрасполагающим фактором является длительное нахождение в общественных местах (на производстве, в школе, детских дошкольных учреждениях). Заболевание не имеет четкой сезонности, но чаще возникает в период эпидемий острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. В раннем детском (до 3 лет) и преклонном (старше 50 лет) возрасте ангина развивается редко, что связано с возрастным несовершенством или инволюцией лимфоидной ткани глотки соответственно. Различий в частоте возникновения заболевания в зависимости от пола не выявлено. У взрослых наиболее часто поражаются НМ, а у детей чаще встречается аденоидит — воспаление глоточной миндалины.

## Классификация

Классификация ангин и ОФ основана на этиологическом принципе (с.м. "Этиология и патогенез").

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

## ангина и острый фарингит



В зависимости от степени поражения НМ, выделяют несколько классических клинических форм ангины: катаральную (поражение слизистой оболочки миндалин), лакунарную (вовлечение лакунарного аппарата с образованием в лакунах налетов и гноя), фолликулярную (воспаление лимфоидных фолликулов), а также фибринозную, флегмонозную, язвенно-некротическую и смешанную формы.

### Этиология и патогенез

Чаще всего ангина представляет собой самостоятельную нозологическую форму (неспецифическая ангина) и ее возбудителями являются:

- *Streptococcus pyogenes* группы А (высеивается у 31% пациентов);
- *Streptococcus pyogenes* других групп;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Staphylococcus aureus*;
- бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

Кроме того, существует целый ряд инфекционных и системных заболеваний, одним из проявлений или осложнений которых может быть ангина (специфические ангины):

- агранулоцитоз;
- инфекция, вызванная вирусом Коксаки группы А (герпангина);
- дифтерия;
- инфекционный мононуклеоз;
- кандидоз;
- острый лейкоз;
- сифилис;
- скарлатина;
- туберкулез;
- туляремия;
- цитомегаловирусная инфекция;
- инфекция, обусловленная симбиозом *Borrelia vincentii* и *Fusibacterium fusiforme* (язвенно-пленчатая ангина Симановского—Венсана).

Ангина может возникать:

- при контакте с больным в результате экзогенного инфицирования вирусным возбудителем, способным вызвать заболевание у человека с нормальной реактивностью;
- в результате аутоинфекции — активации возбудителей, вегетирующих на слизистой оболочке миндалин, при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды у пациентов со сниженным иммунитетом.

Обострение хронического тонзиллита также фактически является ангиной. Проникновение возбудителя в ткани приводит к развитию выраженной воспалительной альтерации и эксудации.

По этиологии **ОФ** можно разделить на вирусные, бактериальные, грибковые, аллергические, травматические (вследствие попадания инородного тела или хирургического вмешательства) и вызванные воздействием раздражающих факторов (горячей жидкости или пара, кислот, щелочей, облучения и др.).

Примерно 70% **ОФ** вызываются вирусами, среди которых наиболее типичными возбудителями являются риновирусы.

**Вирусы — возбудители **ОФ** (в порядке частоты высеваемости)**

**Основные:**

- риновирусы;
- коронавирусы;
- аденовирусы;
- вирус гриппа;
- вирус парагриппа.

**Редкие:**

- респираторно-синцитиальный вирус;
- вирусы простого герпеса (типы 1-й и 2-й);
- энтеровирусы;
- Вирус Коксаки;
- Вирус Эпштейна—Барра;
- цитомегаловирус;
- вирус иммунодефицита человека.

Помимо неспецифических существуют и другие виды фарингита, связанные с конкретными возбудителями, например, иерсиниозный (возбудитель — *Yersinia enterocolitica*) и гонорейный фарингит, фарингомикоз (возбудитель — *Leptotrix buccalis*).

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления ангины зависят от степени поражения тканей и от вида возбудителя. Выделяют местные и общие симптомы. К **местным симптомам**, общим для всех форм ангины, относят дискомфорт или боль в горле, обычно довольно резкую, усиливающуюся при глотании. Ангина сопровождается регионарным лимфаденитом с преимущественной реакцией верхних шейных ЛУ. **Общие проявления** — недомогание, слабость, повышение температуры тела до 39—40°C, ознобы; возможны боли в мышцах, суставах, области сердца. Для клинической картины **острого фарингита** характерны першение, сухость, дискомфорт и боль в горле при глотании (особенно при сглатывании слюны). При воспалении тубофарингеальных валиков боль обычно иррадирует в уши. Возможны болезненность и увеличение верхних шейных ЛУ при пальпации. **Общие симптомы** сходны с симптомами при ангине.

Классическими, но не постоянными симптомами **ангины, вызванной *S. pyogenes* группы А**, являются острое начало, интоксикация, сопровождающаяся повышением температуры тела и ознобами, выраженная боль в горле, шейный лимфаденит; у детей — тошнота, рвота, боли в животе.

## Осложнения

При неадекватном лечении возможно развитие паратонзиллита, паратонзил-

лярного абсцесса, флегмоны шеи, медиастинита.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ангины и ОФ не вызывает затруднений и базируется на сборе анамнеза и выявлении типичных изменений при **фарингоскопии**. При ангине выявляется отек и гиперемия миндалин, появление в устьях лакун слизисто-гнойного отделяемого, налетов на слизистой оболочке НМ, гнойное воспаление фолликулов. Выраженность этих изменений зависит от вида возбудителя и степени поражения тканей (см. "**Дифференциальный диагноз**"). При ОФ наблюдается гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, отдельные воспаленные лимфоидные гранулы, но при этом отсутствуют характерные для ангины признаки воспаления НМ. Обычно эти изменения сочетаются с отеком и гиперемией слизистой оболочки носа и носоглотки.

**Минимальный объем лабораторных исследований** обязательно должен включать:

- общий анализ крови (для исключения инфекционного мононуклеоза и заболеваний крови);
- мазок с поверхности небных дужек и задней стенки глотки для выявления дифтерии;
- общий анализ мочи (для исключения гломерулонефрита).

Методы **специфической диагностики инфекции, вызванной *S. pyogenes* группы А**, основаны на выделении культуры возбудителя из мазков с поверхности НМ (культуральное исследование), экспресс-диагностике стрептококкового антигена и результатах иммуносерологического исследования.

**Культуральное исследование** — забор материала с немедленным перенесением его в питательную среду. Чувствительность метода составляет 90%, специфичность — 96—99%.

**Метод экспресс-диагностики** основан на идентификации стрептококкового антигена в мазках на основе ферментативной или кислотной экстракции антигена с последующей агглютинацией, демонстрирующей образование комплекса антиген-антитело. Преимуществами метода являются быстрое получение результатов, высокая специфичность (95—100%) и потенциальная возможность ограничить применение антибиотиков; недостатком — колебания чувствительности от 50 до 95%.

**Иммуносерологическая диагностика** основана на выявлении в крови повышенного титра антистрептолизина, анти-ДНКазы В, антистрептокиназы и других противострептококковых антител. Данный метод наиболее специфичен для стрептококковой инфекции, однако чувствительность метода резко снижается на фоне антибактериальной терапии.

**Показания к проведению специфической диагностики инфекции, вызванной *S. pyogenes* группы А, и назначению эм-**

**пирической антибактериальной терапии (табл. 17.1)** определяются по совокупности следующих клинических проявлений:

- наличие налета на миндалинах;
- болезненности шейных ЛУ;
- отсутствию кашля;
- лихорадке.

## Дифференциальный диагноз

При дифференциальной диагностике ангина различной этиологии особое внимание уделяется характеру изменений НМ, выявленных при фарингоскопии (табл. 17.2).

При **неспецифической ангине** воспалительный процесс не распространяется за пределы миндалин.

**Катаральная ангина** характеризуется отеком и яркой гиперемией НМ. Общие симптомы выражены умеренно, интоксикация незначительна.

**Лакунарная ангина** — на фоне отечной и диффузно гиперемированной слизистой оболочки видны белесые налеты, которые легко и атравматично удаляются и не выходят за пределы НМ. В лакунах скапливается фибринозно-гнойный экссудат. Повышение температуры тела,

**Таблица 17.1. Показания к микробиологическому исследованию и антибактериальной терапии**

| Число имеющих симптомы | Вероятность выделения <i>S. pyogenes</i> группы А | Рекомендации  |
|------------------------|---|---|
| 0                      | 2,5%  | Микробиологическое исследование и лечение не требуются  |
| 1                      | 6,5%  | Показаны микробиологическое исследование и лечение (при выявлении <i>S. pyogenes</i> )        |
| 2                      | 15%   | Показаны микробиологическое исследование и лечение (при выявлении <i>S. pyogenes</i> )        |
| 3                      | 32%   | Микробиологическое исследование не требуется. Показана эмпирическая антибактериальная терапия |
| 4                      | 56%   | Микробиологическое исследование не требуется. Показана эмпирическая антибактериальная терапия |

**Таблица 17.2. Характер изменений миндалин при различных заболеваниях (по Б.С. Преображенскому, Г.Н. Поповой, 1970 г., с изменениями)**

| Гиперемия            | Налеты                      | Язвенно-некротические изменения |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Ветряная оспа        | Ангина Симановского         | Агранулоцитоз                   |
| Катаральная ангина   | Дифтерия                    | Ангина Симановского             |
| Коревая краснуха     | Кандидоз                    | Мононуклеоз                     |
| Корь                 | Лакунарная ангина           | Сифилис первичный и третичный   |
| Рожа                 | Мононуклеоз                 | Туляремия                       |
| Сифилис вторичный    | Сифилис вторичный           | Цитомегаловирусная инфекция     |
| Скарлатина           | Скарлатина                  |                                 |
| Фолликулярная ангина | Цитомегаловирусная инфекция |                                 |

симптомы интоксикации могут быть значительно выраженными.

**Фолликулярная ангина** характеризуется наличием под гиперемированной слизистой оболочкой множества нагноившихся фолликулов белого и желтого цвета. Они образуют на поверхности НМ картину "звездного неба". Фолликулы могут вскрываться в просвет глотки. Эта форма сопровождается выраженной интоксикацией с ознобами, выраженной болью в горле, мышцах и суставах.

Возможно вовлечение в процесс не только небных, но и глоточной, язычной и трубных миндалин.

**Ангина с поражением боковых (тубофарингеальных) валиков глотки** чаще развивается у лиц, перенесших ранее тонзиллэктомию. В этом случае отмечается компенсаторная гиперплазия тубофарингеальных валиков, которые объединяют в себе трубные миндалины и скопления лимфоидной ткани в боковых стенках глотки. При фарингоскопии врач обычно видит лишь среднюю часть этих валиков, расположенную за задними небными дужками. В случае воспаления они ярко гиперемированы, отечны, с мелкими абсцессами, просвечивающими через слизистую оболочку. Клиническая картина сходна с обычной ангиной, за исключением наличия дополнительно ха-

рактерной иррадиации болей в уши из-за вовлечения трубных миндалин.

**Острый аденоидит** — воспаление глоточной миндалины. Обычно встречается у детей и проявляется затруднением носового дыхания, стеканием слизисто-гнойного отделяемого по задней стенке глотки, шейным лимфаденитом. Задняя риноскопия или эндоскопия носоглотки позволяют установить правильный диагноз.

**Острый эпиглоттит (гортанная ангина)** — воспаление лимфатической ткани надгортанника. Возбудителем заболевания чаще бывает *H. influenzae* типа В, реже — *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* и другие бактерии. Заболевание проявляется высокой температурой, сильными болями в горле, иногда затруднением дыхания. При осмотре гортанным зеркалом или эндоскопом виден резко увеличенный отечный надгортанник, под слизистой оболочкой нередко определяются очаги абсцедирования. В тяжелых случаях резко увеличенный надгортанник занимает весь просвет гортаноглотки и приводит к развитию стеноза гортани, что может потребовать трахеостомии.

**Язычная ангина (ангина язычной миндалины)** характеризуется припухлостью, гиперемией язычной миндалины, иногда точечными налетами на ней, увеличением подчелюстных ЛУ, затруднением речи,

болезненностью при высывании языка и надавливании на него шпателем.

При **специфических ангинах**, помимо клинических признаков, общих для всех форм, существуют симптомы, характерные для конкретных инфекционных и системных заболеваний.

Ангина при **агранулоцитозе** чаще развивается у пожилых лиц, обычно в результате токсического воздействия (например ЛС), и приводит к характерным изменениям в костном мозге и периферической крови. Преобладают некротические изменения в НМ с распространением на окружающие ткани, их пораженная поверхность может быть покрыта темно-серым или черным экссудатом. Реакция шейных ЛУ обычно отсутствует. При **остром лейкозе** отмечаются геморрагические изъязвления миндалин, спленомегалия.

**Герпангина** чаще встречается у детей в возрасте младше 15 лет. Возбудитель — вирус Коксаки типа А. Эта форма ангины сопровождается выраженными симптомами общей интоксикации, высокой температурой тела, болями в шее, иногда — в животе. В связи с этим у маленьких детей герпангина может имитировать картину острого живота. При осмотре глотки на передних небных дужках видны пузырьки, сами НМ могут быть лишь слегка гиперемированными, но в ряде случаев они покрыты мелкими белыми пузырьками или изъязвлениями.

Классическая клиническая картина **дифтерии**, вызываемой *Corynebacterium diphtheriae*, характеризуется лихорадкой, тахикардией, болями при глотании, запахом ацетона изо рта, резким увеличением шейных ЛУ и отеком подкожной клетчатки шеи. НМ при этом слегка гиперемированы, отечны, покрыты сероватыми сливными, плохо снимающимися налетами, которые распространяются на небные дужки и мягкое небо и при удалении оставляют кровотокающую поверх-

ность. Классическая локализованная форма в последнее время встречается редко, чаще дифтерия протекает с преобладанием симптомов общей интоксикации и миокардита.

Для **инфекционного мононуклеоза**, вызываемого вирусом Эйнштейна—Барра, характерны выраженное недомогание, температура 38—39°C, боль в горле, гепатоспленомегалия, увеличение поверхностных и глубоких ЛУ шеи, позднее появляется реакция и других групп ЛУ. В анализах первоначальная лейкопения сменяется лейкоцитозом  $20\text{—}30 \times 10^9/\text{л}$ , в лейкоцитарной формуле 80—90% составляют мононуклеары и атипичные лимфоциты. Системные проявления заболевания сочетаются с воспалительными изменениями НМ по типу катаральной, фолликулярной или язвенной ангины. Миндалины обычно увеличены, отечны, покрыты налетом фибрина, в случае присоединения бактериальной инфекции могут преобладать язвенно-некротические изменения.

**Кандидоз** практически не сопровождается общими симптомами, при этом на НМ образуются тонкие белые налеты, которые могут приобретать сливной характер и распространяться на мягкое небо и заднюю стенку глотки. Гиперемия, отек, шейный лимфаденит не характерны.

При **первичном сифилисе** в случае орального инфицирования на одной из НМ может образоваться язва (твердый шанкр). При **вторичном сифилисе** спустя 8—10 нед после инфицирования на НМ, дужках и небе появляются нечеткие белесые или розовые высыпания, которые позднее превращаются в малиновые папулы. При этом определяются характерные для этой стадии заболевания изменения кожи и ЛУ.

Для ангины при **скарлатине**, возбудителем которой является *S. pyogenes*, характерны выраженная гиперемия НМ,

иногда с мелкими налетами в устьях лакун и шейный лимфаденит. Эти изменения появляются в самом начале болезни, а ее типичные проявления — экзантематозная сыпь на коже и слизистых оболочках и характерный "малиновый" язык — спустя примерно 24 часа.

**Язвенно-пленчатая ангина Симановского—Венсана** вызывается симбиозом *Borrelia vincentii* и *Fusibacterium fusiforme*, которые в норме постоянно присутствуют в полости рта. При этой форме ангины выраженные некротические изменения НМ практически не сопровождаются общими симптомами. При фарингоскопии на одной из НМ четко видна глубокая язва с подрывными краями, покрытая налетом или сероватым экссудатом. Возможно поражение слизистой оболочки полости рта. Повышение температуры тела, признаки интоксикации, реакция шейных ЛУ, как правило, отсутствуют.

Кроме дифференциальной диагностики между различными формами ангины и ОФ, необходимо помнить и о других серьезных заболеваниях, одним из симптомов которых может явиться боль в горле: стенокардия напряжения и инфаркт миокарда, злокачественные новообразования ротоглотки и полости рта, острый тиреодит.

## Общие принципы лечения

Пациентов с ангиной, сопровождающейся выраженными явлениями интоксикации, госпитализируют в инфекционное отделение, с невыраженной общей симптоматикой — лечат амбулаторно. Показаны постельный режим первые 3—4 дня болезни, диета с преобладанием молочных и растительных, богатых витаминами продуктов, а также обильное питье.

## Фармакотерапия ангины

**Эмпирическая антибактериальная терапия показана в случаях, описанных выше (табл. 17.1).** Целью ее является:

- снижение риска развития ревматизма;
- уменьшение частоты гнойных осложнений;
- профилактика распространения стрептококковой инфекции;
- снижение выраженности симптоматики и длительности болезни.

Основные антибактериальные ЛС, применяемые при различных клинических формах ангины, указаны в **таблице 17.3.**

**Таблица 17.3. Антимикробные ЛС, используемые при воспалительных заболеваниях глотки**

| Форма                 | Возбудитель  | ЛС выбора   | Альтернативные ЛС  |
|-----------------------|--|---|--|
| Ангина или ОФ         | <i>S. pyogenes</i> группы А  | Феноксиметилпенициллин<br>Амоксициллин/клавуланат                     | Азитромицин<br>Кларитромицин<br>Мидекамицин<br>Спирамицин<br>Цефалексин<br>Цефуросксим<br>Цефотаксим |
| Рецидивирующая ангина | <i>S. pyogenes</i> группы А  | Амоксициллин/клавуланат   | Азитромицин<br>Линкомицин<br>Цефуросксим   |
| Эпиглоттит            | <i>H. influenzae B</i><br><i>S. pyogenes</i><br><i>S. pneumoniae</i><br><i>S. aureus</i> | Амоксициллин/клавуланат<br>Сультамициллин<br>Цефотаксим<br>Цефтазидим | Меропенем<br>Хлорамфеникол<br>Цефтриаксон  |

Как правило, антимикробные ЛС назначают перорально, однако при **выраженной клинической симптоматике и интоксикации** показано парентеральное введение антибиотиков.

#### ЛС выбора:

Амоксициллин/клавуланат  
внутри за 30 мин до еды по 375–625 мг 3 р/сут или по 1,0 г 2 р/сут в течение 10 сут (взрослым); внутри за 30 мин до еды по 20–45 мг/кг/сут (рассчитывают по амоксициллину) в 3 приема в течение 10 сут (детям) **или**

Сультамициллин в/м 1,5–3 г/сут в течение 3–5 сут (взрослым); 150 мг/кг/сут в 3–4 введения в течение 3–5 сут (детям) **или**

Феноксиметилпенициллин внутри за 30 мин до еды по 0,25–0,5 г 4 р/сут в течение 10 сут (взрослым); внутри за 30 мин до еды по 30–50 мг/кг/сут в 4 приема в течение 10 сут (детям) **или**

Цефотаксим в/м по 1–2 г 3 р/сут в течение 3–5 сут (взрослым); 50–100 мг/кг/сут в 3 введения в течение 3–5 сут (детям) **или**

Цефтазидим в/в 2–4 г/сут в 2–3 введения в течение 3–5 сут (взрослым); 30–100 мг/кг/сут в 2–3 введения в течение 3–5 сут (детям)

После окончания курса парентеральной терапии:

Феноксиметилпенициллин внутри за 30 мин до еды по 0,25–0,5 г 4 р/сут в течение 10 сут (взрослым); 30–50 мг/кг/сут в 4 приема в течение 10 сут (детям)

#### Альтернативные ЛС:

Азитромицин внутри 0,5 г 1 р/сут — 1 день, далее 0,25 г 1 р/сут — 4 дня (взрослым); 10 мг/кг 1 р/сут — 1 день, далее 5 мг/кг 1 р/сут — 4 дня (детям старше 1 года) **или**

Кларитромицин внутри по 0,25 г 2 р/сут или 0,5 г 1–2 р/сут в течение 7 сут (взрослым); 15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 7 сут (детям) **или**

Мидекамицин внутри по 400 мг 3 р/сут в течение 7 сут (взрослым); 30–50 мг/кг/сут в 2 приема в течение 7 сут (детям) **или**

Рокситромицин внутри по 0,15 г 2 р/сут или 0,3 г 1 р/сут в течение 7 сут (взрослым); 5–8 мг/кг/сут в 2 приема в течение 7 сут (детям) **или**

Спирамицин внутри 6 000 000 МЕ/сут в 2 приема в течение 7 сут (взрослым); 150 000 МЕ/кг/сут в 2–3 приема в течение 7 сут (детям с массой тела более 20 кг) **или**

Цефтибутен внутри по 0,4 г 1 раз/сут в течение 7 сут (взрослым); 9 мг/кг/сут в 1–2 приема в течение 7 сут (детям)

В случае **клинической неэффективности** эмпирической антибактериальной терапии необходимо **микробиологическое исследование мазков с поверхности небных дужек и задней стенки глотки с определением чувствительности выявленного возбудителя.**

**Системная антибактериальная терапия** должна сочетаться с **местным назначением** противомикробных ЛС, обладающих широким спектром действия:

Амбазон, таблетки, держать во рту до полного рассасывания по 30—50 мг 3 р/сут, курс лечения — 7 дней (взрослым); по 10 мг 3 р/сут, курс лечения — 7 дней (детям) **или**

Бензидамин, полоскание горла по 15 мл раствора 3 р/сут в течение 7 сут **или**

Биклотимол держать во рту до полного рассасывания по 1 пастилке 3 р/сут, курс лечения — 7 дней **или**

Гексетидин, полоскание горла по 20—30 мл раствора 3—4 р/сут в течение 7 сут **или**

Грамицидин, таблетки, держать во рту до полного рассасывания по 3 г 4 р/сут, курс лечения — 7 дней **или**

Диоксидин, 0,5% раствор, полоскание горла 4 р/сут в течение 7 сут **или**

Карбамида пероксид, 0,25% раствор, полоскание горла 3 р/сут в течение 7 сут **или**

Мирамистин, 0,01% раствор, полоскание горла 6—8 р/сут в течение 7 сут **или**

Нитрофураил, 0,02% раствор, полоскание горла каждые 2—3 часа в течение 7 сут **или**

Поливидон-йод, 1% раствор, полоскание горла 3 р/сут **или**

Фузафунгин в ингаляциях по 4 вдоха 4 р/сут в течение 7 сут **или**

Хлоргексидин, 1% водный раствор, полоскание горла каждые 2—3 часа 1—2 дня, далее 3—4 р/сут 5—6 дней

Обработка поверхности миндалин растворами антисептиков (см. выше) показана при **ангине Симановского—Венсана**.

Для уменьшения выраженности болевого синдрома показаны анестетики для местного применения:

Ацетиламинонитропропоксибензен держать во рту до полного рассасывания по 1 драже каждые 1—2 ч **или**

Диклонин держать во рту до полного рассасывания по 1 драже 8 р/сут **или**

Лидокаин, 10% аэрозоль, 1—2 орошения глотки и миндалин 3 р/сут **или**

Ментол, 2% спиртовой раствор, 2—3 капли на литр воды, ингаляции 2 р/сут

С целью мобилизации защитных сил организма применяют **витаминотерапию**:

Аскорбиновая кислота внутрь по 1 г 2 р/сут 1—3 дня, далее 500 мг/сут **или**

Поливитаминные комплексы внутрь по 1 капс. (табл.)/сут

При выраженной интоксикации, болевом синдроме и лихорадке назначают **нестероидные противовоспалительные ЛС**, проводят инфузионную терапию:

Диклофенак внутрь 7—100 мг/сут **или**

Метамизол натрия внутрь по 0,5 г 2—3 р/сут **или**

Парацетамол внутрь по 0,25—0,5 г 2 р/сут (взрослым); 240 мг/сут в 2 приема (детям)

Важно динамическое наблюдение отоларингологом для своевременной диагностики возможного паратонзиллита, при котором требуется коррекция терапии (см. гл. 20. "Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс").

При **язычной ангине** лечение назначают по схеме, описанной выше.

Особого внимания требует терапия при гортанной ангине (эпиглотите). Для предотвращения развития стеноза гортани требуется срочная госпитализация и парентеральное назначение антибиотиков (табл. 17.3).

При **абсцессе надгортанника**, наличие которого подтверждается при непрямой ларингоскопии, производят вскрытие абсцесса гортанным ножом.

При **остром аденоидите** назначают сосудосуживающие капли в нос, производят туалет полости носа с местными противовоспалительными ЛС и антисептиками, ингаляции. Системная антибактериальная терапия, как правило, не требуется.

Применение антибиотиков при **катаральной ангине** целесообразно только при появлении явных признаков бактериальной инфекции. Во всем остальном схема лечения соответствует описанной выше.

### Фармакотерапия неосложненного ОФ

При неосложненном ОФ назначения антибиотиков обычно не требуется. Достаточно симптоматического лечения, включающего щадящую диету, горячие ножные ванны, согревающие компрессы на переднюю поверхность шеи, молоко с медом, паровые ингаляции и полоскание горла. Курение следует прекратить. Назначают антисептики и анестетики для местного применения, при повышении температуры тела — нестероидные противовоспалительные ЛС (см. «Фармакотерапия ангины», за исключением антибактериальной терапии).

### Немедикаментозная терапия

При лечении ангины и ОФ широко используются физио- и теплотечение: мик-

роволновая и ультравысокочастотная терапия, ультразвук (на проекцию небных миндалин) 7—10 процедур, кварцевание области миндалин. При выраженном шейном лимфадените целесообразно ношение сухой ватно-марлевой повязки или согревающие компрессы на область шеи.

При возникновении осложнений показана срочная консультация отоларингологом или госпитализация в специализированное отделение.

Лечение специфических ангин и ангин при системных заболеваниях проводится в рамках терапии основного заболевания.

### Оценка эффективности лечения

При своевременном и адекватном лечении ангина и ОФ излечиваются за 7—10 дней. Критериями эффективности лечения являются улучшение общего состояния, снижение температуры тела, постепенное исчезновение дискомфорта и болевых ощущений, уменьшение воспалительной реакции регионарных ЛУ, стихание воспалительного процесса в слизистой оболочке миндалин и глотки, очищение лакун от экссудата. Отсутствие положительной динамики от лечения в течение 2—3 суток прежде всего свидетельствует о неадекватности выбранного антимикробного ЛС и требует его замены на препарат более широкого спектра действия или β-лактамный антибиотик. Отсутствие лечебного эффекта может быть связано с неправильной диагностикой формы ангины или ОФ на первичных этапах обследования и в силу этого неверно рекомендованным лечением (например, ангина при инфекционном мононуклеозе). Пациенты с ангиной и ОФ нуждаются в динамическом наблюдении терапевтом и отоларингологом; при неэффективности выбранного метода лечения показана консультация инфекционистом.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

■ См. раздел "Клинические признаки и симптомы; осложнения".

## Ошибки и необоснованные назначения

Прием цефалоспоринов при инфекции, вызванной *S. pyogenes* группы А, обычно обеспечивает эрадикацию возбудителя. Однако терапия данными ЛС, обладающими широким спектром антимикробного действия, чаще вызывает нарушение микрофлоры кишечника; поэтому их следует применять только в качестве альтернативных ЛС.

Иногда ангину при мононуклеозе ошибочно трактуют как неспецифическую. Применение антибактериальных ЛС пенициллинового ряда в этом случае очень часто вызывает сыпь.

## Прогноз

Прогноз при ангине и ОФ зависит не только от адекватности терапии, но и от состояния иммунитета, условий труда и быта

пациента, а также от качества последующих мер профилактики обострений хронического тонзиллита. В большинстве случаев своевременная и адекватная антибактериальная терапия приводит к полной эрадикации возбудителя. В последующем необходимы осмотры отоларингологом в период реконвалесценции, а в случае рецидивирующего течения ангины и фарингита — взятие на диспансерный учет.

## Литература

1. *Руководство по оториноларингологии под ред. Солдатова И.Б. М.: Медицина, 1997.*
2. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная терапия. Руководство для врачей. CD. 2002.*
3. *Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections. Baltimore: LW&W, 2000.*
4. *Becker W., Naumann H.H., Pfaltz C.R. Ear, nose, and throat diseases. Second edition. Stuttgart-New York: Thieme, 1994.*
5. *Dagnelie C.F. Sore Throat in General Practice. A Diagnostic and Therapeutic Study. Thesis. Rotterdam, 1994.*
6. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. Ann Emerg Med. 2001; 37: 703—710.*
7. *Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. Ann Emerg Med. 2001; 37: 711—719.*



## Стрепфен®: новые возможности лечения боли в горле

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является повсеместный рост резистентности к антибиотикам, обусловленный прежде всего их широким и часто нерациональным при-

менением. По данным ВОЗ до 75% антимикробных средств в мире используется нерационально. Метаанализы клинических исследований, выполненные экспертами Кокрановского сообщества, не

позволили выявить преимуществ рутинного применения антибиотиков при остром среднем отите, остром бронхите и боли в горле, однако в реальной медицинской практике врачи продолжают широко назначать их для лечения этих патологий.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что около трети всех антибиотиков, выписываемых врачами амбулаторной практики, назначаются при простудных заболеваниях и инфекциях верхних дыхательных путей вирусной этиологии, что способствует возникновению бактериальной устойчивости, развитию ятрогенных побочных реакций антибиотиков и напрасным затратам значительных финансовых средств. В целенаправленных исследованиях показано, что основными причинами этой порочной практики являются неправильные представления врачей и пациентов об этиологии заболеваний и соотношении эффективности и безопасности антибактериальной терапии, давление на врача, оказываемое пациентом, желающим получить лечение, и отсутствие альтернативных лекарственных препаратов. В России проблема нерационального использования антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей также осложняется возможностью их безрецептурного приобретения и использования для самолечения. При этом следует помнить, что антибактериальные препараты являются потенциально токсичной фармакологической группой и обуславливают до 25—30% всех побочных эффектов лекарственных средств.

Термин "боль в горле" используется для определения симптома, который может иметь разнообразную этиологию, однако в большинстве случаев — вирусную или неинфекционную (перенапряжение голосовых связок, раздражение табачным

дымом, промышленными и бытовыми поллютантами). Антибиотикотерапия при данной патологии показана лишь 10—15% пациентов с высоким риском развития острого тонзиллита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Факторы риска последнего включают: вновь сгруппированный контингент (школа, училище, армия), наличие в семье больных с хронической ревматической болезнью сердца (ревматизмом) и гломерулонефритом, наличие критериев Centor для острого БГСА-тонзиллита.

Вторым возможным осложнением боли в горле является острый средний отит, однако для предотвращения одного случая среднего отита необходимо пролечить антибиотиками 30 детей и 145 взрослых. Согласно результатам мета-анализа, у 90% больных с болью в горле симптомы исчезают в течение недели независимо от приема антибиотиков. В то же время при лечении антибиотиками у 5% пациентов развиваются побочные эффекты. Таким образом, при минимальной клинической эффективности антибиотикотерапия сопряжена с дополнительными экономическими затратами, повышенным риском возникновения бактериальной резистентности и ятрогенных осложнений. В настоящее время риск от применения антибиотиков при боли в горле в большинстве случаев значительно превышает их пользу.

С патогенетической точки зрения для облегчения симптомов боли в горле, возникающих на фоне воспалительного процесса в ротоглотке, наиболее целесообразно назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), однако они не получили широкого распространения для лечения данной патологии из-за риска системных побочных эффектов и выраженного раздражающего действия на слизистые оболочки.

Эту проблему удалось преодолеть при создании новой лекарственной формы — таблеток для рассасывания, содержащих низкие дозы активного компонента. К наиболее эффективным и безопасным препаратам данной группы относится **СТРЕПФЕН (Boots Healthcare International)**. Его действующим веществом является флурбипрофен (8,75 мг) — фторированное производное ибупрофена, обладающее сильными противовоспалительными и анальгезирующими свойствами. Флурбипрофен относится к хорошо изученным НПВС, его эффективность и достаточная безопасность доказаны не только в клинических испытаниях, но и при широком многолетнем применении в медицинской практике при различных патологических состояниях (остеоартриты, ревматоидные артриты, боль в послеоперационном периоде, дисменорея, боль после экстракции зуба). Кроме того, сама лекарственная форма Стрепфена оказывает смягчающее и успокаивающее действие на поврежденную слизистую полости рта и глотки, что приводит к заметному эффекту уже с первых минут рассасывания таблетки.

Эффективность, безопасность и хорошая переносимость Стрепфена доказаны в адекватных, хорошо спланированных клинических исследованиях. В рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 301 пациента, флурбипрофен в дозе 8,75 мг при однократном и многократном введении достоверно превосходил плацебо по способности устранять боль в горле и отечность слизистой оболочки, приводя к облегчению акта глотания. Анальгезирующий эффект Стрепфена развивался уже через 15 минут после приема первой дозы и сохранялся в течение 2—3 часов. Аналогичные результаты получены и в

других двойных слепых контролируемых исследованиях препарата, показавших, в частности, что частота развития изъязвлений слизистой ротовой полости при его применении не отличалась от таковой при приеме плацебо. Основные побочные эффекты — изменение вкусовых ощущений и парестезии — носили транзиторный характер, исчезали после полного рассасывания лекарственной формы и не являлись причиной отмены лечения.

Широкомасштабное исследование FAST (Flurbiprofen Accelerated Switch Trial), включавшее 7139 пациентов с болями в горле, получавшими Стрепфен в сравнении с растворимым аспирином (500 мг), также показало, что препарат отличается хорошей переносимостью, в том числе у подростков 12—17 лет. Нарушения рекомендованного режима применения Стрепфена встречались нечасто и не приводили к повышению риска побочных эффектов. Результаты данного исследования позволяют считать, что Стрепфен может с успехом применяться пациентами для самолечения. Однако для того, чтобы сломать устоявшийся психологический стереотип о необходимости применения антибиотиков, врачи должны объяснять своим пациентам природу болей в горле, риск антибиотикоассоциированной заболеваемости и преимущества противовоспалительных препаратов.

Таким образом, Стрепфен предоставляет принципиально новые возможности для лечения боли в горле. Быстро и стойко облегчая симптомы, он позволяет получить не только хороший терапевтический эффект у конкретного больного, но и предотвратить развитие ятрогенных осложнений необоснованной антибиотикотерапии и возникновение бактериальной резистентности.

## Глава 18. Острый ларинготрахеит и острый стеноз гортани

### Указатель описаний ЛС

#### Антигистаминные ЛС

Дифенгидрамин  
Клемастин  
Прометазин  
Хлоропирамин

#### Глюкокортикоиды

|                   |     |
|-------------------|-----|
| Будесонид         |     |
| <i>Бенакорт</i>   | 636 |
| <i>Бенарин</i>    | 636 |
| <i>Пульмикорт</i> | 739 |
| Гидрокортизон     |     |
| Дексаметазон      | 657 |
| <i>Дексамед</i>   | 657 |
| Преднизолон       | 736 |
| <i>Медопред</i>   | 702 |

#### Диметилксантины

|             |     |
|-------------|-----|
| Аминофиллин |     |
| Теофиллин   | 765 |

#### Муколитические и отхаркивающие ЛС

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| Ацетилцистеин             | 629 |
| <i>Флуимуцил гранулы</i>  | 777 |
| <i>Флуимуцил раствор</i>  | 778 |
| <i>Флуимуцил таблетки</i> | 779 |
| Гвайфенезин               | 651 |
| Карбоцистеин              | 677 |

**Острый ларинготрахеит (ОЛТ)** — воспаление слизистой оболочки гортани и трахеи с преимущественной локализацией процесса в подскладочном отделе гортани, характеризующийся затруднением дыхания, инспираторной одышкой и вызывающий в ряде случаев развитие острого стеноза гортани.

**Острый стеноз гортани (ОСГ)** — быстро развившееся (в течение нескольких секунд, минут, часов или дней) сужение просвета гортани, приводящее к затруднению дыхания.

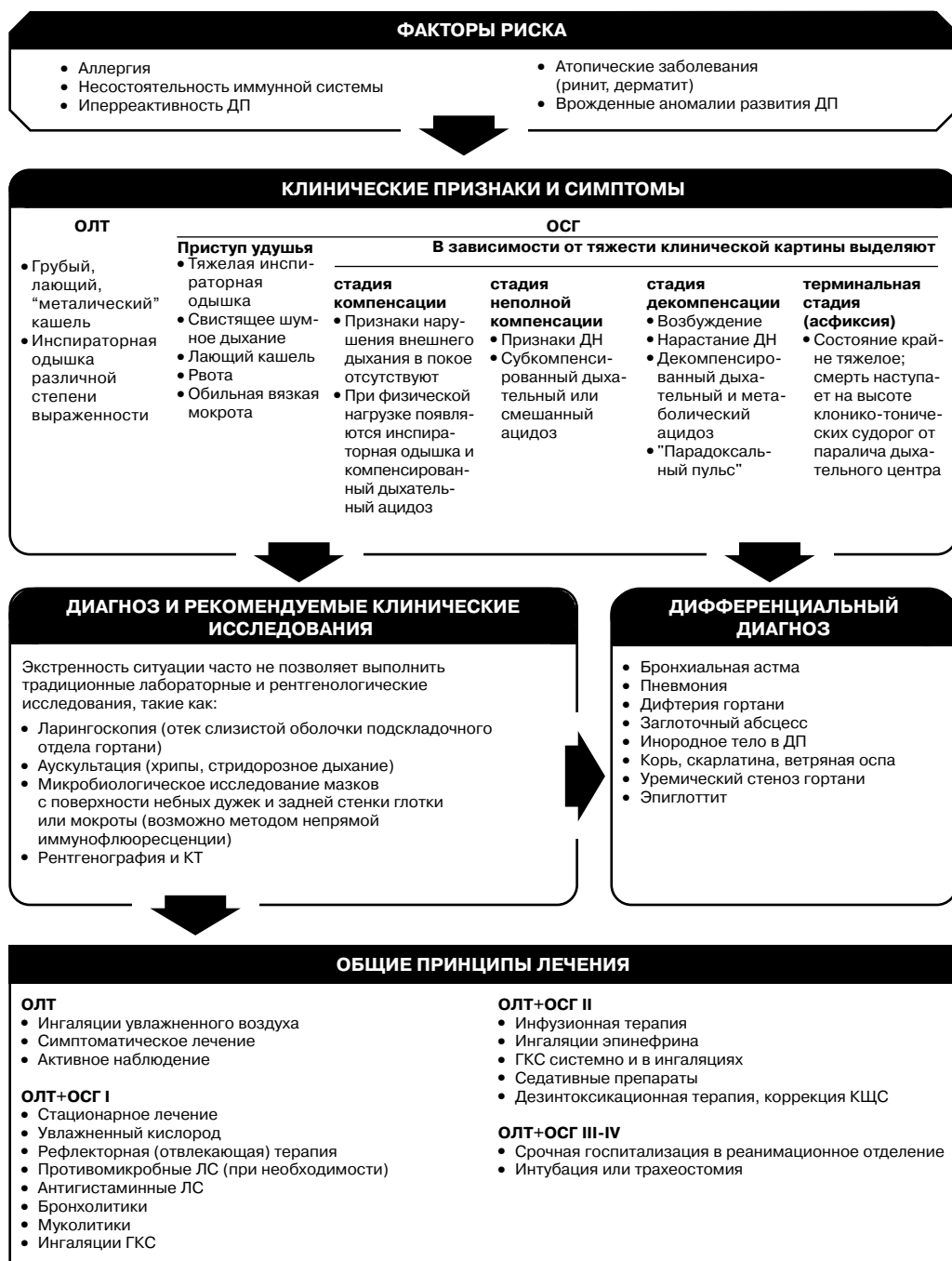
### Эпидемиология

Чаще всего ОЛТ встречается у детей в возрасте от 6 месяцев до 4—5 лет (с пиком заболеваемости в 1—2 года). Возможно развитие заболевания и в более старшем возрасте (в т.ч. у взрослых). В первые месяцы жизни ОЛТ встречается реже, поскольку вследствие трансплацентарной пассивной передачи у ребенка имеются материнские вирус-специфические иммуноглобулины. Мальчики страдают примерно в 2 раза чаще, чем девочки. Пик заболеваемости ОЛТ приходится на холодные месяцы осени и зиму, периоды эпидемий ОРВИ, вызываемых вирусами парагриппа и респираторно-синцициальным вирусом.

У 3—5% детей с ОЛТ развивается как минимум один эпизод ОСГ, который у 5% из них рецидивирует.

**Факторы риска:** аллергия, несостоятельность иммунной системы, гиперреактивность ДП. Пациенты с ОЛТ часто страдают сопутствующими атопическими заболеваниями (ринит, дерматит). Пациенты с рецидивирующими эпизодами ОСГ могут иметь врожденные аномалии развития ДП.

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

острый ларинготрахеит  
и острый стеноз гортани

## Острый ларинготрахеит

### Классификация

Классификация ОЛТ основана на этиологическом принципе и клинических проявлениях заболевания.

В зависимости от **возможности идентификации возбудителя** выделяют:

- ОЛТ, вызванный конкретным возбудителем (вирусом гриппа, парагриппа, аденовирусами, РСВ и т.д.);
- ОЛТ, вызванный неизвестным возбудителем (при невозможности клинической либо лабораторной идентификации возбудителя). В этом случае ставят диагноз ОРВИ.

Кроме того, ОЛТ можно подразделить на **первичный (впервые диагностированный)** и **рецидивирующий**. Для первичной формы заболевания характерны следующие варианты развития:

- внезапное начало в отсутствие других симптомов ОРВИ;
- внезапное начало на фоне ОРВИ;
- постепенное нарастание симптомов на фоне ОРВИ.

Течение ОЛТ бывает **непрерывным** или **волнообразным**.

### Этиология и патогенез

**ОЛТ чаще всего развивается на фоне вирусной инфекции** (до 89% случаев). К наиболее частым возбудителям заболевания относятся **вирусы парагриппа** типа 1, 2 и 3 и **РСВ**; наиболее тяжелые симптомы вызывает вирус гриппа А. *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex virus*, вирус гриппа В и другие вирусы встречаются реже.

**П. ОСГ наиболее часто возникает на фоне ОЛТ**. Однако возможны и другие причины его развития:

### Клинические признаки и симптомами

ОЛТ чаще развивается у детей на фоне типичных симптомов ОРВИ: ринореи, боли в горле, кашля и субфебрилитета. Аденовирусная инфекция и грипп протекают тяжелее и характеризуются головной болью, миалгией, симптомами интоксикации. В течение суток появляется грубый, лающий, "металлический" кашель, сопровождающейся инспираторной одышкой различной степени выраженности, обычно усиливающейся вечером.

## Острый стеноз гортани

### Классификация

Степень ОСГ зависит от процента обструкции ДП (по отношению к их просвету) (табл. 18.1).

**Таблица 18.1 Классификация ОСГ в зависимости от выраженности обструкции дыхательных путей (по С.М. Myer et al., 1994)**

| Степень стеноза    | Выраженность обструкции (%) |
|--------------------|-----------------------------|
| Стеноз I степени   | 0—50                        |
| Стеноз II степени  | 51—70                       |
| Стеноз III степени | 71—99                       |
| Стеноз IV степени  | 100                         |

Кроме того, на основании клинических проявлений выделяют следующие **стадии ОСГ**:

- компенсированная;
- неполной компенсации;
- декомпенсированная;
- терминальная.

### Этиология и патогенез

#### Отек гортани

- Невоспалительной этиологии
  - Аллергические реакции.
  - Заболевания почек.
  - Заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся недостаточностью кровообращения 2—3-й степени.
  - Кахексия.
  - Наследственный ангионевротический отек.
  - Отек Квинке (не связанный с наследственными факторами).
  - Цирроз печени.

- Воспалительной этиологии
  - Абсцесс надгортанника.
  - Дифтерия.
  - Поражение гортани при других инфекционных заболеваниях (корь, скарлатина, тиф).
  - Флегмонозный ларингит.

#### Травмы гортани

#### Инородные тела гортани

#### и верхнего отдела пищевода

#### Спазмофилия

Попадая на слизистую оболочку полости носа и носоглотки, вирус быстро проникает в гортань или трахею, где вызывает снижение местной клеточной защиты и мукоцилиарного транспорта. В подскладочном отделе гортани развиваются реактивная гиперемия и воспалительный отек, повышается секреция слизи. Выраженность обструктивного синдрома усиливается за счет рефлекторного спазма мышц гортани и скопления в ее просвете густой липкой слизи и корок. При вторичном бактериальном инфицировании заболевание протекает как вирусно-бактериальная инфекция с характерным поражением органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, паренхиматозных органов, центральной нервной системы. Часто слизистая оболочка бронхов и бронхиол также вовлекается в воспалительный процесс, что вызывает обструкцию нижних ДП, ателектазы, нарушение газообмена.

### Клинические

### признаки и симптомы

Приступы удушья, как правило, развиваются внезапно, в ночное время. Быстро появляется тяжелая инспираторная одышка,

свистящее шумное дыхание, лающий кашель, иногда с рвотой и выделением обильной вязкой мокроты. Присоединяющийся ларингоспазм усугубляет затруднение дыхания. Голос при этом обычно не изменен. Приступ удушья длится от нескольких минут до получаса и постепенно прекращается. Возможны рецидивы в течение нескольких последующих дней. Иногда на следующий после эпизода ОСГ день отмечается небольшая охриплость голоса.

### **Стадия компенсации ОСГ**

Состояние удовлетворительное. Признаки нарушения внешнего дыхания в покое отсутствуют, дыхательные экскурсии становятся редкими и глубокими, дыхательные паузы между вдохом и выдохом укорачиваются или выпадают. При физическом напряжении появляется инспираторная одышка, наблюдается брадикардия и компенсированный дыхательный ацидоз.

### **Стадия неполной компенсации ОСГ**

Состояние средней тяжести, пациент беспокоен. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные, цианотичные. Признаки ДН: учащенное шумное дыхание с участием вспомогательных мышц грудной клетки. Заметно втяжение надключичных и подключичных ямок, межреберных промежутков, яремной ямки, эпигастрия. Характерно изменение кислотно-щелочного равновесия — развитие субкомпенсированного дыхательного или смешанного ацидоза.

### **Стадия декомпенсации ОСГ**

Состояние тяжелое: пациент возбужден, беспокоен. Глаза широко раскрыты, лицо выражает страх. Некоторые пациенты принимают вынужденное положение с опорой на руки и запрокинутой назад головой. Отмечается резкое втяжение углубленных мест грудной клетки. В акт

дыхания включаются наружные мышцы гортани, и гортань совершает максимальные экскурсии при вдохе и выдохе. Кожа бледная, выраженный цианоз носогубного треугольника и слизистых оболочек, акроцианоз. У детей в результате мышечной нагрузки волосистая часть головы и лицо покрываются липким холодным потом. Выявляется декомпенсированный дыхательный и метаболический ацидоз. Появляется так называемый "парадоксальный пульс" (аритмия, тахикардия, замедление пульса или выпадение пульсовой волны на вдохе). Сердечная аритмия является предвестником развития асфиксии.

### **Терминальная стадия (асфиксия)**

Состояние крайне тяжелое. Малейшее физическое напряжение приводит к резкому ухудшению дыхания, появлению судорог. Дыхание поверхностное, прерывистое. Пациент становится безучастным, безразличным, крайне утомленным, не просит о помощи, что является грозным симптомом истощения защитных адаптационных механизмов. В результате генерализованного спазма мелких артерий кожа приобретает бледный землистый цвет. Ногтевые фаланги становятся резко цианотичными, почти черными. Черты лица заостряются, выступает липкий холодный пот. Ларингеальный рефлекс истощается, наступает атония голосовых складок и диафрагмы. Приступы кашля становятся реже и слабее. Пульс нитевидный, почти не определяется, тоны сердца глухие, артериальное давление падает. Ослабление сердечной деятельности сопровождается расширением зрачков, экзофтальмом, потерей сознания. Развивается судорожный синдром, произвольные мочеиспускание и дефекация. Смерть наступает обычно на высоте клонико-тонических судорог от паралича дыхательного центра.

## Острый ларинготрахеит и острый стеноз гортани

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обычно диагноз ОЛТ и ОСГ ставят на основании:

- **клинической картины;**
- **данных ларингоскопии;**
- **данных аускультации.**

При ларингоскопии выявляется отек слизистой оболочки подскладочного отдела гортани в виде гиперемированных валиков под свободными краями голосовых складок.

При аускультации легких на высоте одышки выслушиваются хрипы, стридорозное дыхание. Над некоторыми отделами легких дыхание может не выслушиваться вовсе из-за образования ателектазов.

**Клинический анализ крови** редко позволяет получить полезную информацию, так как количество лейкоцитов обычно остается нормальным, а изменения газового состава крови развиваются в более поздние сроки, по мере нарастания симптомов обструкции.

Результаты **исследования мазков с поверхности небных дужек и задней стенки глотки или мокроты (микробиологического или методом непрямой иммунофлюоресценции)** также становятся доступными позднее.

В тяжелых случаях на **рентгенограммах** (в боковой проекции) и **томограммах** (во фронтальной проекции) гортани в ее подскладочном отделе видно выраженное сужение воздушного столба; выше места обструкции патологические изменения отсутствуют. Следует отметить, что обследование может быть затруднено из-за ухудшающегося состояния пациента. **Экстренность ситуации часто не позволяет выполнить традиционные лабораторные и рентгенологические исследования, ко-**

**торые в типичных случаях и при компенсированных стадиях ОСГ не требуются.**

### Дифференциальный диагноз

Заболевания, требующие проведения дифференциальной диагностики с ОЛТ, перечислены в **таблице 18.2.**

**Таблица 18.2. Заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику ОЛТ и ОСГ, развившегося на фоне ОЛТ**

| Локализация процесс    | Причины   |
|------------------------|---|
| Ротоглотка             | Заглочный абсцесс                                   |
|                        | Инфекционный мононуклеоз                            |
|                        | Обструктивная гипертрофия небных миндалин           |
|                        | Паратонзиллярный абсцесс                            |
| Гортаноглотка          | Ангина язычной миндалины                            |
|                        | Острый эпиглоттит                                   |
| Гортань                | Анафилаксия (отек Квинке)                           |
|                        | Дифтерия  |
|                        | Инородное тело                                      |
|                        | Наследственный ангионевротический отек              |
|                        | Опухоль   |
|                        | Папилломатоз  |
|                        | Парезы, параличи голосовых складок                  |
|                        | Синдром парадоксального движения голосовых складок  |
|                        | Травма (гематома) гортани и грудной клетки          |
|                        | Уремия  |
| Трахея, бронхи, легкие | Бактериальный трахеит                               |
|                        | Бронхиальная астма                                  |
|                        | Острый вирусный трахеобронхит                       |
|                        | Пневмония с обструктивным компонентом               |
| Пищевод                | Инородное тело                                      |
|                        | Гастро-эзофагеальный (гастро-ларингеальный) рефлюкс |

В некоторых случаях возникает необходимость дифференцировать ОЛТ с **бронхиальной астмой и пневмонией**. Ошибочный диагноз может быть поставлен, если приступ БА сопровождается одышкой смешанного характера. Приступ удушья при БА отличается экспираторным характером одышки, отсутствием втяжения податливых мест грудной клетки, температурной реакции и интоксикации. При перкуссии над легкими выслушивается коробочный звук, при аускультации — обильные свистящие хрипы.

Для **дифтерии гортани** характерны постепенное развитие стеноза, типичные изменения в зеве, реакция шейных лимфоузлов и дисфония. Выявление *Corynebacterium diphtheriae* окончательно подтверждает диагноз.

Для **заглоточного абсцесса** характерны постепенно нарастающий носовой оттенок голоса, затруднение при глотании, а также наблюдаемое при фарингоскопии выпячивание задней или заднебоковой стенки глотки. Заглоточный абсцесс чаще развивается у детей до 1 года. Заболевание никогда не сопровождается осиплостью голоса, кашель часто вообще отсутствует. Характерны признаки интоксикации.

Против наличия в ДП **инородного тела** свидетельствует развитие явлений ОСГ в ночное время (инородное тело редко может быть аспирировано во время сна). Важную роль играет анамнез: острое начало заболевания, сопровождающееся цианозом, приступами кашля и рвоты. Температура нормальная, интоксикации нет. Решающее значение имеет ларингоскопия.

Ларинготрахеит при кори, скарлатине, ветряной оспе исключают на основании симптомов, типичных для этих заболеваний (в первую очередь характерных высыпаний на коже и слизистых оболочках).

Уремический стеноз гортани сочетается с другими характерными проявлениями уремии, указанием на какое-либо заболевание почек в анамнезе. В педиатрической практике уремический стеноз встречается обычно у детей в возрасте 6—7 лет и старше, а ОЛТ с ОСГ — в основном до 3 лет.

Дифференциальный диагноз ОЛТ и эпиглоттита обычно не вызывает затруднений. В сложных ситуациях помогают непрямая ларингоскопия или фиброларингоскопия, а также рентгенография, позволяющие уточнить уровень обструкции.

---

## Общие принципы лечения

---

Выбор лечебных мероприятий определяется тяжестью состояния больного, степенью выраженности стеноза (**табл. 18.3**), вне зависимости от этиологического фактора.

В случае **тяжелой обструкции ДП** показаны контроль частоты дыхания, пульс-оксиметрия и чрескожный мониторинг содержания углекислого газа в крови. Больного ребенка нужно как можно меньше тревожить. Кислородотерапию обычно начинают в случае появления признаков гипоксемии, нарастания явлений ОСГ или транспортировки в операционную для анестезии, эндоскопии или интубации. Вдыхаемый воздух или кислород должен быть увлажненным, однако помещать ребенка в кислородную палатку можно только в том случае, если он не боится там находиться.

**Продленная интубация** — единственный способ лечения ОСГ и прогрессирующей обструкции ДП, резистентных к медикаментозной терапии (требуется в отдельных случаях). Считается, что интубация становится необходимой 1—7% пациентов, поступивших в стационар.

Таблица 18.3. Лечение ОЛТ и ОСГ

| Тяжесть заболевания  | Лечение   |
|--|---|
| ОЛТ без явлений стеноза гортани (лающий кашель, инспираторная одышка в горизонтальном положении)             | Амбулаторное лечение<br>Ингаляции увлажненного воздуха<br>Симптоматическое лечение<br>Активное наблюдение   |
| ОЛТ + I степень ОСГ (инспираторная одышка в покое, втяжение податливых мест грудной клетки во время дыхания) | Стационарное лечение<br>Увлажненный кислород<br>Рефлекторная (отвлекающая) терапия (горячие ножные ванны, горчичники на грудную клетку и икроножные мышцы)<br>Антигистаминные ЛС<br>Бронхолитики<br>Муколитики<br>Ингаляции ГКС (по показаниям)   |
| ОЛТ + II степень ОСГ (выраженная инспираторная одышка, признаки гипоксии)                                    | Стационарное лечение<br>Перечисленные выше мероприятия +<br>Инфузионная терапия<br>Ингаляции эпинефрина<br>ГКС в/в, в/м, в ингаляциях<br>Седативные препараты (при необходимости)<br>Внутривенная дезинтоксикационная терапия, коррекция нарушений кислотно-щелочного равновесия  |
| ОЛТ + III—IV степень ОСГ   | Срочная госпитализация в реанимационное отделение<br>Интубация или трахеостомия<br>Катетеризация подключичной вены для проведения инфузионной терапии, включающей назначение ГКС и седативных препаратов, сердечных гликозидов, коррекцию гипокалиемии и т.д.<br>В случае присоединения бактериальной инфекции применяют антибиотики широкого спектра действия в/в или эндотрахеально |

Решение о необходимости интубации в первую очередь должно основываться на клинических признаках, а не результатах анализа газового состава крови или рентгенографии.

#### Показания к интубации:

- прогрессирующая обструкция ДП, ОСГ III—IV стадии;
- нарастающее истощение физической активности, угнетение дыхательных движений;
- гипоксемия, увеличение потребности в кислороде, ацидоз;
- неэффективность интенсивной комплексной терапии в течение 3—4 часов;
- отсутствие реакции на повторные ингаляции эпинефрина.

Подготовка к интубации должна быть начата еще до появления критических симптомов асфиксии, потери сознания и разви-

тия тяжелой ДН. По возможности интубации должно предшествовать эндоскопическое исследование верхних ДП, во время которого можно оценить выраженность отека подскладочного отдела гортани.

Методом выбора является **назотрахеальная интубация** (быстрее и легче выполняема). Длительность нахождения интубационной трубки у детей до 2 лет не должна превышать 2—3 суток, у детей более старшего возраста — 7 суток. В отсутствие перспективы экстубации на 5—7 сутки производится **трахеостомия**.

#### Фармакотерапия ОСГ у взрослых

Фармакотерапия при ОСГ на фоне ОЛТ направлена на ликвидацию отека, воспа-

лительного процесса и восстановление дыхания. Данной цели можно добиться при помощи комбинированного применения **ГКС, антигистаминных ЛС и бронхолитиков**, назначаемых в различных сочетаниях в зависимости от степени тяжести ОСГ.

### Фармакотерапия при ОСГ I степени

Дифенгидрамин в/м или в/в по 20—50 мг 1—3 р/сут или  
Клемастин в/м или в/в по 2 мг 2—4 р/сут **или**  
Прометазин в/м или в/в по 50 мг 2—4 р/сут **или**  
Хлоропирамин внутрь по 25 мг 3—4 р/сут

+

Аминофиллин в/в по 240—480 мг 1—2 р/сут **или**  
Теофиллин внутрь после еды по 0,1—0,2 г 2—4 р/сут

±

Будесонид в ингаляциях по 200—400 мкг 2—3 р/сут

### Фармакотерапия ОСГ II—IV степени

Гидрокортизон в/в медленно струйно или капельно растворить в 0,9% растворе натрия хлорида, 50—300 мг/сут (до 1000—1500 мг/сут) 2—3 сут **или**  
Дексаметазон в/в медленно струйно или капельно растворить в 0,9% растворе натрия хлорида, 4—20 мг/сут (до 80 мг/сут) в 2—4 введения 2—3 сут **или**  
Преднизолон в/в медленно струйно или капельно растворить в 0,9% растворе натрия хлорида, 0,5—1 мг/кг, при необходимости повторить через 30 минут, 2—3 сут

±

Будесонид в ингаляциях по 200—400 мкг 2—3 р/сут

+

Аминофиллин в/в по 240—480 мг 1—2 р/сут **или**  
Теофиллин внутрь после еды по 0,1—0,2 г 2—4 р/сут

±

Дифенгидрамин в/м или в/в по 20—50 мг 1—3 р/сут **или**  
Клемастин в/м или в/в по 2 мг 2—4 р/сут **или**  
Прометазин в/м или в/в по 50 мг 2—4 р/сут **или**  
Хлоропирамин внутрь по 25 мг 3—4 р/сут

**Инфузионная терапия** показана при развитии явлений дегидратации. **Сосудосуживающие средства** — аэрозоль эпинефрина (1—2 процедуры) — показаны для уменьшения отека слизистой оболочки гортани.

Назначение **муколитических препаратов** имеет второстепенное значение и применяется после купирования явлений стеноза:

Ацетилцистеин внутрь  
600 мг/сут в 1 прием или по 200 мг в 2—3 приема; ингаляции по 2—5 мл 20% раствора (в течение 15—20 мин) 3—4 р/сут; в/м 300 мг 1 р/сут **или**  
Гвайфенезин внутрь по 200—400 мг 6 р/сут **или**  
Карбоцистеин внутрь по 750 мг 3 р/сут

**Карбоцистеин** потенцирует эффект ГКС и антибактериальной терапии, а также бронхолитический эффект теофиллина.

## Фармакотерапия при неосложненном ОЛТ у взрослых

Антибактериальная терапия показана только в случае присоединения бактериальной инфекции; ее желательно назначать после микробиологического исследования мокроты или секрета трахеи. Целесообразно применение муколитических препаратов (см. “Фармакотерапия при ОСГ у взрослых”).

## Фармакотерапия ОСГ и ОЛТ у детей

Общие принципы лечения не отличаются от таковых у взрослых. Существуют различия лишь в дозах и способах введения ЛС.

### Фармакотерапия ОСГ I степени

Дифенгидрамин в/м или в/в по 2—5 мг 2—3 р/сут (детям до 1 года); по 5—15 мг 2—3 р/сут (детям 2—5 лет); по 15—30 мг 2—3 р/сут (детям 6—12 лет)

**или**

Клемастин в/м или в/в 25 мкг/кг/сут в 2 введения; внутрь по 0,5—1 мг 2 р/сут

**или**

Прометазин в/м или в/в 0,3—0,5 мг/кг **или**

Хлоропирамин внутрь по 6,25—12,5 мг 2—3 р/сут

+

Аминофиллин в/в 30—60 мг/сут в 2—3 введения (детям до 3 мес); 60—90 мг/сут в 2—3 введения (детям 4—12 мес); 90—120 мг/сут в 2—3 введения (де-

тям 1—3 лет); 120—240 мг/сут в 2—3 введения (детям 4—7 лет); 250—500 мг/сут в 2—3 введения (детям 8—18 лет); внутрь после еды 15 мг/кг/сут в 3—4 приема; ректально, в микроклизмах, растворив в 20—25 мл теплой воды 15 мг/кг/сут в 2 приема **или**

Теофиллин внутрь после еды по 0,01—0,04 г 2 р/сут (детям 2—4 лет); по 0,04—0,06 г 2 р/сут (детям 5—6 лет); по 0,05—0,075 г 2 р/сут (детям 7—9 лет); по 0,05—0,1 г 2 р/сут (детям 10—15 лет)

±

Будесонид в ингаляциях по 50—100 мкг 2—4 р/сут

### Фармакотерапия ОСГ II—IV степени

Гидрокортизон в/в медленно струйно или капельно или в/м по 1—2 мг/кг (до 6—9 мг/кг/сут) 3—4 р/сут **или**

Дексаметазон в/в медленно струйно или капельно или в/м 0,6 мг/кг/сут в 1—2 введения 2—3 сут **или**

Преднизолон в/в медленно струйно или капельно или в/м по 2—3 мг/кг 2—4 р/сут в течение 2—3 сут (детям 2—12 мес); по 1—2 мг/кг 2—4 р/сут (детям 1—14 лет)

±

Будесонид в ингаляциях по 50—100 мкг 2—4 р/сут

+

Аминофиллин в/в 30—60 мг/сут в 2—3 введения (детям до 3 мес); 60—90 мг/сут в 2—3 введения (детям 4—12 мес); 90—

120 мг/сут в 2–3 введения (детям 1–3 лет); 120–240 мг/сут в 2–3 введения (детям 4–7 лет); 250–500 мг/сут в 2–3 введения (детям 8–18 лет); внутрь после еды 15 мг/кг/сут в 3–4 приема; ректально, в микроклизмах, растворив в 20–25 мл теплой воды 15 мг/кг/сут в 2 приема **или**

Теофиллин внутрь после еды по 0,01–0,04 г 2 р/сут (детям 2–4 лет); по 0,04–0,06 г 2 р/сут (детям 5–6 лет); по 0,05–0,075 г 2 р/сут (детям 7–9 лет); по 0,05–0,1 г 2 р/сут (детям 10–15 лет)

±

Дифенгидрамин в/м или в/в по 2–5 мг 2–3 р/сут (детям до 1 года); по 5–15 мг 2–3 р/сут (детям 2–5 лет); по 15–30 мг 2–3 р/сут (детям 6–12 лет) **или**

Клемастин в/м или в/в 25 мкг/кг/сут в 2 введения; внутрь по 0,5–1 мг 2 р/сут **или**

Прометазин в/м или в/в 0,3–0,5 мг/кг **или**

Хлоропирамин внутрь по 6,25–12,5 мг 2–3 р/сут

Как и у взрослых, муколитические ЛС применяют после купирования явлений стеноза:

Ацетилцистеин внутрь по 10 мг/кг/сут (детям до года); по 100 мг 2 р/сут (детям 1–2 лет); по 100 мг 2–3 р/сут (детям 2–6 лет); по 200 мг 2–3 р/сут (детям 6–14 лет) **или**

Гвайфенезин внутрь по 50–100 мг 6 р/сут (детям 2–6 лет); по 100–200 мг 6 р/сут (детям 6–12 лет) **или**

Карбоцистеин, 2,5% сироп, внутрь по 2,5–5 мл 4 р/сут (детям 2–5 лет); по 10 мл 4 р/сут (детям 5–12 лет)

## Оценка эффективности лечения

У интубированных пациентов, получающих ГКС, клиническое улучшение наступает в течение первых 24 часов. Назначение ГКС уменьшает длительность интубации и снижает риск реинтубации.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Следует учитывать возможность развития “синдрома рикошета” в случае применения аэрозоля эпинефрина, когда после первоначального улучшения на 30–60 минут явления стеноза появляются вновь и даже усиливаются. Пациенты, получавшие ингаляции эпинефрина, должны наблюдаться в стационаре как минимум 6 часов, а лучше — до следующего утра.

## Ошибки и необоснованные назначения

Назначение седативных препаратов при ОЛТ без ОСГ или ОСГ I степени нецелесообразно, так как может нивелировать нарастающее беспокойство больного, являющееся важным признаком развивающейся гипоксии.

При острой обструкции ДП противопоказано сочетание ацетилцистеина с бронхолитиками.

Назначение антибиотиков при неосложненном ОЛТ не показано.

---

## Прогноз

---

При неосложненном ОЛТ прогноз благоприятный.

Присоединение ОСГ ухудшает клинические исходы: до настоящего времени остается высоким процент летальности, особенно у больных с декомпенсированным ОСГ.

---

## Литература

---

1. Митин А.Ю. *Острый ларинготрахеит у детей*. М.: Медицина, 1986.
2. РЛС. *Энциклопедия лекарств*. М., 2003.
3. Benjamin B. *Endolaryngeal surgery*. London: Martin Dunitz, 1998.
4. Myer C.M., O'Connor D.M., Cotton R.T. *Endotracheal Tube Sizing of Subglottic Stenosis* *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1994; 103: 319–323.

# Глава 19. Хронические болезни миндалин

## Указатель описаний ЛС

### Адреномиметики

|                |     |
|----------------|-----|
| Ксилометазолин |     |
| Нафазолин      |     |
| Оксиметазолин  | 724 |

### Антимикробные ЛС

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Амоксициллин                | 614 |
| Флемоксин солютаб           | 774 |
| Амоксициллин/<br>клавуланат | 615 |
| Аугментин                   | 624 |
| Медоклав                    | 701 |
| Панклав                     | 730 |

|               |     |
|---------------|-----|
| Диоксидин     |     |
| Кларитромицин | 680 |

|           |     |
|-----------|-----|
| Клабакс   | 680 |
| Клацид СР | 682 |
| Клеримед  | 683 |
| Фромилид  | 788 |

|               |     |
|---------------|-----|
| Мирамистин    |     |
| Нитрофурал    |     |
| Рокситромицин | 746 |
| Роксид        | 745 |

|              |     |
|--------------|-----|
| Хлоргексидин |     |
| Цефтибутен   | 803 |
| Цефуроксим   | 805 |
| Аксетин ЛТд  | 609 |

### НПВС

|              |     |
|--------------|-----|
| Флурбипрофен |     |
| Стрепфен     | 760 |

**Хронический тонзиллит (ХТ)** — хроническое воспаление лакунарного аппарата и лимфоидной ткани небных миндалин, обычно проявляющееся повторными обострениями (ангинами) и приводящее к развитию системных инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваний в других органах. **Хронический аденоидит (ХА)** — воспалительный процесс в глоточной миндалине, обычно сопровождающийся обострениями, гиперплазией лимфоидной ткани миндалин и затруднением носового дыхания.

## Эпидемиология

ХТ диагностируют у 20% взрослых и у 12—15% детей. ХА наблюдается в основном у детей, у взрослых встречается редко. Обострения заболевания чаще возникают в осенне-зимний период, а также при эпидемиях ОРВИ. Факторами риска при ХТ являются повторные переохлаждения, инфекции ВДП, неполноценное питание, постоянное переутомление.

## Классификация

В России применяют две основные классификации ХТ:

### 1. Классификация ХТ по Б.С. Преображенскому (1964 г.)

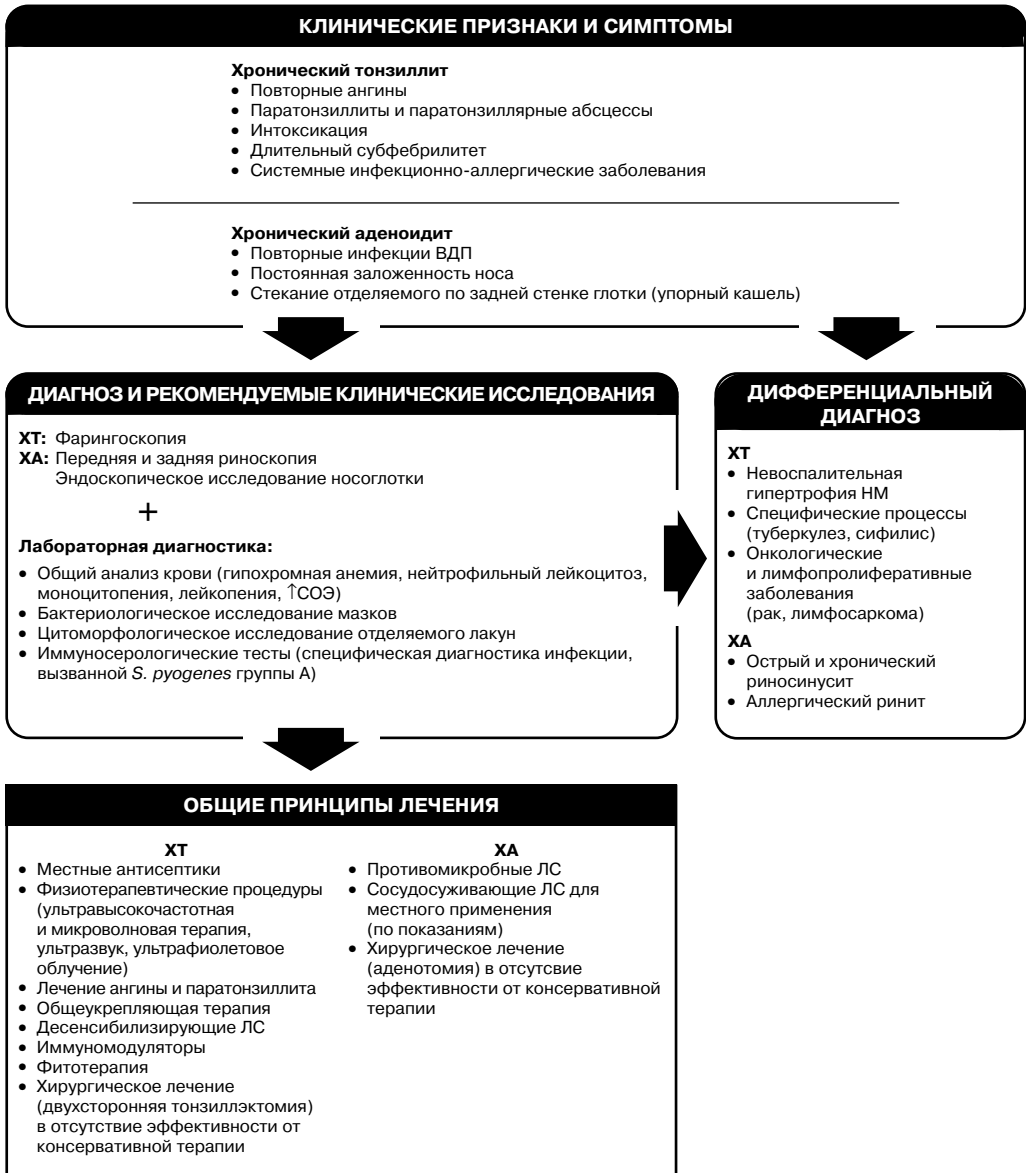
- Простая форма.
- Токсико-аллергическая форма:
  - I степени (с более легкими проявлениями);
  - II степени (с выраженными проявлениями).

### 2. Классификация ХТ по И.Б. Солдатову (1975 г.)

- Неспецифическая форма:
  - компенсированная;
  - декомпенсированная.
- Специфические формы (инфекционные гранулемы)
  - туберкулезная;

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

## хронические болезни миндалин



- сифилитическая;
- склерома.

В зависимости от размеров ГМ при задней риноскопии выделяют три степени ее гипертрофии:

- I. ГМ достигает средней трети сошника;
- II. ГМ достигает нижней трети сошника;
- III. ГМ достигает нижнего края сошника, закрывая все хоаны.

---

## Этиология и патогенез

---

Общепринятой теории патогенеза ХТ и ХА не существует. Основное значение имеет наличие патогенной микрофлоры в лакунах НМ (*Streptococcus pyogenes* группы А, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и аденовирусов). Особенности строения НМ, имеющих глубокие извитые лакуны, проникающие в толщу паренхимы, создают условия для длительного контакта ткани миндалин с чужеродными белками и токсинами патогенных микроорганизмов. После перенесенных ангин возникают спайки и сращения, которые перекрывают просвет лакун и препятствуют удалению их содержимого — остатков пищи, слущенного эпителия и микроорганизмов. На фоне изменений иммунной реактивности организма это приводит к стойкой воспалительной реакции в НМ, хронической интоксикации и сенсибилизации (аллергия к антигенам *S. pyogenes* группы А выявляется у 83% больных ХТ), вызывающей развитие системных инфекционно-аллергических заболеваний с поражением сердца, сосудов, суставов, почек и др.

---

## Клиническая картина

---

**I. Главным признаком ХТ** являются повторные обострения (ангины), хотя возможно и бессимптомное течение ХТ, в

частности, **безангинная форма**. Для **декомпенсированной формы ХТ** характерны частые рецидивы ангин, повторные паратонзиллиты и паратонзиллярные абсцессы, интоксикация, длительный субфебрилитет и наличие системных инфекционно-аллергических заболеваний, к которым относят:

- ревматизм;
- гломерулонефрит, очаговый нефрит;
- инфекционно-аллергический артрит;
- пустулезный псориаз;
- хроническую крапивницу;
- эндо-, мио- и перикардит;
- полисерозит;
- полиневрит, иридоциклит;
- заболевания сосудов (рецидивирующий тромбангиит, узелковый периартериит).

**II. ХА** характеризуется частыми повторными инфекциями ВДП, постоянной заложенностью носа и стеканием слизистого отделяемого из носоглотки по задней стенке глотки, что у детей часто приводит к возникновению упорного кашля. ГМ при задней риноскопии выглядит отечной, увеличенной, с патологическим экссудатом в сглаженных лакунах. Слизистая оболочка носа при передней риноскопии застойно гиперемирована, синюшная.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

**I. Диагностика ХТ** в период ремиссии основывается на **сборе анамнеза** и результатах фарингоскопии.

К **местным** признакам ХТ относятся:

- гиперемия и утолщение краев небных дужек;
- казеозно-гнойный экссудат в лакунах миндалин;
- рубцовые спайки между дужками и НМ;
- рубцовые изменения НМ;
- увеличение регионарных ЛУ.

**Лабораторная диагностика:**

- в общем анализе крови могут определяться гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитопения, лейкопения, увеличение СОЭ. Однако чаще ХТ не сопровождается изменениями в периферической крови;
- бактериологическое исследование мазков с поверхности НМ;
- цитоморфологическое исследование отделяемого лакун.
- методы специфической диагностики инфекции, вызванной *S. pyogenes* группы А;
- иммуносерологические тесты (определение титров антистрептолизина, анти-ДНКазы В, антистрептокиназы (см. главу 17. "Ангина и острый фарингит").

При развитии системных инфекционно-аллергических заболеваний проводится дополнительное обследование у кардиолога или ревматолога.

**II.** В связи с неспецифичностью клинических проявлений **диагностика ХА** в основном базируется на данных **передней и задней риноскопии и эндоскопического исследования носоглотки**. Осмотр полости носа и носоглотки у маленьких детей обычно представляет большие сложности из-за их беспокойного поведения. В большинстве случаев все же удается осмотреть носоглотку, если использовать тонкий (диаметром 2,7 мм или 1,9 мм) эндоскоп с углом зрения 00 или 300. Данное исследование выполняют после анемизации и анестезии слизистой оболочки носа, проводя при этом эндоскоп только по общему носовому ходу между перегородкой и нижней носовой раковиной. По своей информативности эндоскопическое исследование намного превосходит данные, которые дают передняя и задняя риноскопия, и позволяет практически полностью отказаться от рентгеногра-

фии носоглотки в боковой проекции, которая связана с ненужной лучевой нагрузкой.

**Культуральное исследование мазков** имеет ограниченное значение в связи с высоким риском примеси путевой микрофлоры.

---

## **Дифференциальный диагноз**

---

**I.** Необходимо проводить дифференциальную диагностику между ХТ и невоспалительной гипертрофией НМ. Сам размер НМ никогда не свидетельствует в пользу ХТ. У детей наличие увеличенных НМ свидетельствует лишь о бурно протекающих процессах формирования естественного иммунитета. У детей и НМ и ГМ имеют большие размеры; с возрастом они подвергаются процессу инволюции.

Неспецифический ХТ в редких случаях требует дифференциальной диагностики со специфическими процессами (туберкулезом, сифилисом и др.).

При выраженной (особенно односторонней) гипертрофии НМ нельзя забывать о вероятности онкологических и лимфопролиферативных заболеваний (рак, лимфосаркома).

**II.** ХА следует дифференцировать с острым и хроническим риносинуситом и аллергическим ринитом. Необходима рентгенография или компьютерная томография околоносовых пазух и эндоскопическое исследование носоглотки, которое позволяет отличить истинную гипертрофию ГМ от ее увеличения, вызванного воспалительным или аллергическим отеком. В последнем случае поверхность ГМ бывает рыхлой, слизистая оболочка имеет бледно-серый цвет.

Для проведения правильного дифференциального диагноза между гипертрофией ГМ и ХА требуется повторное

эндоскопическое исследование после курса противовоспалительной и десенсибилизирующей терапии (например, местными глюкокортикоидными препаратами).

## Общие принципы лечения

Показано соблюдение правильного режима дня, богатое витаминами питание, регулярное санаторно-курортное лечение. Используются десенсибилизирующие ЛС и различные иммуномодуляторы, но их применение имеет скорее общую, а не целевую направленность. Существуют данные об эффективности длительных курсов фитотерапии.

**I. Стандартным методом лечения компенсированной (простой) формы ХТ** является промывание лакун миндалин **растворами антисептиков**. Непременным условием является регулярность такого лечения, курсы повторяются 1—2 раза в год, обычно весной и осенью.

*Диоксидин, 1% раствор, промывание миндалин 20 мл через день, всего 7—10 процедур **или***

*Мирамистин, 0,01% раствор, промывание миндалин 20 мл через день, всего 7—10 процедур **или***

*Нитрофураил, 0,02% раствор, промывание миндалин 20 мл через день, всего 7—10 процедур **или***

*Хлоргексидин, 1% раствор, промывание миндалин 20 мл через день, всего 7—10 процедур*

Противорецидивное лечение дополняют физиотерапевтическими процедурами: ультравысокочастотная и микроволновая терапия, ультразвук, ультрафиолетовое облучение области мин-

далин. Комплексное лечение нередко приводит к длительной ремиссии заболевания.

☒ *См. гл. 17. "Ангина и острый фарингит".*

Единственным эффективным способом лечения ХТ на сегодняшний день является **двухсторонняя тонзиллэктомия**. **Абсолютными показаниями** к этой операции являются:

- ХТ с рецидивами ангин  $\geq 2$ —4 раз в год;
- паратонзиллярный абсцесс;
- тонзиллогенный сепсис;
- системные инфекционно-аллергические заболевания, развившиеся на фоне ХТ;
- выраженная гипертрофия миндалин, являющаяся причиной обструктивного апноэ во сне;
- подозрение на опухоль НМ.

### Относительные показания:

- неэффективность консервативного лечения (рецидивы ангин);
- устойчивый запах изо рта, вызванный образованием пробок в лакунах;
- носительство *Corynebacterium diphtheriae*;
- туберкулез шейных ЛУ.

**II.** При ХА возможен курс эмпирической **антибиотикотерапии** с учетом типичных возбудителей инфекций ВДП.

☒ *См. гл. 21. "Риносинусит".*

*Амоксициллин внутрь по 0,5—1 г 3 р/сут 10—15 сут (взрослым); 30—60 мг/кг/сут в 3 приема (детям) **или***

*Амоксициллин/клавуланат внутрь по 0,375—0,625 г 3 р/сут; по 1 г 2 р/сут 10—15 сут (взрослым); по 20—45 мг/кг/сут (рассчитывают по амоксициллину) в 3 приема (детям) **или***

*Кларитромицин внутрь по 0,25—0,5 г 2 р/сут; по 0,5 г 1 р/сут 10—15 сут (взрослым); по 15 мг/кг/сут в 2 приема (детям) или*

*Рокситромицин внутрь по 0,15 г 2 р/сут или 0,3 г 1 р/сут 10—15 сут (взрослым); 5—8 мг/кг/сут в 2 приема (детям) или*

*Цефтибутен внутрь 0,4 г 1 р/сут 10—15 сут (взрослым); по 9 мг/кг/сут в 1—2 приема (детям) или*

*Цефуросим внутрь по 0,25—0,5 г 2 р/сут 10—15 сут (взрослым); по 30—40 мг/кг/сут в 2 приема (детям)*

Одновременно назначают общеукрепляющую терапию, физиотерапевтические процедуры, носовые души, местно используют **антисептики** и **сосудосуживающие ЛС**:

*Ксилометазолин, 0,1% спрей, интраназально по 1—2 дозе в каждую ноздрю 2 р/сут не более 10 сут (взрослым); 0,05% спрей, по 1—2 дозе в каждую ноздрю 2 р/сут (детям) или*

*Нафазолин, 0,1% капли, интраназально по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут не более 10 сут (взрослым); 0,05% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут (детям) или*

*Оксиметазолин, 0,05% капли, интраназально по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут не более 10 сут (взрослым); 0,025% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут (детям)*

При неэффективности консервативного лечения и выраженной гиперто-

фии ГМ, сопровождающейся постоянным затруднением носового дыхания и развитием кондуктивной тугоухости, методом выбора является ее удаление — аденотомия. У детей эту операцию лучше выполнять под общим обезболиванием в условиях непосредственного визуального контроля (с помощью эндоскопов, зеркал и специальных ротаторасширителей). Популярными до сих пор "слепые" операции под местной анестезией не дают возможности полностью удалить лимфоидную ткань, закрывающую просвет носоглотки и задних отделов полости носа, и часто ведут к рецидивам заболевания.


### Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности лечения ХТ являются: уменьшение количества обострений, предотвращение развития осложнений. Критерий эффективности лечения ХА — снижение выраженности клинических проявлений.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Местные сосудосуживающие ЛС при длительном применении вызывают развитие "синдрома рикошета": их применение свыше 10 дней может вызывать развитие медикаментозного ринита.

### Ошибки и необоснованные назначения

 См. "Осложнения и побочные эффекты".

---

## Прогноз

---

При своевременном и адекватном лечении прогноз благоприятный. В отсутствие лечения высок риск развития системных инфекционно-аллергических заболеваний. Следует отметить, что фармакотерапия не может гарантировать избавление от тонзиллогенной интоксикации и развития системных инфекционно-аллергических осложнений, так как персистенция патогенной микрофлоры в миндалинах не устраняется. Даже антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры не га-

рантирует 100-процентный положительный результат.

---

## Литература

---

1. Овчинников Ю.М. *Оториноларингология*. М., 1995.
2. *Руководство по оториноларингологии под ред. Солдатова. И.Б. М.: Медицина, 1997.*
3. Шеврыгин Б.В. *Руководство по детской оториноларингологии*. М.: Медицина, 1985.
4. Becker W., Naumann H.H., Pfaltz C.R. *Ear, Nose, and Throat Diseases. Second edition. Stuttgart-New York: Thieme, 1994.*

# Глава 20. Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс

## Указатель описаний ЛС

### Антимикробные ЛС

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Амоксициллин/<br>клавуланат | 615 |
| Аугментин                   | 624 |
| Медоклав                    | 701 |
| Панклав                     | 730 |
| Диоксидин                   |     |
| Клиндамицин                 | 683 |
| Линкомицин                  |     |
| Метронидазол                | 710 |
| Мирамистин                  |     |
| Сультамициллин              |     |
| Хлоргексидин                |     |
| Цефазолин                   | 796 |
| Цефотаксим                  | 802 |
| Цефуроским                  | 805 |
| Аксетин ЛТд                 | 609 |

**Паратонзиллит** — воспаление тканей, окружающих небную миндалину.

**Паратонзиллярный (околоминдаликовый) абсцесс** — абсцесс, формирующийся в околоминдаликовой клетчатке в результате предшествующего гнойного воспаления.

## Эпидемиология

Паратонзиллит и ПА — процессы, как правило, односторонние. Заболевания чаще встречаются у молодых людей, реже — в детском и пожилом возрасте.

## Классификация

В зависимости от локализации процесса и особенностей клинического течения заболевания, выделяют **супратонзиллярный** и **ретротонзиллярный** паратонзиллит и ПА. В первом случае очаг расположен над верхним полюсом НМ либо между миндалиной и передней небной дужкой, во втором — за НМ. Ретротонзиллярный ПА значительно сложнее для диагностики и вскрытия.

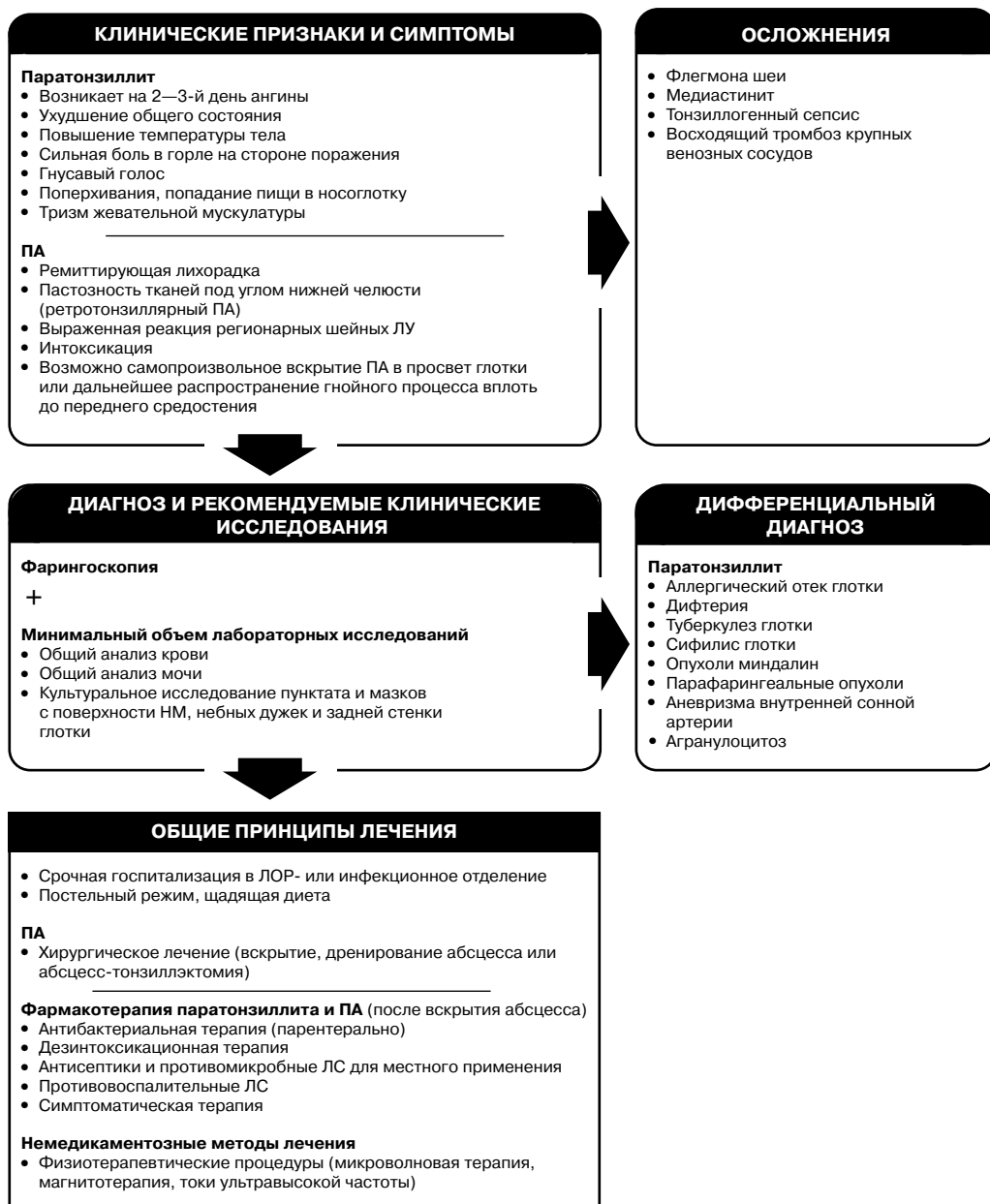
## Этиология и патогенез

Основными возбудителями паратонзиллита и ПА являются *Streptococcus pyogenes* группы А и *Staphylococcus aureus*; большое значение имеют также анаэробные микроорганизмы. Кроме того, ПА может иметь полимикробную этиологию.

Паратонзиллит и ПА развиваются в случае проникновения возбудителя из крипт пораженной НМ через ее капсулу в окружающую паратонзиллярную клетчатку и межмышечные пространства. В результате образуется инфильтрат, который в отсутствие адекватной терапии переходит в стадию гнойного расплавления и формируется ПА.

**СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**

**паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс**



## Клинические признаки и симптомы

**Паратонзиллит** обычно возникает на 2—3-й день ангины и характеризуется резким ухудшением общего состояния пациента, выраженным повышением температуры тела и сильной болью в горле на стороне поражения. Боль может иррадиировать в шею и околоушную область, усиливаться при приеме жидкости и пищи, сглатывании слюны и повороте головы. Голос при этом становится гнусавым; возможны поперхивания, попадание пищи в носоглотку, а также затруднение при открывании рта вследствие тризма жевательной мускулатуры. Тризм может иметь различную степень выраженности — от легких болевых ощущений при открывании рта и жевательных движениях до полной невозможности открыть рот.

Для **ретротонзиллярного ПА** характерны ремиттирующая лихорадка и пастозность тканей под углом нижней челюсти. Заболевание сопровождается выраженной реакцией регионарных шейных ЛУ и явлениями интоксикации.

Если не проведено хирургическое лечение, возможно самопроизвольное вскрытие ПА в просвет глотки или дальнейшее распространение гнойного процесса по парафарингеальной клетчатке и межфасциальным клетчаточным пространствам шеи вплоть до переднего средостения.

## Осложнения

При неадекватном лечении возможно развитие таких осложнений, как:

- флегмона шеи;
- медиастинит;
- тонзиллогенный сепсис;
- восходящий тромбоз крупных венозных сосудов.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз паратонзиллита и ПА ставят на основании **клинической картины** и результатов **фарингоскопии**, при которой отмечается асимметрия зева за счет инфильтрации паратонзиллярного пространства, смещение миндалина и язычка в здоровую сторону. Слизистая оболочка пораженной половины мягкого неба резко гиперемирована, отечна. НМ инфильтрирована, увеличена, иногда покрыта налетами, в лакунах содержит гнойный экссудат. Небные дужки и прилегающая часть мягкого неба напряжены, при надавливании зондом имеют плотную консистенцию, в случае абсцедирования отмечается флюктуация.

При ретротонзиллярном ПА выявляется выпячивание задней небной дужки и боковой стенки глотки. Подтверждает диагноз пункция паратонзиллярного пространства, которая выполняется в области максимального выбухания.

### Минимальный объем лабораторных исследований:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- культуральное исследование мазков с поверхности НМ, небных дужек и задней стенки глотки (в том числе для выявления дифтерии) и пунктата.

## Дифференциальный диагноз

В случае предполагаемого паратонзиллита дифференциальную диагностику проводят с:

- аллергическим отеком глотки;
- дифтерией;
- туберкулезом глотки;
- сифилисом глотки;
- опухолями миндалин;

- парафарингеальными опухолями;
- аневризмой внутренней сонной артерии;
- агранулоцитозом.

Отсутствие местной симптоматики, признаков острого воспалительного процесса, длительное течение болезни опровергают диагноз паратонзиллита или ПА. При наличии выраженного тризма и невозможности адекватного осмотра глотки возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики с целым рядом других заболеваний (табл. 20.1).

### Общие принципы лечения

При выявлении паратонзиллита или ПА необходимы срочная госпитализация в ЛОР- или инфекционное отделение и немедленная консультация отоларингологом. В первые дни лечения показан постельный режим, щадящая диета. При наличии ПА хирургическое лечение является основным и предполагает вскрытие и дренирование абсцесса или выполнение **абсцесс-тонзиллэктомии** — удаление миндалин со вскрытием абсцесса. При наличии противопоказаний к абсцесс-тонзиллэктомии или отказе больного от этой операции производят вскрытие абсцесса в наиболее выступающем месте на передней дужке или через надминдаликовую ямку. После вскрытия абсцесса необходимо еже-

дневно разводить края разреза для его лучшего опорожнения.

### Фармакотерапия паратонзиллита и ПА

Парентеральное введение адекватных доз **антибактериальных ЛС** показано во всех случаях паратонзиллита и ПА (после вскрытия абсцесса).

#### ЛС выбора:

*Амоксициллин/клавуланат в/в капельно по 1,2 мг 3–4 р/сут в течение 3–5 сут (взрослым); 30 мг/кг/сут в 3–4 введения в течение 3–5 сут (детям) или Сультамициллин в/м 1,5–3 г/сут в 3–4 введения в течение 3–5 сут (взрослым); 150 мг/кг/сут в 3–4 введения в течение 3–5 сут (детям)*

При отчетливой положительной динамике с 3–5 суток антибиотики назначают перорально:

*Амоксициллин/клавуланат внутрь по 375–625 мг 3 р/сут или по 1 г 2 р/сут в течение 5–7 сут (взрослым); 20–45 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема в течение 5–7 сут (детям)*

Продолжительность всего курса должна составлять 10 сут.

**Таблица 20.1. Дифференциальная диагностика при тризме**

|   |   |
|---|---|
| Воспаление зубочелюстной системы                    | Прорезывание зубов, стоматит, пульпит, флегмона, абсцесс, остеомиелит челюстей                                    |
| Воспаление, анкилоз височно-нижнечелюстного сустава | Артрит (например, при сиалоадените, сиалолитиазе, наружном отите), артроз, полиартрит, врожденный анкилоз сустава |
| Травма  | Перелом нижней челюсти, скуловой дуги   |
| Мышечный спазм                                      | Эпилепсия, менингит, тетанус, истерия, опухоли мозга  |
| Опухоли   | Злокачественные опухоли глотки, парафарингеальные опухоли   |

**Альтернативные АС:****Схема 1**

*Клиндамицин в/в капельно или в/м по 0,3–0,9 г 3–4 р/сут в течение 10 сут (взрослым); 10–40 мг/кг/сут в 3–4 введения в течение 10 сут (детям) **или***

*Линкомицин в/в капельно или в/м по 600 мг 2–3 р/сут в течение 10 сут (взрослым); 30 мг/кг/сут в 2–3 введения в течение 10 сут (детям)*

**Схема 2**

*Цефазолин в/м по 1–2 г 2–3 р/сут в течение 10 сут (взрослым); 50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения в течение 10 сут (детям) **или***

*Цефотаксим в/м по 1–2 г 3 р/сут в течение 10 сут (взрослым); 50–100 мг/кг/сут в 3 введения в течение 10 сут (детям) **или***

*Цефуроксим в/м по 1–1,5 г 3 р/сут в течение 10 сут (взрослым); 100 мг/кг/сут в 3 введения в течение 10 сут (детям)*

+

*Метронидазол в/в капельно по 500 мг 3 р/сут в течение 7–10 сут (взрослым и детям старше 12 лет); 7,5 мг/кг/сут в 3 введения в течение 7–10 сут (детям младше 12 лет)*

При ПА после его вскрытия показано также ежедневное промывание его полости **растворами антисептиков:**

*Диоксидин, промывание полости абсцесса 10–15 мл 1% раствора 2 р/сут в течение 2–3 сут **или***

*Мирамистин, промывание полости абсцесса 10 мл 0,01% раствора 2 р/сут в течение 2–3 сут **или***  
*Хлоргексидин, промывание полости абсцесса 10 мл 1% раствора 2 р/сут в течение 2–3 сут*

По показаниям проводят дезинтоксикационную, противовоспалительную и симптоматическую терапию.

**Немедикаментозные методы лечения**

После вскрытия ПА и обеспечения его адекватного дренирования, а также при паратонзиллите целесообразно назначение физиотерапевтических процедур, обладающих противовоспалительным действием: микроволновой терапии, магнитотерапии, токов ультравысокой частоты на проекцию НМ и регионарных ЛУ курсом 5–8 процедур.

**Оценка эффективности лечения**

При адекватно подобранном антибактериальном лечении и своевременно проведенном хирургическом вмешательстве улучшение общего состояния отмечается на 2–4-е сутки, все симптомы заболевания исчезают на 7–10-е сутки. Длительно сохраняющаяся инфильтрация паратонзиллярного пространства, гипертермия, явления шейного лимфаденита и интоксикация являются показанием для проведения тонзиллэктомии.

**Осложнения и побочные эффекты лечения**


Неправильный выбор антибиотика, несвоевременное начало антибакте-

риальной терапии или вскрытие ПА могут привести к развитию осложнений, перечисленных выше (см. раздел "Клинические признаки и симптомы").

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

 См. "Осложнения и побочные эффекты".

---

### **Прогноз**

---

Прогноз при паратонзиллите и первичном ПА благоприятный.

Двусторонняя тонзиллэктомия в период ремиссии или абсцесс-тонзиллэктомия

(особенно у молодых пациентов) показана при:

- рецидивирующем ПА;
- частых обострениях хронического тонзиллита;
- развитии системных инфекционно-аллергических заболеваний, обусловленных стрептококковой инфекцией.

---

### **Литература**

---

1. *Руководство по оториноларингологии под ред. Солдатов И.Б. М.: Медицина, 1997.*
2. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная терапия. Руководство для врачей. CD. 2002.*
3. *Becker W., Naumann H.H., Pfaltz C.R. Ear, Nose, and Throat Diseases. Second edition. Stuttgart-New York: Thieme, 1994.*

# Глава 21. Риносинусит

## Указатель описаний ЛС

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| <b>Адреномиметики</b>                 |     |
| Нафазолин                             |     |
| Оксиметазолин                         | 724 |
| <b>Антибиотики/муколитики</b>         |     |
| Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат |     |
| Флуимуцил-антибиотик ИТ               | 775 |
| <b>Антигистаминные ЛС</b>             |     |
| Лоратадин                             |     |
| Цетиризин                             |     |
| <b>Антимикробные ЛС</b>               |     |
| Азитромицин                           | 606 |
| Зитролид                              | 668 |
| Хемомицин                             | 794 |
| Амоксициллин/клавуланат               | 615 |
| Аугментин                             | 624 |
| Медоклав                              | 701 |
| Панклав                               | 730 |
| Кларитромицин                         | 680 |
| Клабакс                               | 680 |
| Клацид СР                             | 682 |
| Клеримед                              | 683 |
| Фромилид                              | 788 |
| Левовфлоксацин                        | 693 |
| Таваник                               | 763 |
| Меропенем                             | 704 |
| Моксифлоксацин                        | 715 |
| Авелокс                               | 606 |
| Неомицин                              |     |
| Полимиксин В                          |     |
| Рокситромицин                         | 746 |
| Роксид                                | 745 |
| Сультамидциллин                       |     |
| Фрамицетин                            |     |
| Изофра                                | 672 |
| Цефотаксим                            | 802 |
| Цефтибутен                            | 803 |
| Цефтриаксон                           | 804 |
| Медаксон                              | 700 |
| Офрамекс                              | 728 |
| Цефуросим                             | 805 |
| Аксетин                               | 609 |
| <b>Глюкокортикоиды</b>                |     |
| Будесонид                             |     |
| Бенакорт                              | 636 |
| Бенарин                               | 636 |
| Пульмикорт                            | 739 |
| Преднизолон                           | 736 |
| Медопред                              | 702 |
| Мометазон                             | 716 |
| Назонекс                              | 719 |
| Флутиказон                            | 781 |
| <b>Муколитики/антиконгестанты</b>     |     |
| Ацетилцистеин/гуаминаогептан          |     |
| Ринофлуимуцил                         | 742 |
| <b>Муколитики и отхаркивающие ЛС</b>  |     |
| Ацетилцистеин                         | 629 |
| Флуимуцил гранулы                     | 777 |
| Флуимуцил раствор                     | 778 |
| Флуимуцил таблетки                    | 779 |
| Карбоцистеин                          | 677 |
| <b>НПВС:</b>                          |     |
| Флурбипрофен                          |     |
| Стрепфен                              | 760 |
| <b>Противогрибковые ЛС</b>            |     |
| Амфотерицин В                         | 618 |

**Риносинусит** — воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух.

## Классификация

Выделяют острый, рецидивирующий и хронический РС. Критериями **острого РС** являются длительность болезни менее 12 недель и полное исчезновение симптомов после выздоровления. Для **рецидивирующего РС** характерны от 1 до 4 эпизодов острого РС в год, периоды между обострениями (когда симптомы заболевания отсутствуют и лечение не проводится) длятся не менее 8 недель. Наличие симптомов в течение более чем 12 недель является основным критерием **хронического РС**. Другим критерием считают сохранение признаков воспалительных изменений на РГ и КТ в течение 4 недель, несмотря на проводимое адекватное лечение.

При РС воспалительный процесс может локализоваться в верхнечелюстной (**гайморит**), клиновидной (**сфеноидит**), лобной (**фронтит**) пазухах и в ячейках решетчатой кости (**этмоидит**).

В зависимости от этиологических факторов **острые и рецидивирующие РС** разделяют на **вирусные, бактериальные и грибковые**, а **хронические** на **бактериальные, грибковые и смешанные**.

Кроме того, с учетом особенностей патогенеза выделяют **внутрибольничный, одонтогенный, полипозный, развившийся на фоне иммунодефицитных состояний РС и острую (молниеносную) форму микоза ОНП**.

Хронические грибковые риносинуситы подразделяют на:

- аллергический (эозинофильный) грибковый синусит;
- грибковый шар;
- поверхностный синоназальный микоз;
- хроническую инвазивную форму микоза.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ****Факторы, предрасполагающие к развитию РС**

- Риниты
- Непереносимость НПВС
- Аномалии строения полости носа и ОНП
- Иммунодефицитные состояния
- Заболевания, сопровождающиеся замедлением МЦТ (синдром Картагенера, синдром Янга, муковисцидоз)
- Гранулематоз Вегенера
- Гиперплазия глоточной миндалины, аденоидит
- Желудочно-пищеводный рефлюкс
- Свищ между ротовой полостью и ВЧП

**Постоянные симптомы**

- Затруднение носового дыхания
- Головная боль
- Выделения из носа (иногда зловонные)

**Менее частые симптомы**

- Снижение обоняния
- Заложенность ушей
- Повышение температуры тела
- Общее недомогание и кашель

**ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Бактериологическое исследование
- Исследование МЦТ, сахаринный тест
- Риноскопия, фарингоскопия, эндоскопия полости носа (выявление полипов), диафаноскопия
- УЗИ
- Рентгенография, КТ и МРТ ОНП
- Диагностическая пункция и зондирование (оценка проходимости соустья пунктированной пазухи)

**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**

- Эмпирическая антибактериальная терапия
- Местное применение антисептиков, ферментов, ГКС
- Сосудосуживающие ЛС (в сочетании с H<sub>1</sub>-блокаторами)
- Муколитики
- ЛС растительного происхождения
- Пункции и зондирование ОНП
- Принудительное дренирование ОНП
- Носовые души
- Физиотерапия (ультравысокочастотные токи, микроволновая терапия, ультразвук)
- "Медикаментозная полипотомия" (системная терапия ГКС)
- Хирургическое лечение
- Гипербарическая оксигенация

## Эпидемиология

По расчетным данным, **острый РС** в России ежегодно переносят до 10 млн. человек. По данным Национального центра по статистике болезней США, **хронический РС** стал в этой стране самым распространенным хроническим заболеванием, он диагностирован у 14,7% жителей США. Наиболее часто встречаются гайморит и этмоидит.

**ПРС** диагностируется примерно у 1% населения.

**Аллергический (или эозинофильный) грибковый РС** встречается у молодых людей с сопутствующей бронхиальной астмой.

**Острая инвазивная форма микоза ОНП** обычно встречается у пациентов с декомпенсированным диабетическим кетоацидозом, перенесших трансплантацию органов, получающих гемодиализ по поводу почечной недостаточности, терапию препаратами железа.

**Хроническая инвазивная форма микоза** не типична для России, встречается в африканских странах и Юго-Восточной Азии.

Существует целый ряд патологических состояний, которые, нарушая воздухообмен и механизмы клиренса ОНП, являются **факторами, предрасполагающими к развитию РС**:

- риниты;
- непереносимость НПВС;
- аномалии строения полости носа и ОНП (искривление перегородки носа; булла средней носовой раковины; дополнительное соустье ВЧП и др.);
- иммунодефицитные состояния (X-сцепленная агаммаглобулинемия; общая вариабельная иммунологическая недостаточность; дефицит подклассов IgG;
- селективная недостаточность IgA; гипер-IgM синдром; ВИЧ);

- заболевания, сопровождающиеся замедлением МЦТ (синдром Картагенера; синдром Янга; муковисцидоз);
- гранулематоз Вегенера;
- гиперплазия глоточной миндалины, аденоидит;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- свищ между ротовой полостью и ВЧП.

## Этиология

**Основными возбудителями ОБРС** считаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Среди прочих возбудителей называют *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* и др. (рис. 21.1). Основными анаэробными возбудителями РС являются анаэробные стрептококки. Однако спектр возбудителей ОБРС может существенно варьировать в зависимости от географических, социально-экономических и прочих условий.

Перечень возбудителей **внутрибольничных, развившихся на фоне иммунодефицитных состояний, и одонтогенных РС** наряду с упомянутыми выше бактериями включает *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., а у иммунодефицитных больных также сапрофитные бактерии и грибковую микрофлору. В последние годы обсуждается роль хламидий и другой атипичной микрофлоры в этиологии РС.

**Грибковые синуситы** чаще вызываются грибами *Aspergillus* (в большинстве случаев *A. fumigatus*), реже — *Candida*, *Alternaria*, *Bipolaris* и др.

**Острая инвазивная форма микоза ОНП** наиболее часто обусловлена грибами семейства *Mucoraceae*: *Rhizopus*, *Mucor* и *Absida*.

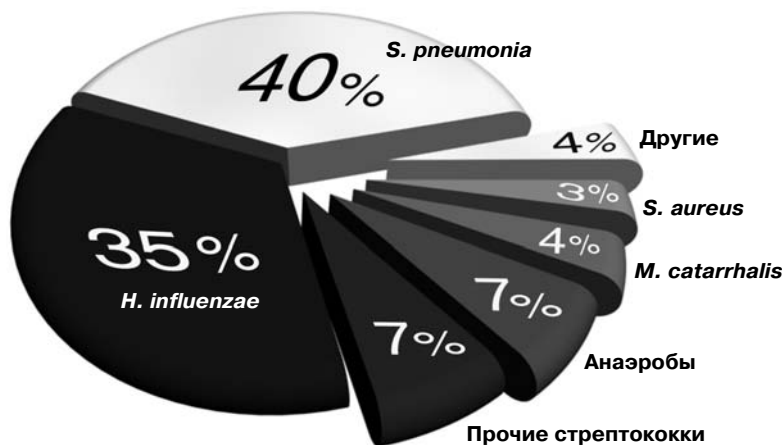


Рисунок 21.1 Основные возбудители ОБРС

## Патогенез

РС практически всегда развиваются при нарушении мукоцилиарного клиренса, когда создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции.

Пусковым моментом в развитии **ОБРС** обычно бывает ОРВИ. Выявлено, что почти у 90% больных ОРВИ в ОНП выявляются изменения в виде отека слизистой оболочки и застоя секрета. Однако лишь у 1—2% таких больных развивается ОБРС.

В развитии **хронического РС**, помимо нарушений МЦТ, важную роль играют аномалии строения внутриносовых структур и решетчатого лабиринта, блокирующие проходимость естественных отверстий ОНП и нарушающие механизмы очищения пазух. Наличие двух или более соустьев ВЧП также создает условия для заброса уже побывавшей в полости носа и инфицированной слизи обратно в пазуху. В условиях хронического воспаления в слизистой оболочке происходит очаговая или диффузная метаплазия многоядного цилиндрического эпителия в многослойный, лишенный ресни-

чек и утративший способность удалять со своей поверхности бактерии и вирусы путем активного МЦТ.

**Внутрибольничный РС** наиболее часто бывает обусловлен продленной назотрахеальной интубацией.

**Одонтогенный гайморит** развивается на фоне хронических очагов воспаления, кист или гранулем в корнях зубов верхней челюсти, в результате попадания в ВЧП кусочков пломбирочного материала, корней зубов либо образования свища между ротовой полостью и ВЧП после экстракции зуба.

Ключевую роль в **патогенезе ПРС** играют эозинофилы и ИЛ-5, вызывающий их пролиферацию, миграцию в ткани и дегрануляцию. Однако в настоящее время не известно, каким образом эозинофильное воспаление приводит к образованию и росту полипов. Существует предположение, что миграция эозинофилов в слизистую оболочку ОНП является специфической иммунной реакцией на грибки, попадающие в ОНП в процессе воздухообмена, которая развивается у предрасположенных лиц. В результате дегрануляции в просвете ОНП образуется очень густой муцин, содержащий

большое количество белков, которые оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку, вызывая в ней хронический воспалительный процесс и рост полипов.

Слизисто-гнойное отделяемое из пораженных ОНП может транспортироваться мерцательным эпителием прямо через устье слуховой трубы, что является пусковым моментом в развитии экссудативного или хронического воспалительного процесса в среднем ухе.

**Поверхностный синоназальный микоз** обусловлен ростом мицелия грибка на корках, образующихся в полостях оперированных ОНП, на поверхности новообразований и на скоплениях противомикробных ЛС или ГКС для местного применения, длительно находящихся в полости носа.

## Клинические признаки и симптомы

Основными симптомами РС являются затруднение носового дыхания, головная боль и выделения из носа, менее постоянными — снижение обоняния, заложенность ушей, повышение температуры тела, общее недомогание и кашель (более характерен для детей).

При воспалении в **ВЧП и лобных пазухах** боль локализуется в лице, области переносы и надбровья. Для **сфеноидита** характерны боли в центре головы и затылке.

Выделения бывают слизистыми, гнойными и могут отходить при сморкании либо стекать по задней стенке глотки. Последнее более характерно для поражения клиновидной пазухи и задних отделов решетчатого лабиринта.

**Хронический РС** сопровождается теми же симптомами, что и острый, но вне обострения они значительно менее выражены.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз РС устанавливают на основании:

- анамнестических данных;
- клинических проявлений;
- результатов лабораторных исследований;
- результатов инструментальных методов обследования.

Для **ОБРС** характерна связь с перенесенным 5—10 дней назад эпизодом ОРВИ.

У пациентов с **одонтогенным** и грибковым гайморитом в анамнезе нередко имеются предшествующие сложные пломбировки зубов верхней челюсти, а также длительная история неоднократных обращений к оториноларингологу и повторных диагностических пункций ВЧП, при которых не было получено никакого содержимого.

Для **ПРС** характерно постепенное прогрессирование основных симптомов: затруднение носового дыхания и снижение обоняния. Нередко больных беспокоит мучительное ощущение постоянного стекания очень вязкого секрета по задней стенке носоглотки. Во многих случаях ПРС сочетается с БА, непереносимостью НПВС, муковисцидозом.

## Лабораторные методы исследования

**Бактериологическое исследование.** Материал для исследования может быть получен из полости носа либо из пораженной пазухи при ее пункции. При РС целесообразен забор отделяемого из конкретной области, например, из среднего носового хода, под контролем эндоскопа. При заборе материала высока вероятность попадания "путевой" микрофлоры.

Отсутствие роста патогенной микрофлоры при посеве может объясняться как нарушением методики исследования, так и вирусной (или иной) этиологией заболевания.

Бактериологическое исследование пунктата ОНП часто дает ложноотрицательный результат, который объясняют феноменом аутостерилизации гноя в полостях.

**Исследование МЦТ** позволяет оценить состояние мукоцилиарного аппарата слизистой оболочки, то есть выявить одно из наиболее важных патогенетических нарушений при РС.

В клинической практике наиболее широко используется измерение **времени транспорта**.

Одной из разновидностей этого метода является измерение времени, за которое маркер (уголь, кармин, тушь, пенопласт и др.) перемещается из передних отделов полости носа в носоглотку. Большее распространение в силу своей простоты получил **сахариновый тест**.

Его принцип заключается в измерении времени, за которое частица пройдет условное расстояние — от передних отделов полости носа до вкусовых рецепторов в глотке.

Показатели сахаринового времени у здоровых людей могут колебаться от 1 до 20 минут, составляя в среднем 6 минут. Однако эти показатели весьма условны.

## **Инструментальные методы исследования**

При **передней риноскопии** на фоне диффузной застойной гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа выявляется типичный признак гнойного РС — наличие патологического отделяемого в области соустьев пораженных ОНП. При гайморите и фронтите отделяемое можно увидеть в среднем носовом ходе, а при

сфеноидите — в верхнем. Патологические изменения в среднем и верхнем носовых ходах (гной, полипы) лучше видны после анемизации слизистой оболочки, которая достигается аппликацией 0,1% раствора эпинефрина, распылением 0,1% раствора ксилометазолина или нафазолина.

Патологический секрет может быть выявлен и на задней стенке глотки при **задней риноскопии и фарингоскопии**.

**Эндоскопическое исследование** полости носа может быть выполнено жестким или гибким эндоскопом диаметром 4 мм с углом зрения 300. В случае если носовые ходы очень узкие, полость носа можно исследовать жесткими эндоскопами диаметром 2,7 мм или 1,9 мм. Этот метод требует минимума времени и безболезненно переносится пациентом. Исследование проводят после анемизации и однократного смазывания слизистой оболочки носа 5% раствором кокаина. Исследование включает в себя три основных момента: последовательный осмотр нижнего, среднего и верхнего носового хода. При этом обращают внимание на цвет слизистой, размеры и состояние носовых раковин, наличие и характер выделений, состояние естественных соустьев ОНП, точечной миндалины и устьев слуховых труб. При диаметре соустья ВЧП > 4 мм или при его локализации в нижнем носовом ходу (после операции) дистальный конец гибкого эндоскопа можно ввести в пазуху и исследовать ее на предмет состояния слизистой оболочки и наличия содержимого. Метод позволяет выявить дополнительное соустье ВЧП. При хоанальном полипе выявляется образование, ножка которого исходит из соустья ВЧП.

**Диафаноскопия** позволяет выявить снижение пневматизации ВЧП и лобных пазух.

Разница особенно хорошо заметна при одностороннем поражении.

**УЗИ** — быстрый неинвазивный метод, который используется в основном в скрининговых целях, для диагностики воспалительных заболеваний и кист ВЧП и лобной пазухи.

Используются как специальные аппараты для сканирования ОНП, так и стандартная аппаратура. Чувствительность УЗИ в диагностике синуситов ниже, чем у РГ и КТ, и составляет 72,8% для ВЧП, 23,1% для лобной пазухи и 11,3% для ячеек решетчатой кости.

**Рентгенография** ОНП обычно выполняется в носоподбородочной проекции. Для уточнения состояния лобной и клиновидной пазух дополнительно может быть проведено исследование в носолобной и боковой проекциях. В типичной ситуации признаком синусита считают выявление утолщенной слизистой оболочки ОНП, горизонтального уровня жидкости или тотального снижения пневматизации пазухи. Однако в некоторых случаях интерпретация РГ может представлять определенные сложности, например, при наложении окружающих костных структур или гипоплазии пазухи. РГ пазух решетчатой кости малоинформативна. Некачественная РГ часто приводит к диагностическим ошибкам.

**КТ**, которую выполняют в коронарной проекции, является наиболее информативным методом и постепенно становится "золотым стандартом" исследования ОНП. Только в сложных диагностических ситуациях, например, при подозрении на деструкцию стенок ОНП или после предшествующих операций, показано проведение КТ дополнительно в аксиальной проекции. КТ не только позволяет установить характер и распространенность патологических изменений в ОНП, но и выявляет причины и индивидуальные особенности анатомического

строения полости носа и пазух, приводящие к развитию и рецидивированию РС. КТ с высоким разрешением позволяет визуализировать структуры, которые не видны при обычной РГ. Корреляция КТ с операционными находками составляет 96,5%.

**МРТ**, хотя и дает лучшую визуализацию мягкотканых структур, не относится к основным методам диагностики РС. Данный метод практически не дает представления о проходимости воздушных пространств, соединяющих ОНП с полостью носа. МРТ показана только в отдельных ситуациях — например, при подозрении на грибковый характер поражения ОНП или возможную опухолевую природу заболевания, а также при орбитальных и внутричерепных осложнениях РС. МРТ является наиболее информативным методом при дифференциальной диагностике между мозговой грыжей (менингоэнцефалоцеле) и опухолью или воспалительным процессом в области крыши решетчатого лабиринта.

**Диагностическая пункция и зондирование** дают возможность оценить объем и характер содержимого пораженной пазухи и косвенным путем получить представление о проходимости ее естественного отверстия.

Для оценки проходимости соустья пунктированной пазухи пользуются простой схемой, учитывающей 3 степени нарушения проходимости соустья (**табл. 21.1**). Для этого шприцом, подключенным к игле или дренажной трубке, производят сначала аспирацию содержимого, а затем — промывание пазухи.

---

## Дифференциальный диагноз

---

**Для вирусных и бактериальных РС** более характерно одновременное поражение нескольких пазух (**полисинусит**).

**Таблица 21.1. Оценка проходимости естественного соустья ОНП**

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Нормальная проходимость соустья    | При аспирации в шприц поступает воздух или жидкое содержимое пазухи, при промывании жидкость свободно изливается в полость носа                                 |
| Нарушение проходимости I степени   | При аспирации создается отрицательное давление, при промывании жидкость свободно попадает в полость носа (клапанный механизм и отрицательное давление в пазухе) |
| Нарушение проходимости II степени  | Аспирация из пазухи невозможна, промывание удается лишь при усилении давления на поршень шприца   |
| Нарушение проходимости III степени | Ни аспирация, ни промывание пазухи невозможны: имеется полная блокада соустья   |

Изолированное поражение одной пазухи (**моносинузит**) типично для **грибкового и одонтогенного РС**.

**Признаками РС, вызванного типичными возбудителями** (*S. pneumoniae* и *H. influenzae*), являются снижение обоняния, наличие уровня жидкости на РГ и эффективность традиционной терапии.

**Отличительные особенности РС, вызванных другими микроорганизмами**, зловонные выделения из носа, тотальное снижение пневматизации ОНП на РГ, более медленная положительная динамика рентгенологической картины на фоне проводимого лечения.

**Аллергический (или эозинофильный) грибковый РС** характеризуется выявлением при эндоскопии множественных полипов, а также весьма характерного отделяемого желтого, зеленого или бурого цвета очень вязкой резиноподобной консистенции. Аналогичное отделяемое — аллергический муцин — обнаруживают во всех пораженных пазухах во время операции.

**Одонтогенный гайморит** обычно приобретает первично хроническое течение, сопровождается образованием полипов, грануляций или грибковых конкрементов в пазухе.

**Хроническая инвазивная форма микоза** сопровождается образованием грибковых гранул с инвазией их в костные структуры и мягкие ткани лица.

**ПРС** характеризуется образованием рецидивирующим ростом полипов, со-

стоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами.

## Общие принципы лечения

Основными целями лечения РС являются:

- сокращение длительности заболевания;
- предупреждение развития орбитальных и внутричерепных осложнений;
- эрадикация возбудителя.

С этих позиций **базисным методом лечения ОБРС (среднетяжелых и тяжелых форм) и обострения хронического РС является эмпирическая антибактериальная терапия.**

К основным показаниям для назначения противомикробных ЛС относятся:

- характерный для РС анамнез;
- выраженность клинических проявлений;
- наличие гнойного отделяемого в носовых ходах.

Антибактериальная терапия с учетом вида и чувствительности конкретного возбудителя, идентифицированного при бактериологическом исследовании, отнюдь не гарантирует успех в связи с высокой вероятностью попадания в исследуемый материал "путевой" микрофлоры при заборе материала. Кроме того,

результаты исследования чувствительности выявленного микроорганизма *in vitro* не всегда коррелируют с клинической эффективностью отдельных антибактериальных ЛС. Причинами этого могут быть значительное усиление антибактериальной активности в результате однонаправленного эффекта антибиотика и его метаболита и способность целенаправленно достигать бактерицидных концентраций именно в очаге инфекции. Эти качества характерны, в частности, для макролидных антибиотиков, клиническая эффективность которых существенно превышает результаты лабораторного исследования чувствительности.

При выборе противомикробного ЛС первостепенное значение имеет чувствительность к нему типичных возбудителей заболевания *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Однако в последние годы наблюдается увеличение количества штаммов этих микроорганизмов, резистентных к наиболее распространенным антибактериальным препаратам, что является основной проблемой в рациональной антибактериальной терапии РС.

### Антибактериальная терапия ОБРС

Амбулаторно преимущественно назначают пероральные противомикробные ЛС.

Амоксициллин внутрь по 0,5–1 г  
3 р/сут в течение 10–15 сут  
(взрослым); по 30–60 мг/кг/сут  
в 3 приема в течение 10–15 сут  
(детям) **или**

Амоксициллин/клавуланат внутрь  
по 0,375–0,625 г 3 р/сут в течение  
10–15 сут (взрослым);  
внутри по 1 г 2 р/сут в течение

10–15 сут (взрослым);  
по 20–45 мг/кг/сут (рассчи-  
тывают по амоксициллину) в  
3 приема в течение 10–15 сут  
(детям) **или**

Цефуроксим внутрь по 0,25–0,5 г  
2 р/сут в течение 10–15 сут  
(взрослым); по 30–40 мг/кг/сут  
в 2 приема в течение 10–15 сут  
(детям)

С учетом спектра типичных возбудителей и российских данных об их антибиотикорезистентности препаратом первого выбора при ОБРС является амоксициллин.

В отсутствие заметного клинического эффекта по прошествии трех дней следует заменить препарат на антибиотик, активный в отношении пенициллин-резистентных *S. pneumoniae* и продуцирующих β-лактамазы *H. influenzae*. В этом случае назначают цефалоспорины III–IV поколения или новые фторхинолоны:

Левифлоксацин внутрь 0,5 г  
1 р/сут 5–10 сут (взрослым)  
**или**

Моксифлоксацин внутрь 0,4 г  
1 р/сут 5–10 сут (взрослым)  
**или**

Спарфлоксацин внутрь по 0,4 г  
1 р/сут 5–10 сут (взрослым) **или**

Цефтибутен внутрь 0,4 г 1 р/сут  
в течение 10–15 сут (взрослым);  
по 9 мг/кг/сут в 1–2 приема  
10–15 сут (детям)

При непереносимости препаратов пенициллинового ряда (а из-за возможных перекрестных аллергических реакций также нельзя назначать и цефалоспорины) ЛС выбора являются макролиды, такие как азитромицин, кларитромицин, рокситромицин:

*Кларитромицин внутрь по 0,25—0,5 г 2 р/сут или 0,5 г 1 р/сут 10—15 сут (взрослым); по 15 мг/кг/сут в 2 приема (детям) или*

*Рокситромицин внутрь по 0,15 г 2 р/сут или 0,3 г 1 р/сут 10—15 сут (взрослым); по 5—8 мг/кг/сут в 2 приема (детям)*

В случае госпитализации пациента предпочтительным является парентеральный путь введения **противомикробных ЛС**:

*Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 р/сут 7—10 сут (взрослым); 20—45 мг/кг/сут в 3 введения 7—10 сут (детям) или*

*Ампициллин/сульбактам в/м 1,5—3 г/сут в 3—4 введения 7—10 сут (взрослым); по 150 мг/кг/сут в 3—4 введения 7—10 сут (детям) или*

*Цефотаксим в/м по 1—2 г 3 р/сут 7—10 сут (взрослым); по 50—100 мг/кг/сут в 3 введения (детям) или*

*Цефтриаксон в/м по 1—2 г 1 р/сут 7—10 сут (взрослым); по 20—75 мг/кг 1 р/сут (детям)*

## Антибактериальная терапия обострений хронического РС

При лечении обострений хронического РС ЛС выбора считается **амоксициллин/клавуланат** в пероральной форме.

К **альтернативными ЛС** (назначают в случае неэффективности противомикробных ЛС выбора) в настоящее время относят фторхинолоны III—IV поколений.

Спектр антимикробного действия препаратов данной группы максимально адаптирован к возбудителям инфекций верхних дыхательных путей. У пациен-

тов моложе 16 лет к альтернативным ЛС относят макролиды.

Дозы и длительность применения указанных ЛС подробно описаны выше (см. "Антибактериальная терапия ОБРС").

Учитывая значительную роль обструкции естественных отверстий ОНП в патогенезе РС, большое значение в его терапии имеют **сосудосуживающие ЛС**, которые назначают либо местно, либо перорально:

*Ксилометазолин, 0,1% спрей, по 1—2 дозе в каждую ноздрю 2 р/сут не более 5—7 суток (взрослым); 0,05% спрей, по 1—2 дозе в каждую ноздрю 2 р/сут не более 5—7 суток (детям) или*

*Нафазолин, 0,1% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут не более 5—7 суток (взрослым); 0,05% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут (детям) или*

*Оксиметазолин, 0,05% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут не более 5—7 суток (взрослым); 0,025% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут (детям)*

Пероральные ЛС практически всегда применяют в сочетании с **Н<sub>1</sub>-блокаторами**: псевдоэфедрин + лоратадин, псевдоэфедрин + цетиризин и др. Эти ЛС в кратчайшие сроки устраняют отек слизистой оболочки носа, восстанавливают носовое дыхание и проходимость естественных отверстий ОНП.

Из **муколитических ЛС** для улучшения эвакуации секрета из ОНП применяют ацетилцистеин и карбоцистеин:

*Ацетилцистеин внутрь 400—600 мг/сут в 1—2 приема (взрослым); по 10 мг/кг/сут (детям до года); по 100 мг 2 р/сут (детям 1—2 лет); по 100 мг*

3 р/сут (детям 2–6 лет); по 200 мг 2–3 р/сут (детям 6–14 лет) *или*

Карбоцистеин внутрь по 750 мг 3 р/сут (взрослым); 2,5% сироп, по 15 мл 3 р/сут (взрослым); 2,5% сироп, 2,5–5 мл 4 р/сут (детям 2–5 лет); 2,5% сироп, по 10 мл 4 р/сут (детям 5–12 лет)

❖ В лечении ринитов и синуситов эффективен комбинированный аэрозоль двойного действия **Ринофлуимуцил®**, в состав которого входят ацетилцистеин и туаминогептана сульфат. Ацетилцистеин, действуя топически, оказывает быстрое разжижающее действие на слизистые выделения путем разрыва дисульфидных связей гликопротеидов слизи. Кроме того, ацетилцистеин оказывает противовоспалительное действие за счет торможения хемотаксиса лейкоцитов, а также обладает антиоксидантными свойствами. Туаминогептана сульфат при местном применении оказывает сосудосуживающее действие, устраняет отек и гиперемия слизистой оболочки, не вызывая нежелательных системных эффектов. Муколитическое и репаративное действие ацетилцистеина дополняется сосудосуживающим эффектом туаминогептана сульфата, способствующим устранению отека, очищению и восстановлению проходимости ОНП. Благодаря перечисленным эффектам достигается быстрое заживление слизистой оболочки носовых ходов и уменьшение симптомов воспаления.

В лечении острого и хронического РС используют также ЛС растительного про-

исхождения, которые обладают противовоспалительным и муколитическим действием. Классическим и наиболее известным представителем данной группы является комбинированное ЛС, в состав которого входят компоненты хорошо известных лекарственных растений: корень горечавки, трава вербены и щавеля, цветы первоцвета и бузины. Это ЛС способно уменьшать выраженность отека слизистой оболочки полости носа и облегчать эвакуацию секрета из ОНП. Кроме того, оно повышает активность реснитчатого эпителия и ускоряет эвакуацию секрета из ОНП, оказывает иммуностимулирующее и противовирусное действие (предотвращает репликацию вирусов гриппа А, парагриппа, а также респираторно-синцитиального вируса). Доказано, что добавление этого комбинированного ЛС к антимикробной терапии увеличивает эффективность последней примерно на 35%.

Важными методами лечения ОБРС и хронического РС являются **пункции и зондирование ОНП**. Они позволяют промыть пораженную пазуху антисептическим раствором, удалить из нее патологический секрет, ввести ЛС (антисептики, протеолитические ферменты, ГКС). В некоторых случаях пункция и промывание ОНП позволяют ликвидировать блокаду ее естественного соустья. Считают, что регулярное удаление экссудата при гнойном РС защищает от протеолиза факторы местного иммунитета и в 2–3 раза повышает содержание Ig и комплемента в пораженной пазухе, стимулируя механизмы местной антибактериальной защиты. Наиболее распространена и легче выполнима пункция ВЧП; она чаще всего используется в лечении РС.

**Метод принудительного дренирования ОНП** имеет определенные преимущества перед лечением повторными пункциями. Наличие катетера создает дополнительный путь для эвакуации се-

крета из пораженной пазухи, увеличивает воздухообмен, ликвидирует отрицательное давление при заблокированном или работающем как клапан естественном соустье.

Среди других методов, которые используются в лечении РС, необходимо отметить носовые души, промывание полости носа теплым изотоническим раствором и физиотерапию (ультравысоко-частотные токи, микроволновая терапия, ультразвук).

**Показания к хирургическому лечению при бактериальном РС** возникают при неэффективности проводимой антибактериальной терапии и развитии орбитальных или внутричерепных осложнений. При хирургических вмешательствах на ОНП предпочтение отдается щадящим функциональным методам с использованием ригидных эндоскопов и мягкотканых шейверов.

## Особенности лечения различных форм РС

Учитывая широкий спектр возбудителей, лечение **внутрибольничных, развившихся на фоне иммунодефицитных состояний РС, а также одонтогенных гайморитов** представляет большие сложности. При эмпирической антибактериальной терапии ЛС выбора являются фторхинолоны III—IV поколений, которые в тяжелых случаях назначают внутривенно, цефалоспорины или карбапенемы:

*Левифлоксацин* внутрь 0,5 г 1 р/сут 5—10 сут или в/в по 500 мг 1—2 р/сут 7—10 сут (взрослым) **или**  
*Меропенем* в/в по 0,5—1 г 3 р/сут 7—10 сут (взрослым); 10—20 мг/кг 3 р/сут 7—10 сут (детям) **или**

*Моксифлоксацин* внутрь 0,4 г 1 р/сут 5—10 сут (взрослым) **или**  
*Спарфлоксацин* внутрь 0,4 г 1 р/сут (взрослым) **или**  
*Цефтриаксон* в/м 1—2 г 1 р/сут 7—10 сут (взрослым); по 20—75 мг/кг 1 р/сут (детям)

У всех пациентов с этими формами РС необходимо бактериологическое исследование микрофлоры среднего носового хода и ОНП. Однако к результатам данного исследования надо относиться критически и соотносить их с клинической эффективностью выбранного ЛС.

**Комплексное лечение РС, развившегося на фоне дефицита гуморального звена иммунитета**, должно включать регулярную заместительную терапию Ig.

**Терапия насыщения:**

*Иммуноглобулин человеческий нормальный* в/в капельно (со скоростью 20 капель в мин) 0,3—0,5 г/кг 1 раз/нед

**Терапия насыщения** проводится до достижения претрансфузионного уровня Ig в сыворотке крови пациента  $\geq 500$  мг/дл (в обычных условиях этот уровень предотвращает развитие тяжелых бактериальных инфекций), а затем рекомендуется **поддерживающая терапия**:

*Иммуноглобулин человеческий нормальный* в/в капельно (со скоростью 20 капель в мин) 0,3—0,5 г/кг 1 раз в 3—4 нед

У больных с **внутрибольничным РС**, помимо массивной системной антибактериальной терапии, оправдано местное применение противомикробных ЛС, в частности назального спрея фрамицетина, или комбинированных ЛС (неомицин + полимиксин + дексаметазон + фенилэфрин):

**Фрамицетин, спрей, по одной дозе в каждый носовой ход 4–6 р/сут до 10 сут**

**Консервативная терапия одонтогенного гайморита**, даже проводимая с учетом чувствительности конкретных микроорганизмов, не приводит к излечению. Лечение, как правило, должно быть хирургическим. Операция заключается во вскрытии пораженной ВЧП наружным или эндоназальным доступом и пластическом закрытии свища между полостью рта и пазухой в тех случаях, когда он имеется.

## Фармакотерапия полипозного РС

При ПРС существующие ЛС позволяют лишь приостановить рост полипов, удлинить промежутки между рецидивами, но не излечить заболевание. Тем не менее лечение ПРС (за исключением солитарных и обтурирующих полипов) следует начинать с фармакотерапии, хирургическое вмешательство должно выполняться при неэффективности консервативного лечения.

Для лечения ПРС и профилактики роста полипов после хирургического вмешательства могут использоваться как системная терапия ГКС, так и терапия ГКС для местного применения.

**Доказана эффективность местного применения ГКС.** Будесонид, флутиказон и мометазон характеризуются высокой местной активностью и минимальной биодоступностью, что особенно важно при терапии ПРС у пациентов, которым показаны длительные многомесячные курсы лечения.

**Беклометазон, спрей, по 100 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут 1–2 мес или Будесонид, спрей, по 100 мкг в каждую ноздрю 2 р/сут 1–2 мес или**

**Мометазон, спрей, по 50 мкг в каждую ноздрю 2 р/сут 1–2 мес или**

**Флутиказон, спрей, по 50 мкг в каждую ноздрю 2 р/сут 1–2 мес**

Эффективность короткого курса системной терапии, называемого "**медикаментозной полипотомией**", во многих случаях не уступает эффективности хирургического лечения:

**Преднизолон внутрь 10 сут по 0,5–1 мг/кг/сут**

Для профилактики побочных эффектов две трети суточной дозы должны приниматься рано утром, оставшаяся доза — во время обеда. С 11-го дня дозу преднизолона постепенно снижают до полной отмены ЛС. Весь курс лечения занимает 14–16 сут. Такой курс назначают (не чаще двух раз в год) при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству, а также в тех случаях, когда полипы рецидивируют в очень короткие сроки после операции.

**Оптимальной тактикой в лечении ПРС**, особенно ассоциированного с БА, переносимостью НПВС, назальной и бронхиальной гиперреактивностью, является сочетание **системной терапии ГКС и хирургического лечения**. В этих ситуациях вмешательство выполняют на фоне короткого курса системной терапии ГКС в течение трех дней до и трех дней после операции:

**Преднизолон внутрь (по 20–30 мг в 8 часов утра и 10 мг в обед) 6 сут**

Системная фармакотерапия ГКС перед операцией способствует уменьшению размеров полипов, снижает отек и кровоточивость тканей и позволяет хирургу сохранить анатомические структуры и интактную слизистую оболочку.

Эффективность других методов фармакотерапии ПРС (противогрибковые ЛС, десенсибилизация аспирином) интенсивно исследуется в последние годы, и, возможно, некоторые из них в ближайшем будущем займут свое место в арсенале средств лечения.

В хирургическом лечении превалирует тенденция к минимальной инвазивности. Менее травматичные функциональные эндоскопические вмешательства дают лучшие результаты, сопровождаются меньшим числом осложнений, реже способствуют прогрессированию заболевания и развитию БА, чем классические операции с радикальным удалением слизистой оболочки и носовых раковин, особенно выполняемые без соответствующей медикаментозной подготовки или на фоне неполной ремиссии заболевания.

## Терапия грибковых форм РС

**Лечение острой инвазивной формы микоза ОНП** должно включать радикальное (по возможности) хирургическое удаление всех пораженных и некротизированных тканей, в/в введение высоких доз амфотерицина В, коррекцию уровня сахара в крови (при наличии сахарного диабета) и гипербарическую оксигенацию:

*Амфотерицин В в/в по 1 мг/кг через день или 2 р/нед*

**При грибковом шаре** назначение противогрибковых ЛС не требуется. Лечение — хирургическое (эндоскопическое). Полное удаление грибковых масс из ОНП гарантирует выздоровление.

**Лечение аллергического грибкового риносинусита** — хирургическое (при наличии крупных полипов). Эффективность назначения противогрибковых ЛС не доказана.

**Лечение поверхностного синоназального микоза** заключается в удалении субстрата для роста мицелия грибов.

## Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности фармакотерапии РС:

- уменьшение выраженности основных симптомов (головной боли, выделений, заложенности носа);
- улучшение общего состояния пациента;
- положительная динамика изменений на РГ.

При остром РС выздоровление наступает в сроки от нескольких дней до 2—3 нед. При неадекватном лечении острого, а чаще хронического РС возможно развитие внутричерепных и орбитальных осложнений.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ГКС и сосудосуживающих ЛС для местного применения описаны в главе “Ринит”.

■ *См. гл. 22. “Ринит”.*

Инъекции ГКС-депо в носовые раковины связаны с риском эмболии сосудов сетчатки и развития слепоты.

## Ошибки и необоснованные назначения

Из-за высокой вероятности вирусной этиологии, выраженной тенденции к самовы-

здоровлению, антибактериальная терапия при легкой форме острого РС не показана.

Назначение антигистаминных ЛС (H<sub>1</sub>-блокаторов) при РС не показано, за исключением случаев, когда РС развивается на фоне аллергического ринита и при вирусном РС.

H<sub>1</sub>-блокаторы второго поколения нельзя применять в сочетании с макролидами и противогрибковыми ЛС из-за возможности развития кардиотоксического эффекта.

В настоящее время достоверных данных, касающихся эффективности и безопасности введения ГКС-депо при ПРС, нет.

Применение фторхинолонов противопоказано детям моложе 16 лет.

---

## Прогноз

---

При остром РС прогноз благоприятный. При хроническом РС, протекающем без осложнений, прогноз, как правило, благоприятный и зависит от морфологических изменений и длительности процесса. При одонтогенном гайморите, грибковых РС, ПРС в большинстве случаев необходимо хирургическое лечение.

---

## Литература

---

1. Лопатин А.С., Сидоренко И.В., Черкасова И.В., Леснова О.А. Характер поражения ЛОР-органов у больных с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. *Вестн. оторинолар.* № 4, 2002; 15–17.
2. Лопатин А.С. Острые воспалительные заболевания околоносовых пазух. *Справочник поликлинического врача.* № 1, 2002; 29–32.
3. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. *Consilium Medicum.* № 8, 2002; 3: 352–357.
4. Тарасов А.А. Особенности клинической картины и обоснование выбора антибиотиков при остром бактериальном синусите различной этиологии. *Автореф. дисс. к.м.н.* Смоленск, 2003.
5. Adams P.F., Benson V. Current Estimates from the National Health Interview Survey, 1991; *Vital Health. Stat.* 1992; 10 (184): 95.
6. *Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis Sinus and Allergy Partnership Otolaryngol. Head Neck Surg.* № 1, 2000; 123 (Pt 2): 1–32.
7. Van Buchem F.L., Knottnerus J.A., Schrijnemaekers V. J., Peeters M.F. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet.* 1997; 349: 683–687.
8. *International Rhinosinusitis Advisory Board. Infectious Rhinosinusitis in Adults: Classification, Etiology and Management.* *ENT Journal.* № 12, 1997; 76: 2–22.
9. Kuhnemund M., Lopatin A.S., Amedy R.J., Mann W.J. Endonasal Sinus Surgery: Extended vs. Limited Approach. *Am. J. Rhinol.* 2002; 16: 187–192.
10. Rice D.H. Microbiology. In: Donald P.J., Gluckman J.L., Rice D.H., Editors. *The Sinuses.* New York: Raven Press, 1995.

## Глава 22. Ринит

### Указатель описаний ЛС

#### Адреномиметики

|                |     |
|----------------|-----|
| Ксилометазолин |     |
| Оксиметазолин  | 724 |
| Псевдоэфедрин  |     |
| Тетризолин     |     |
| Эпинефрин      |     |
| Эфедрин        | 819 |

#### Антигистаминные ЛС

|               |     |
|---------------|-----|
| Азеластин     |     |
| Акривастин    |     |
| Дезлоратадин  | 656 |
| Эриус         | 816 |
| Диметинден    |     |
| Дифенгидрамин |     |
| Клемастин     |     |
| Левокабастин  |     |
| Лоратадин     |     |
| Терфенадин    |     |
| Фексофенадин  | 770 |
| Хифенадин     |     |
| Хлоропирамин  |     |
| Цетиризин     |     |
| Ципрогептадин |     |
| Эбастин       | 811 |

#### Глюкокортикоиды

|               |     |
|---------------|-----|
| Беклометазон  | 632 |
| Беклоджет 250 | 631 |
| Будесонид     |     |
| Бенакорт      | 636 |
| Бенарин       | 636 |
| Пульмикорт    | 739 |
| Преднизолон   | 736 |
| Медопред      | 702 |
| Флутиказон    | 781 |
| Мометазон     | 716 |
| Назонекс      | 719 |

#### Муколитики/ антиконгестанты

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| Ацетилцистеин/<br>туаминогептан |     |
| Ринофлуимуцил                   | 742 |

#### М-холинолитики

|                   |     |
|-------------------|-----|
| Ипратропия бромид | 672 |
| Атровент Н        | 623 |

#### Стабилизаторы мембран тучных клеток

|                        |     |
|------------------------|-----|
| Кетотифен              | 678 |
| Кромоглициевая кислота | 689 |

**Ринит** — воспаление слизистой оболочки полости носа. Это одно из наиболее распространенных заболеваний человека, приводит к существенному снижению качества жизни, нарушению сна и в тяжелых случаях создает проблемы в обучении и профессиональной карьере пациента. Ринит является предвестником и фактором риска развития других заболеваний: БА, острого и хронического риносинусита, среднего отита. Ринит может представлять собой как самостоятельное заболевание, обусловленное воздействием различных факторов (включая патогенные микроорганизмы, аллергены, факторы, загрязняющие окружающую среду, термические, механические и иные воздействия), так и быть проявлением других соматических расстройств (вегето-сосудистой дистонии, заболеваний эндокринной системы, нарушения обмена веществ). Выделяют **аллергический, инфекционный, неаллергический эозинофильный, вазомоторный, гипертрофический и атрофический ринит**. В зависимости от длительности заболевания ринит подразделяют на **острый и хронический**.

## Аллергический ринит

### Эпидемиология

Распространенность АР за прошедшее столетие выросла в десятки раз. В развитых странах АР страдает от 10 до 30% людей.

### Классификация

Ринит бывает **интермиттирующий (сезонный), персистирующий (круглогодичный) и профессиональный** (возможна и не аллергическая природа) АР. В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют следующие формы заболевания:

- **легкая:** имеются лишь незначительные клинические проявления, не нарушающие дневную

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

ринит

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Затруднение носового дыхания
  - Ринорея
  - Жжение (зуд) в полости носа
  - Приступообразное чиханье
- Реже:**
- Снижение обоняния
  - Слезотечение
  - Проявления конъюнктивита
  - Заложенность ушей
- Кашель
  - Гнусавый оттенок голоса
  - Головная боль
  - Общее недомогание и нарушение сна

## ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Цитологическое исследование носового секрета (эозинофилы составляют более 10% клеточной популяции)
  - Акустическая ринометрия
  - Анамнез (связь с определенными аллергенами)
  - Передняя риноскопия (проба с эпинефрином, симптом Воячека)
  - Общий анализ крови (эозинофилия)
  - Иммунологический анализ крови (определение концентрации общего и аллерген-специфического IgE)
  - Микроскопия мазка отделяемого из полости носа
  - Аллергические диагностические пробы (прик-тест, скарификационные, внутрикожные пробы, внутриносовой провокационный тест)
  - Исследование мазка из полости носа на микрофлору и чувствительность к антибиотикам
  - Риноскопия
  - Микробиологическое исследование носового секрета
  - Определение уровня железа в сыворотке крови
  - Рентгенография или КТ околоносовых пазух (исключение синусита)
- Определение пускового фактора: медикаментозный** (длительная терапия сосудосуживающими ЛС для местного применения), **гормональный** (беременность, пубертатный возраст), **рефлекторный** (пищевой, холодовой), **идиопатический**

Неаллергический эозинофильный ринит

Аллергический ринит

Инфекционный ринит

Атрофический ринит

Вазомоторный ринит

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ГКС для местного применения
  - Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов
  - Десенсибилизация АСК
  - Элиминация аллергенов
  - СДС
  - Н<sub>1</sub>-блокаторы системные и для местного применения (легкая и среднетяжелая формы, возможно в комбинации с системными сосудосуживающими ЛС)
  - ГКС для местного применения (среднетяжелая и тяжелая формы) и системные (курсами)
  - Стабилизаторы мембран тучных клеток
  - Сосудосуживающие ЛС (короткими курсами)
  - М-холинблокаторы
  - Хирургическое вмешательство (при аномалиях анатомического строения полости носа, необратимой гипертрофии нижних носовых раковин)
- Острый ринит:**
- Симптоматическое (ножные ванны, эвакуация секрета, сосудосуживающие препараты коротким курсом)
  - Местное применение антибактериальных ЛС сроком на 5—7 сут
  - Муколитики
  - Увлажнение полости носа
- Рецидивирующий и хронический ринит:**
- То же +
  - Пероральные или интраназальные вакцины
- Ирригация полости носа (удаление корок, увлажнение)
  - Антибактериальная терапия
  - Растворы, масла и мази, содержащие витамины (А, В<sub>2</sub>) для местного применения
  - Муколитики
  - Хирургическое лечение
  - Устранение пусковых факторов
  - ГКС для местного применения
  - Системные ГКС коротким курсом
  - Щадящее хирургическое вмешательство
  - Физиотерапия
  - Иглофлексотерапия

активность и/или сон, пациент осознает наличие проявлений заболевания, но может обойтись и без лечения;

- **среднетяжелая:** симптомы ринита нарушают сон, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, качество жизни существенно ухудшается;
- **тяжелая:** симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или досугом в течение дня и спать ночью, если не получает лечения.

## Этиология и патогенез

Основными факторами, вызывающими появление симптомов АР, являются содержащиеся в воздухе аллергены, которые принято делить на три группы:

- **аэроаллергены внешней среды** (пыльца растений);
- **аэроаллергены жилищ** (клещей домашней пыли, животных, насекомых, плесени, некоторых домашних растений);
- **профессиональные аллергены.**

Помимо этого, выделяют следующие **пусковые факторы**, которые приводят к развитию **неспецифической назальной гиперреактивности** (повышенная чувствительность к разнообразным неспецифическим воздействиям) и могут спровоцировать развитие заболевания или способствовать его обострению:

- холодовое воздействие;
- острая пища;
- эмоциональные нагрузки;
- стрессовые ситуации.

Патогенез АР является классическим примером **IgE-опосредованной аллергической реакции первого типа**, которая состоит из двух фаз.

В **ранней фазе** аллергического ответа тучные клетки, несущие специфические

IgE, мигрируют в слизистую оболочку носа и распознают попавшие туда аллергены. Связывание тучной клетки с аллергеном немедленно вызывает ее активацию и дегрануляцию. При этом в межклеточное вещество выделяются медиаторы воспаления, главным из которых является гистамин. Воздействуя на стенки сосудов, медиаторы повышают их проницаемость, что вызывает отек тканей и ринорею. Они также стимулируют секрецию желез и расширяют артериовенозные анастомозы (дрессельные вены), что увеличивает кровенаполнение кавернозной ткани, размеры носовых раковин и вызывает затруднение носового дыхания. Гистамин раздражает окончания афферентных нервов слизистой оболочки, что вызывает ощущение жжения и рефлекторные приступы чиханья. В ранней фазе симптомы ринита появляются уже спустя несколько минут после контакта с аллергеном.

Через несколько часов после разрешения ранней фазы, даже без повторного контакта с аллергеном, возникает отсроченная или **поздняя фаза** аллергического ответа, которая характеризуется вторичным повышением содержания гистамина и других медиаторов воспаления, а также увеличением количества эозинофилов и базофилов в слизистой оболочке полости носа. Т-лимфоциты 2-го типа, активирующиеся при взаимодействии с антиген-презентирующими клетками, участвуют только в заключительной фазе патогенеза АР (для их накопления требуется довольно длительный интервал времени). Их цитокины (преимущественно ИЛ-5) участвуют в поддержании тканевой эозинофилии.

Естественное течение АР существенно отличается от описанной выше последовательности событий, происходящих после однократной провокации. Повторные воздействия тех же концентраций аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы. Этот феномен, названный

**праймирующим эффектом**, заключается в том, что воздействие аллергена подготавливает слизистую оболочку к последующим контактам, делая ее более чувствительной. В результате при каждой последующей провокации количество пылевых частиц, требующееся для появления симптомов ринита, снижается в десятки раз. Этим объясняется и тот факт, что лица, сенсibilизированные к пыльце деревьев и луговых трав, после окончания сезона цветения отвечают выраженными симптомами ринита даже на минимальные концентрации пыльцы трав в воздухе.

При **персистирующем (круглогодичном) рините**, когда имеет место длительное воздействие низких концентраций аллергена, развивается хроническое воспаление в слизистой оболочке носа. Доказано, что у больных любой формой АР, даже в отсутствие повторных воздействий аллергена в течение длительного времени, в силу ряда причин сохраняются воспалительные изменения — "**минимальное персистирующее воспаление**".

В патогенезе АР присутствует и нейрогенный компонент воспаления, проявляющийся при высвобождении нейропептидов из окончаний холинэргических и пептидэргических нейронов.

В основе **неспецифической гиперреактивности** слизистой оболочки носа у больных АР могут лежать конституциональные особенности, изменение чувствительности рецепторов к медиаторам и раздражающим стимулам, снижение порога рефлекторных реакций, а также сосудистые и микроциркуляторные изменения.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

К основным симптомам АР относятся:

- затруднение носового дыхания;
- выделения из носа (ринорея);

- жжение (зуд) в полости носа;
- приступообразное чиханье.

Реже больных беспокоят снижение обоняния, головная боль, проявления конъюнктивита, общее недомогание и нарушение сна.

Особенности клинической картины основных форм АР представлены в **таблице 22.1**.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

При **сборе анамнеза** удастся установить связь появления симптомов с определенными аллергенами.

Для **пыльцевой аллергии** характерно:

- сочетание АР и конъюнктивита;
- сезонность обострений (появление признаков болезни весной, летом и ранней осенью — в период цветения растений);
- метеозависимость (ухудшение самочувствия больных в сухую ветреную погоду, когда создаются наилучшие условия для распространения пыльцы);
- перекрестная **пищевая сенсibilизация** (примерно в 40%) и непереносимость некоторых фитопрепаратов.

При **бытовой аллергии** типичны:

- эффект элиминации (уменьшение или исчезновение симптомов АР вне дома (на даче, в командировке, в отпуске);
- обострения в сырое время года (осенью, зимой, ранней весной);
- усиление симптомов в первую половину ночи;
- появление симптомов при уборке квартиры, выбивании ковров, просмотре старых книг и бумаг.

Для **аллергии на шерсть животных** характерно:

**Таблица 22.1. Характеристики основных форм АР**

| Клинические проявления                                    | Интермиттирующий (сезонный)   | Персистирующий (круглогодичный)   |
|---|---|---|
| Выделения из носа   | Водянистые, обильные  | Слизистые   |
| Чиханье   | Приступами  | Постоянное  |
| Заложенность носа   | Преходящая  | Доминирующий признак, особенно выражена ночью   |
| Снижение обоняния   | Редко   | Довольно часто  |
| Конъюнктивит  | Обычно  | Редко   |
| Сопутствующий хронический риносинусит                     | Не характерен   | Нередко   |
| Вероятность развития БА                                   | 10—40%  | 30—60%  |
| Связь появления и исчезновения симптомов со временем года | Отчетливая: весной — пыльца деревьев; начало лета — пыльца злаковых трав; позднее лето — пыльца сорных трав | Нечеткая: обострения при сезонных пиках размножения клещей в сырые осенние месяцы; середина влажного лета — грибы <i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i> |
| Влияние жилищных условий, контакта с домашним животным    | Отсутствует   | Имеется   |
| Влияние погодных условий                                  | Улучшение самочувствия в дождливую безветренную погоду  | Холодный воздух, резкие перепады температуры ухудшают самочувствие  |

- возникновение симптомов при контакте с животными и ношении одежды из шерсти и меха;
- непереносимость ЛС, содержащих белки животных (гетерологичные сыворотки, иммуноглобулины и т.д.).

При **грибковой аллергии** отмечают:

- непереносимость продуктов, содержащих дрожжи (пиво, квас, сухие вина, кисломолочные продукты);
- ухудшение состояния во влажную погоду, при посещении сырых, плохо проветриваемых помещений;
- сезонное или круглогодичное течение болезни с ухудшением весной, летом и в начале осени;
- наличие очагов грибковой инфекции.

**Внешние проявления АР** скудны. Обращают на себя внимание приоткрытый рот, темные круги под глазами (из-за стаза в периорбитальных венах в результате постоянно нарушенного носового дыхания), отечность и гиперемия кожи

крыльев носа и над верхней губой (при обильных выделениях из носа). У лиц, вынужденных из-за зуда постоянно потирать кончик носа, на коже спинки носа образуется поперечная складка. У детей этот привычный жест называют "аллергическим салютом". Довольно типичными, особенно при сезонной аллергии, являются и проявления конъюнктивита.

При **передней риноскопии и эндоскопическом исследовании** выявляются отек носовых раковин, серый или цианотичный цвет и характерная пятнистость слизистой оболочки (симптом Воячека), а в момент обострения — значительное количество белого, иногда пенистого секрета в носовых ходах. При многолетнем анамнезе персистирующего АР наблюдаются полипозные изменения слизистой оболочки, обычно в области среднего носового хода, гипертрофия и полипозное перерождение задних концов нижних носовых раковин. **Проба с эпинефрином** демонстрирует обратимость выявленных изменений. Следует обращать

внимание на аномалии анатомического строения полости носа, особенно острые шипы и гребни перегородки носа. "Вонзаясь" в слизистую оболочку противоположной носовой раковины, они усиливают и поддерживают имеющийся уже отек и выраженность клинических проявлений, снижают эффективность медикаментозного лечения и, кроме того, могут быть источником патологического рино-бронхиального рефлекса, приводящего к развитию бронхоспазма.

#### Лабораторная диагностика.

- **Общий анализ крови** (типична эозинофилия).
- Более специфичным методом является микроскопия мазка отделяемого из полости носа, окрашенного по методу Романовского. При АР содержание эозинофилов повышено и составляет более 10% от общего количества клеток.

**Аллергические диагностические пробы.** Для выявления причинных аллергенов используют кожные пробы. Обычно используют пробы уколом (**прик-тест**). Для этого набор аллергенов наносят на кожу предплечья, затем тонкой иглой прокалывают кожу в месте их нанесения и через определенное время измеряют размеры кожного волдыря. Одновременно с аллергенами наносят тест-контрольную жидкость (отрицательный контроль) и 0,01% раствор гистамина (положительный контроль). Немедленная аллергическая реакция, развивающаяся после контакта с аллергеном, проявляется **триадой Левиса**: волдырем, гиперемией и кожным зудом, которые максимально выражены через 10—20 мин после нанесения аллергена. Результаты прик-теста оценивают в необходимые сроки, измеряя размеры кожных папул и сравнивая их с положительным тест-контролем.

**Скарификационные пробы** более чувствительны, но менее специфичны и чаще дают ложноположительные реакции.

**Внутрикожные пробы** ставят только при спорных результатах прик-тестов, а также при необходимости аллергометрического титрования.

Для уточнения клинической значимости аллергена (помимо сопоставления с клиникой заболевания) используют **внутриносовый провокационный тест**. Его проводят только с теми аллергенами, на которые были получены положительные кожные реакции. Для постановки теста в одну половину носа вводят 2—3 капли дистиллированной воды и затем возрастающие разведения тестируемого аллергена: 1:100, 1:10 и цельный раствор. Тест считается положительным, если через 20 минут после введения аллергена появляется ринорея, чихание, жжение и заложенность носа. Положительный внутриносовой тест подтверждает, что данный аллерген действительно вызывает симптомы ринита. Для более точной оценки результатов теста в динамике проводят эндоскопическое исследование полости носа, переднюю активную риноманометрию или собирают назальный секрет для цитологического исследования.

**И кожные пробы, и внутриносовой провокационный тест в редких случаях могут вызывать бронхоспазм и тяжелые аллергические реакции**, в частности, у пациентов с сопутствующей БА, поэтому должны проводиться только обученным персоналом в специальном кабинете. Допустимо использование только серийно выпускаемых стандартизированных экстрактов аллергенов, разрешенных к применению в России.

**Показаниями для определения концентрации общего и аллерген-специфических IgE** являются:

- трудные для интерпретации и недовольные результаты кожной пробы;

- наличие типичных клинических проявлений при отрицательной кожной пробе с данным аллергеном;
- ложноотрицательные кожные реакции вследствие приема противоаллергических ЛС при невозможности их отмены;
- невозможность постановки кожных проб.

Уровень общего IgE близок к нулю в момент рождения, но по мере взросления постепенно увеличивается. После достижения 20-летнего возраста уровни выше 100—150 ЕД/л считаются повышенными.

Определение **концентрации аллерген-специфических антител** может быть проведено радиоаллергосорбентным (наиболее распространенный), радиоиммунным, иммуноферментным или хемолюминесцентным методами. Методы количественного определения IgE имеют специфичность порядка 90%, могут выполняться даже при наличии сопутствующих кожных проявлений аллергии, на их результате не сказывается одновременный прием антигистаминных и глюкокортикоидных ЛС. Широкое использование этих методов пока ограничено их высокой стоимостью.

## Дифференциальный диагноз

В большинстве случаев диагностика АР не вызывает затруднения из-за четкой связи возникновения симптомов с определенным аллергеном. В отдельных случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику АР с другими заболеваниями, одним из симптомов которых является ринорея. В частности, у детей в возрасте от двух до четырех лет по-прежнему представляет значительные сложности дифференциальная диагностика АР и рецидивирующих вирусных инфекций дыхательных путей.

## Общие принципы лечения

Выбор метода и алгоритма лечения АР зависит от клинической формы и варианта заболевания. Существуют три основных метода консервативного лечения: **элиминация аллергенов, СДС и фармакотерапия.**

Повышению эффективности терапии способствует **обучение пациентов.**

При наличии анатомических аномалий строения полости носа, а также при неэффективности консервативных мероприятий показано **хирургическое вмешательство.**

## Элиминация аллергенов

Является непреложным условием лечения при всех формах АР, однако ее не следует считать самым дешевым методом лечения. Во многих ситуациях эффективная элиминация аллергенов связана со значительными финансовыми затратами.

Существует ряд рекомендаций, направленных на предупреждение контакта с аллергенами (**табл. 22.2**).

Из-за поливалентной сезонной и круглогодичной сенсibilизации, имеющейся у многих больных, а также ряда практических и экономических сложностей полное устранение контакта с аллергеном в большинстве случаев невозможно.

Меры по элиминации аллергенов должны проводиться совместно с медикаментозным лечением.

## Специфическая десенсибилизация

**Метод заключается во введении больному возрастающих доз аллергена, к которому установлена повышенная чувствительность.** Показанием к проведению СДС являются те состояния, когда полное и постоянное прекращение контакта со специфическим аллергеном невозможно

**Таблица 22.2. Меры по предупреждению контакта с аллергенами**

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Пыльцевые аллергены</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Больше находиться в помещении во время сезона цветения растений</li> <li>◆ Закрывать окна в квартире днем и открывать их только на ночь, когда снижается содержание пыльцы в воздухе</li> <li>◆ Носить медицинскую маску и защитные очки</li> <li>◆ Не открывать окна в автомобиле и использовать защитный фильтр кондиционера во время езды за городом</li> <li>◆ Уехать из постоянного места жительства в другую климатическую зону на время сезона цветения</li> <li>◆ Исключить употребление в пищу продуктов, обладающих свойствами перекрестной реактивности</li> <li>◆ Не принимать фитопрепараты, не применять растительные косметические средства (мыло, шампуни, кремы, бальзамы)</li> <li>◆ Регулярно промывать полость носа теплым физиологическим раствором</li> </ul>   |
| <b>Аллергены домашней пыли</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Заменить пуховые и перьевые подушки и матрасы, а также шерстяные одеяла на синтетические (синтепон), стирать их каждую неделю при температуре не ниже 60°C, менять их ежегодно</li> <li>◆ Постельные принадлежности и шторы вымораживать на улице или проветривать на ярком солнце, так как клещи чувствительны к действию холода и ультрафиолетовых лучей</li> <li>◆ Использовать защитные чехлы для постельного белья</li> <li>◆ Удалить из комнаты, где больной спит или проводит большую часть времени, ковры, мягкие игрушки, шкафы для хранения книг и одежды, гардины из толстого полотна, телевизор, компьютер (вокруг них концентрация пыли значительно повышается)</li> <li>◆ Заменить ковровые покрытия на легко моющийся линолеум или деревянные покрытия</li> <li>◆ Делать влажную уборку не реже двух раз в неделю, уделяя особое внимание уборке мебели, обитой тканями; использовать моющие пылесосы с одноразовыми пакетами и фильтрами или пылесосы с резервуаром для воды</li> <li>◆ Проводить уборку в отсутствие больного</li> <li>◆ Установить в квартире кондиционер или воздушный фильтр</li> <li>◆ Поддерживать в квартире влажность не выше 50% — это уменьшает интенсивность размножения клещей</li> </ul> |
| <b>Аллергены домашних животных</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ По возможности избавиться от домашних животных, не заводить новых</li> <li>◆ Полностью исключить нахождение животных в спальне</li> <li>◆ Регулярно мыть животных</li> <li>◆ Не посещать цирк, зоопарк и дома, где есть животные</li> <li>◆ Не пользоваться одеждой из шерсти, меха животных</li> </ul>   |
| <b>Грибковые аллергены</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Постоянно убирать помещения, условия которых способствуют росту плесени (душевые, подвалы), после пользования ванной насухо вытирать все влажные поверхности, использовать для уборки растворы, предупреждающие рост плесени</li> <li>◆ Не допускать роста плесневых грибов на кухне, пользоваться вытяжкой для удаления пара, применять порошок буры для обработки мест скопления плесени, использовать одноразовые пакеты для мусора</li> <li>◆ Сушить одежду только в проветриваемом помещении вне жилой комнаты</li> <li>◆ Избегать посещения плохо проветриваемых сырых помещений (подвалов, амбаров, погребов)</li> <li>◆ Не принимать участие в садовых работах осенью и весной, так как именно лежалые листья и трава служат источником плесени в воздухе, не находиться рядом с собренными или горящими листьями, заплесневелым сеном или соломой</li> <li>◆ Не употреблять в пищу продукты, содержащие плесневые грибки (острые сыры рок-фор и чеддер, кисломолочные продукты, пиво, шампанское, копчености)</li> <li>◆ Не разводить комнатные цветы, так как земля в горшках является средой для роста некоторых плесневых грибов</li> </ul>   |

(в частности, бытовая и пылевая аллергия). Цель СДС — полное устранение или уменьшение клинических проявлений АР при естественной экспозиции аллергена, что достигается снижением чувствительности к нему. Выбор лечебных аллергенов для проведения СДС должен быть основан на клинической картине, результатах кожных тестов и выявлении в сыворотке крови специфических IgE к предполагаемым аллергенам. Эффективность СДС при АР доказана. Установлено, что:

- СДС приводит к уменьшению клинических проявлений АР и снижает потребность пациента в фармакотерапии;
- СДС предупреждает переход легких форм АР в более тяжелые, развитие БА у детей;
- СДС предупреждает расширение спектра причинных аллергенов, переход моновалентной аллергии в поливалентную;
- эффективность СДС выше в тех случаях, когда она начата в молодом возрасте и на ранних стадиях заболевания;
- эффект от успешного курса СДС сохраняется и после завершения лечения, иногда в течение нескольких лет.

Курс СДС обычно состоит из **фазы накопления**, когда используются возрастающие дозы аллергенов и **фазы поддержания** доз, когда экстракты аллергенов вводятся с интервалом 1—2 месяца. Введение очищенных и стандартизированных экстрактов, строгое соблюдение показаний, противопоказаний и протоколов лечения является непреложным условием при проведении СДС. **При несоблюдении существующих требований возникает риск системных анафилактических реакций**, которые развиваются примерно у 5% пациентов, чаще в фа-

зе накопления. Специальные меры предосторожности необходимы у пациентов с сопутствующей БА. СДС должна проводиться только врачом, прошедшим специальную подготовку и способным оказать экстренную реанимационную помощь в случае развития тяжелых осложнений.

#### **Способы введения аллергенов при проведении СДС:**

- парентеральный (наиболее изученный);
- пероральный;
- сублингвальный;
- интраназальный.

СДС в сочетании с фармакотерапией следует проводить уже на ранних стадиях заболевания. Не следует рассматривать СДС как метод, который может применяться только в отсутствие эффекта от последней, так как это указывает на утяжеление течения АР и развитие вторичных нарушений, которые в ряде случаев становятся противопоказаниями для проведения специфической иммунотерапии.

Для лечения АР применяют ЛС 5 основных групп: H<sub>1</sub>-блокаторы, ГКС, стабилизаторы мембран тучных клеток, сосудосуживающие ЛС и М-холиноблокаторы.

Выбор того или иного ЛС определяется:

- эффективностью воздействия на отдельные симптомы и на течение заболевания в целом;
- риском развития побочных эффектов и осложнений;
- стоимостью курсов лечения.

Лечение АР должно быть ступенчатым и строиться в зависимости от систематичности появления симптомов и тяжести заболевания.

Сравнительная характеристика лечебного эффекта отдельных групп ЛС на

различные симптомы АР приводятся в таблице 22.3.

тя носовое дыхание восстанавливают хуже).

## Фармакотерапия легкой формы интермиттирующего (сезонного) ринита

Назначают повторные курсы **пероральных H<sub>1</sub>-блокаторов II поколения**, которые имеют следующие преимущества перед классическими антигистаминными ЛС:

- очень высокое сродство к H<sub>1</sub>-рецепторам;
- быстрое начало действия;
- длительность действия (для большинства ЛС достаточно приема 1 р/сут);
- отсутствие проникновения через гематоэнцефалический барьер (обладают незначительным седативным действием, не превышающим эффекта плацебо);
- отсутствие связи абсорбции с приемом пищи;
- отсутствие тахифилаксии.

Данные ЛС эффективно устраняют зуд, чихание и ринорею, а также сопутствующие симптомы конъюнктивита и кожные проявления аллергии (хо-

### ЛС выбора:

Дезлоратадин *внутри* 5 мг 1 р/сут  
15–20 сут **или**  
Лоратадин *внутри* 10 мг 1 р/сут  
15–20 сут **или**  
Фексофенадин *внутри* 120 мг  
1 р/сут 15–20 сут **или**  
Цетиризин *внутри* 10 мг 1 р/сут  
15–20 сут **или**  
Эбастин *внутри* 10 мг 1 р/сут  
15–20 сут

### Альтернативные ЛС:

Акривастин *внутри* по 8 мг  
3 р/сут 15–20 сут **или**  
Диметинден *внутри* 4 мг 1 р/сут  
*перед сном* в течение 15–  
20 сут

Антигистаминные средства II поколения, относящиеся к активным метаболитам, например, дезлоратадин и фексофенадин, являются по данным контролируемых клинических исследований высоко эффективными и безопасными препаратами для лечения АР.

**Таблица 22.3. Сравнительная характеристика ЛС для лечения АР**

| Симптомы АР и характеристики ЛС       | Ринорея | Чиханье | Зуд | Заложенность носа | Конъюнктивит | Начало действия | Длительность |
|---------------------------------------|---------|---------|-----|-------------------|--------------|-----------------|--------------|
| <b>Пероральные антигистаминные</b>    | ++      | ++      | ++  | +                 | ++           | 1 ч             | 12–24 ч      |
| <b>Топические антигистаминные</b>     | ++      | ++      | ++  | +                 | +++          | 15 мин          | 6–12 ч       |
| <b>Интраназальные глюкокортикоиды</b> | +++     | +++     | +++ | +++               | ++           | 12 ч            | 6–12 ч       |
| <b>Интраназальные деконгестанты</b>   | 0       | 0       | 0   | ++++              | 0            | 5–15 мин        | 3–6 ч        |
| <b>Ипратропия бромид</b>              | ++      | 0       | 0   | 0                 | 0            | 15–30 мин       | 4–12 ч       |
| <b>Кромоны</b>                        | +       | +       | +   | +                 | +++          | 15–30 мин       | 2–6 ч        |

+ Минимальный эффект; ++++ Выраженный эффект

Дезлоратадин и в некоторой степени фексофенадин обладают противоаллергической и противовоспалительной активностью, связанной с комплексным механизмом действия и влиянием на разнообразные медиаторы и этапы аллергического каскада. Наряду с эффективным устранением таких симптомов, как чихание и насморк, они снижают отек слизистой оболочки и уменьшают заложенность носа — симптом, который не поддается лечению другими антагонистами  $H_1$ -рецепторов.

❖ Результаты многочисленных клинических испытаний, включая рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, свидетельствуют о высокой эффективности у больных сезонным (СЗР) и круглогодичным аллергическим ринитом и СЗР в сочетании с бронхиальной астмой (БА) дезлоратадина (**Эриуса**) [Allergy. 2002; 57 Suppl 75:13—8]. В отличие от других антигистаминных средств он вызывает стабильный выраженный деконгестивный эффект, который проявляется уже после приема первой дозы и сохраняется на протяжении всего курса лечения [Allergy. 2002; 57 Suppl 75:25—8]. По выраженности деконгестивного эффекта дезлоратадин не уступает симпатомиметику псевдоэфедрину [Allergy Asthma Proc. 2002; 23: 325—30]. У больных с сочетанием СЗР и БА дезлоратадин также оказывает противовоспалительное действие на слизистую оболочку бронхов, способствует улучшению течения заболевания, поддержанию легочной функции и снижению потребности в  $\beta_2$ -агонистах [Allergy. 2001; 56 Suppl 65: 21—7. Ann Allergy Asthma

Immunol. 2002; 89: 485—91]. По эффективности при СЗР в сочетании с БА дезлоратадин не уступает антагонисту лейкотриена монтелукасту [Int Arch Allergy Immunol. 2003; 130: 307—13]. 98% пациентов и врачей, принимавших участие в клинических испытаниях дезлоратадина, оценивают его переносимость как "отличную" или "хорошую" [Allergy. 2002; 57 Suppl 75: 13—8].

**Комбинированные ЛС, включающие  $H_1$ -блокаторы и системные сосудуживающие ЛС** (терфенадин + псевдоэфедрин, акривастин + псевдоэфедрин, цетиризин + псевдоэфедрин, фексофенадин + псевдоэфедрин, лоратадин + псевдоэфедрин), позволяют более эффективно облегчать носовое дыхание.

**$H_1$ -блокаторы для местного применения** (в виде назального спрея) уменьшают ринорею и чихание, а при регулярном использовании предотвращают развитие симптомов ринита. Назначение этих ЛС ограничено легкими формами АР; кроме того, они могут применяться на фоне курса лечения другими ЛС:

*Азеластин, спрей, по 1 дозе в каждую ноздрю 2 р/сут или  
Левакабастин, спрей, по 1 дозе в каждую ноздрю 2 р/сут*

Если симптомы конъюнктивита преобладают над симптомами ринита,  $H_1$ -блокаторы могут дополнительно применяться в виде глазных капель:

*Азеластин, глазные капли, по 1 капле в каждый глаз 2—4 р/сут или  
Левакабастин, глазные капли, по 1 капле в каждый глаз 2—4 р/сут*

ЛС для местного применения назначают до исчезновения симптомов заболевания.

**Стабилизаторы мембран тучных клеток** представлены кетотифеном для приема внутрь и кромоглициевой кислотой, которая используется для местной терапии. Высокая биодоступность и отсутствие возрастных ограничений обосновывают применение кетотифена у детей первых лет жизни. Кромоглициевая кислота, в силу своей абсолютной безопасности, по-прежнему играет определенную роль в лечении конъюнктивитов, а также легких форм АР у детей и беременных (см. "Особенности фармакотерапии АР в детском возрасте").

### Фармакотерапия среднетяжелой и тяжелой форм интермиттирующего АР

Лечение также надо начинать с пероральных Н<sub>1</sub>-блокаторов (см. "Основные группы ЛС" при легкой форме интермиттирующего ринита). При недостаточном клиническом эффекте переходят на монотерапию ГКС для местного применения либо применяют их в сочетании с пероральными Н<sub>1</sub>-блокаторами. **ГКС для местного применения** являются на сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения АР:

Беклометазон по 50 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут в течение 1—2 мес **или**

Будесонид по 100 мкг в каждую ноздрю 2 р/сут в течение 1—2 мес **или**

Мометазон по 50 мкг в каждую ноздрю 1 р/сут в течение 1—2 мес **или**

Флутиказон по 50 мкг в каждую ноздрю 1 р/сут в течение 1—2 мес

Из-за медленного развития максимального эффекта эти ЛС должны применяться регулярно, а при тяжелых формах сезонного АР терапию нужно начинать до начала сезона цветения. Особенности фармакокинетики ГКС для местного применения позволяют длительно использовать необходимые дозы ЛС без риска развития системных эффектов. Современные интраназальные ГКС не угнетают мукоцилиарную активность эпителия и не вызывают атрофических изменений в слизистой оболочке полости носа.

Несмотря на различия фармакокинетики и фармакодинамики, в сравнительных исследованиях не удалось выявить достоверной разницы в клинической эффективности различных препаратов из группы ГКС для местного применения. На основании данных о безопасности для длительного использования рекомендуют мометазон и флутиказон.

❖ Эффективность, безопасность и хорошая переносимость мометазона фууроата (**Назонекса**) при сезонном и круглогодичном аллергических ринитах у взрослых и детей доказана в хорошо спланированных рандомизированных клинических исследованиях [Expert Opin Pharmacother. 2003; 4: 1579—91]. Преимуществами мометазона фууроата перед другими интраназальными глюкокортикоидами являются: наименьшая системная биодоступность (менее 0,1%), быстрое наступление терапевтического эффекта, наилучший профиль безопасности, удобство применения для пациента и хорошая приверженность лечению [Expert Opin Pharmacother. 2003; 4:1579—91. Clin Ther. 1997; 19: 27—38. Clin Ther. 2001; 23:1339—54. BioDrugs. 2001; 15: 453—63 Allergy. 1999; 54:

64—9]. Действие мометазона начинается уже через 7—11 часов после введения первой дозы. Однократное применение препарата в сутки позволяет контролировать симптомы аллергического ринита (включая заложенность носа) в течение 24 часов. При длительном применении эффективность мометазона фуората не снижается, более того, он способствует восстановлению гистологической структуры слизистой оболочки носа. Высокая безопасность позволяет применять мометазон у детей, начиная с двухлетнего возраста, и делает его препаратом выбора при длительной (более 1—2 месяцев) терапии.

**Сосудосуживающие ЛС для местного применения** (кокаина гидрохлорид, ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин, эпинефрин, эфедрин) опосредованно вызывают сокращение кавернозной ткани носовых раковин и, как следствие, расширение носовых ходов и улучшение носового дыхания. Этим их действие на симптомы ринита ограничивается. **Назначение этих ЛС при АР носит исключительно вынужденный характер.** Короткие (до 10 сут) курсы лечения могут применяться для уменьшения сильной заложенности носа и облегчения доставки других ЛС для местного применения. Кратковременные курсы лечения сосудосуживающими ЛС не приводят к функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа.

**М-холиноблокаторы** в виде назального спрея упоминаются во всех зарубежных клинических рекомендациях по лечению АР. В России эти ЛС широко используются в лечении БА, но не получили распространения в терапии АР, так как доступны только в форме пероральных ингаляций. Классическим предста-

вителем данной группы является ипратропия бромид, который ингибирует парасимпатическую стимуляцию и тем самым уменьшает количество водянистого секрета, усиленно продуцируемого в ранней фазе аллергической реакции.

## Фармакотерапия персистирующего (круглогодичного) АР

**При легком течении персистирующего (круглогодичного) ринита** ЛС выбора являются пероральные  $H_1$ -блокаторы, а также  $H_1$ -блокаторы и ГКС для местного применения (схемы лечения см. выше).

**При среднетяжелой и тяжелой формах персистирующего ринита** рекомендуется ступенчатый подход к лечению, причем ЛС выбора являются ГКС для местного применения. Эффект от проводимой терапии необходимо оценивать через две недели. Если выбранные ЛС не оказывают достаточного эффекта, следует постараться установить и по возможности устранить причины их неэффективности. Таким причинами могут быть:

- невыполнение предписаний врача;
- неправильное дозирование ЛС врачом или пациентом;
- резкий отек слизистой оболочки носа;
- наличие сопутствующих изменений: деформации перегородки носа, хронического риносинусита и т.д.;
- продолжающееся действие аллергена;
- неправильно установленный диагноз.

Если все вышеперечисленные причины исключены либо устранены, а носовое дыхание остается затрудненным, на следующей ступени лечения возможны следующие варианты:

- назначение ГКС для местного применения в сочетании с пероральными

H<sub>1</sub>-блокаторами второго поколения по схемам, описанным выше;

- удвоение дозы ГКС для местного применения (с 300 до 600 мкг/сут для беклометазона и с 100 до 200 мкг/сут для мометазона и флутиказона);
- проведение короткого курса системными ГКС;
- выполнение операции на нижних носовых раковинах.

**Системные ГКС** при лечении АР являются средством "последней надежды" и применяются в тех редких случаях, когда симптомы АР не удается купировать ЛС выбора, в частности, у пациентов с тяжелыми формами персистирующего АР, сочетающимися с полипозом носа и околоносовых пазух.

▣ *См. гл. 21. "Риносинусит ("Полипозный риносинусит").*

Короткий курс системной терапии ГКС (10—14 сут) эффективно купирует большинство симптомов АР, в том числе заложенность носа и снижение обоняния. Подобные курсы лечения можно повторять не чаще чем один раз в полгода:

Преднизолон внутрь 0,5—1 мг/кг/сут в течение 14 сут с постепенным снижением дозы, начиная с 10-х сут

## Особенности фармакотерапии АР в детском возрасте

У детей до двух лет диагноз АР обычно не может быть верифицирован, а лечебные мероприятия чаще носят симптоматический характер или проводятся по принципу *ex juvantibus*. Возможности медикаментозного лечения в этой возрастной группе сильно ограничены. Фактически только для пероральных H<sub>1</sub>-блокаторов I поколения (наиболее

безопасен диметинден) и кетотифена не установлены возрастные ограничения по применению. Используют промывание полости носа теплым изотоническим раствором хлорида натрия при помощи маленькой резиновой спринцовки или орошение изотоническим раствором морской соли. Это помогает удалить часть аллергенов со слизистой оболочки носа и иногда восстановить носовое дыхание ребенка перед едой или сном. Для облегчения носового дыхания перед кормлением и сном в нос рекомендуют закапывать раствор эпинефрина в разведении 1:100 000 или цинк-адреналиновые капли.

У детей старше 1 года для восстановления носового дыхания может также использоваться **комбинированное ЛС**, в состав которого входят диметинден и фенилэфрин:

Диметинден, капли, внутрь по 3—10 капель 3 р/сут не более 3 мес (детям до 1 года);  
внутри по 10—15 капель 3 р/сут не более 3 мес (детям 1—2 лет)

У детей от 2 до 5 лет диагноз АР может быть подтвержден по результатам кожных проб. В этой возрастной группе можно применять кетотифен и пероральные H<sub>1</sub>-блокаторы, а с двухлетнего возраста — интраназальный спрей мометазона. Возрастные дозировки и способы применения ЛС указаны в **таблице 22.4**.

**С пятилетнего возраста** в соответствующих дозировках (**табл. 22.4**) могут использоваться почти все ЛС, применяющиеся у взрослых. Препаратами выбора при любой степени выраженности симптомов ринита являются неседативные пероральные или интраназальные H<sub>1</sub>-блокаторы. Кромоглициевая кислота может быть назначена в отдельных случаях, но

**Таблица 22.4. Возрастные дозировки ЛС для лечения АР у детей**

| Препарат   | Возрастные ограничения | Режим дозирования, максимальная длительность лечения (примечание)   |
|--|------------------------|---|
| <b>H<sub>1</sub>-блокаторы для местного применения (назальный спрей)</b> |                        |   |
| Азеластин  | С 6 лет                | Интраназально:<br>по 1 дозе в каждую ноздрию 1–2 р/сут не более 6 мес (до исчезновения симптомов)   |
| Левакабастин   | С 5 лет                | по 1 дозе в каждую ноздрию 1–2 р/сут (до исчезновения симптомов)  |
| <b>ГКС для местного применения (назальный спрей)</b>                     |                        |   |
| Беклометазон   | С 6 лет                | Интраназально:<br>по 50 мкг в каждую ноздрию 2–4 р/сут  |
| Мометазон  | С 2 лет                | по 50 мкг в каждую ноздрию 1 р/сут  |
| Флутиказон   | С 4 лет                | по 50 мкг в каждую ноздрию 1 р/сут  |
| <b>Стабилизаторы мембран тучных клеток</b>                               |                        |   |
| Кетотифен  | Ограничения не указаны | Внутрь во время еды:<br>по 0,025 мг/кг 2 р/сут (при массе тела < 25 кг);<br>по 1 мг 2 р/сут (при массе тела > 25 кг)  |
| Кромоглициевая кислота   | С 5 лет                | Интраназально:<br>по 1 дозе в каждый носовой ход 3–4 р/сут  |
| <b>Пероральные H<sub>1</sub>-блокаторы</b>                               |                        |   |
| I поколения  |                        |   |
| Диметинден   | С 1 месяца             | Внутрь перед едой:<br>по 3–10 капель 3 р/сут (детям до 1 года);<br>по 10–15 капель 3 р/сут (детям 1–3 лет);<br>по 15–20 капель 3 р/сут (детям 3–12 лет);<br>по 20–40 капель 3 р/сут (детям старше 12 лет);<br>1 капсула 1 р/сут (детям старше 12 лет)   |
| Дифенгидрамин  | Ограничения не указаны | Внутрь после еды:<br>по 2–5 мг 2–3 р/сут  |
| Клемастин  | С 1 года               | Внутрь перед едой:<br>по 5–10 мл сиропа 2 р/сут (детям 1–3 лет);<br>по 10 мл сиропа 2 р/сут (детям 4–6 лет);<br>по 15 мл сиропа 2 р/сут (детям 7–12 лет);<br>по 20 мл сиропа 2 р/сут (детям старше 12 лет);<br>по 0,5–1 табл. 2 р/сут (детям 6–12 лет);<br>по 1 табл. 2 р/сут (детям старше 12 лет) |
| Хифенадин  | Ограничения не указаны | Внутрь после еды:<br>по 5 мг 2–3 р/сут (детям до 3 лет);<br>по 10 мг 2–3 р/сут (детям 3–7 лет);<br>по 10–15 мг 2–3 р/сут (детям 7–12 лет);<br>по 25 мг 2–3 р/сут (детям старше 12 лет)  |
| Хлоропирамин   | С 1 месяца             | Внутрь во время еды:<br>по 1/4 табл. 2–3 р/сут (детям 1–12 мес);<br>по 1/3 табл. 2–3 р/сут (детям 1–6 лет);<br>по 1/2 табл. 2–3 р/сут (детям 6–14 лет)  |
| Ципрогептадин  | С 6 месяцев            | Внутрь после еды:<br>до 0,4 мг/кг/сут (детям с 6 мес до 2 лет);<br>6 мг/сут (детям 2–6 лет);<br>12 мг/сут (детям 6–14 лет)  |
| II поколения   |                        |   |
| Акривастин   | С 12 лет               | Внутрь:<br>по 8 мг 3 р/сут  |

| Препарат     | Возрастные ограничения          | Режим дозирования, максимальная длительность лечения (примечание)          |
|--------------|---------------------------------|--|
| Дезлоратадин | 2—5 лет<br>6—11 лет<br>С 12 лет | 1,25 мг/сут (2,5 мл сиропа)<br>2,5 мг/сут (5 мл сиропа)<br>5 мг 1 р/сут    |
| Лоратадин    | С 2 лет                         | 5 мг 1 р/сут (при массе тела < 30 кг);<br>10 мг 1 р/сут (при весе > 30 кг) |
| Фексофенадин | С 6 лет                         | по 30 мг 2 р/сут (детям 6—12 лет);<br>120 мг 1 р/сут (детям старше 12 лет) |
| Цетиризин    | С 2 лет                         | 5 мг 1 р/сут (детям 2—6 лет);<br>10 мг 1 р/сут (детям старше 6 лет)        |
| Эбастин      | С 12 лет                        | 10 мг 1 р/сут  |

ее эффективность значительно ниже. При выраженных клинических проявлениях или в ситуации, когда  $H_1$ -блокаторы не позволяют в достаточной степени купировать имеющиеся симптомы, следует назначить ГКС для местного применения в дозе, рекомендованной для возраста ребенка.

**Хирургическое вмешательство** при АР показано:

- при аномалиях анатомического строения полости носа, которые делают течение ринита персистирующим и не позволяют добиться адекватного эффекта от консервативного лечения (такие аномалии должны быть выявлены и устранены уже на ранней стадии заболевания);
- при необратимой гипертрофии нижних носовых раковин, развившейся на фоне персистирующего АР. В этом случае операция должна быть минимально инвазивной и выполняться на фоне курса медикаментозного лечения, чтобы не спровоцировать дебют или манифестацию БА.

## Оценка эффективности лечения

АР является заболеванием, которое во многих случаях существенно ухудшает качество жизни пациентов, снижает их

работоспособность. Критерии эффективности лечения включают: снижение выраженности клинических проявлений, уменьшение количества ежегодных обострений, улучшение качества жизни.

**Фармакоэкономические аспекты.** Учитывая длительность лечения АР при назначении терапии, необходимо принимать во внимание не только фармакологические характеристики существующих ЛС, но и экономические аспекты их применения. При оценке эффективности затрат неизменно демонстрируется превосходство ГКС для местного применения над  $H_1$ -блокаторами у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами АР. При лечении АР у детей наиболее экономически выгодна **следующая схема:**

беклометазон →  
беклометазон + цетиризин.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При фармакотерапии АР зачастую возникает необходимость в длительном применении ЛС, многие из которых обладают рядом недостатков и побочных эффектов.

**$H_1$ -блокаторы I поколения** (диметинден, дифенгидрамин, клемастин, прометазин, хифенадин, хлоропирамин и др.) об-

ладают холинергической, антисеротониновой, антидофаминовой активностью и хинидиноподобным действием на сердечную мышцу. Их недостатки включают:

- необходимость многократного приема в сутки;
- действие на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, зрение и мочевыводящую систему;
- местноанестезирующий эффект, вызывающий сухость слизистых оболочек;
- седативное и снотворное действие;
- формирование тахифилаксии и необходимость замены одного ЛС другим в процессе курсового лечения.

**Комбинированные ЛС, включающие пероральные  $H_1$ -блокаторы и системные сосудосуживающие ЛС**, обладают всеми недостатками входящих в их состав сосудосуживающих ЛС, вызывающих бессонницу, нервозность, тахикардию и повышение артериального давления. Побочные эффекты псевдоэфедрина у детей и пожилых лиц, наиболее чувствительных к его действию, пока исследованы недостаточно.

**ГКС для местного применения** первого поколения (беклометазон) при длительном применении оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку носа, вызывают ринорею, ощущение сухости и раздражения в носу, носовые кровотечения, а при неправильном использовании — атрофический ринит, изъязвление слизистой оболочки полости носа.

**Кромоглициевая кислота** характеризуется непродолжительностью действия, для поддержания клинического эффекта необходимо использовать это ЛС до 4—6 р/сут.

**Сосудосуживающие ЛС для местного применения** при длительной терапии вызывают развитие "синдрома рикошета". Использование этих ЛС свыше 10 дней может вызывать выраженный отек

в полости носа, назальную гиперреактивность, изменения гистологического строения (ремоделирование) слизистой оболочки, то есть развитие медикаментозного ринита. Следует помнить о возможных побочных эффектах бензалкония хлорида, который входит в состав большинства сосудосуживающих ЛС для местного применения (в качестве ЛС для профилактики их бактериальной контаминации). Обычные капли для носа практически невозможно дозировать, так как большая часть введенного раствора тут же стекает по дну носовой полости в глотку. В этом случае не только не достигается необходимый лечебный эффект, но и возникает угроза передозировки ЛС. По этой причине предпочтительнее выглядит назначение дозированного назального спрея ксилометазолина.

---

## Ошибки и необоснованные назначения

---

**В отсутствие клинических проявлений АР** в анамнезе и на момент обращения, даже при доказанной (по результатам кожных проб) сенсibilизации к отдельным аллергенам, **никаких лечебных мероприятий не требуется.**

В связи с вышеописанными недостатками и побочными эффектами (см. "Оценка эффективности лечения") **применение  $H_1$ -блокаторов I поколения при фармакотерапии АР оправдано только по экономическим мотивам и соображениям доступности для конкретного пациента.** При их назначении следует тщательно оценивать стоимость курсового лечения и отдавать предпочтение препаратам с наилучшим профилем безопасности.

Многие  **$H_1$ -блокаторы II поколения** (астемизол, лоратадин, терфенадин, эба-

стин) трансформируются в печени в активные метаболиты с помощью системы цитохрома Р450, которая отвечает также и за метаболизм и других ЛС. Одновременное применение этих ЛС с противогрибковыми ЛС или макролидными антибиотиками может создать повышенные концентрации неметаболизированных препаратов, которые, действуя на цикл реполяризации сердечной мышцы, вызывают удлинение интервала QT на ЭКГ и повышают риск развития сердечной аритмии (вплоть до мерцания желудочков). **Кардиотоксический эффект**, обусловленный повышением концентрации исходных соединений в крови, убедительно доказан для астемизола и терфенадина, которые уже изъяты из употребления в целом ряде стран, включая Россию. Другие метаболизируемые ЛС данной группы (лоратадин, эбастин) можно считать относительно безопасными при условии соблюдения правил их назначения: исключения одновременного приема макролидных и противогрибковых антибиотиков, ограничения применения у пациентов с патологией печени и страдающих нарушениями ритма сердца.

Некоторые **пероральные сосудосуживающие ЛС** (псевдоэфедрин, фенилпро-

паноламин) считаются допингом у спортсменов.

Из-за побочных эффектов использование **сосудосуживающих ЛС для местного применения** у детей до 2 лет и при наличии у пациентов атрофических и субатрофических изменений слизистой оболочки ограничено.

Оптимальные дозировки, пути введения и зависимость результата от дозы **системных ГКС** изучены недостаточно. Доказательных данных об эффективности и безопасности повторных введений **ГКС-депо** при АР нет.

Применение **кетотифена** у детей школьного возраста ограничено из-за его седативного эффекта.

---

## Прогноз

---

Своевременно и правильно проведенная комплексная терапия, включающая элиминацию аллергенов, СДС и фармакотерапию, позволяет устранить все симптомы АР и предотвратить развитие осложнений. Эффект от успешного курса СДС сохраняется и после его завершения, иногда в течение нескольких лет.

## Инфекционный ринит

---

### Эпидемиология

---

Практически каждый человек знаком с симптомами острого ИР. Индивидуальная восприимчивость к вирусной инфекции зависит от многих факторов: возраста, физического развития, санитарно-гигиенических условий, степени адаптации к метеорологическим сдвигам, закаленности организма к воздействию низ-

ких либо контрастных температур, наличия интеркуррентных заболеваний. Особенно распространен острый ИР в детском возрасте. Считается, что дети, посещающие дошкольные учреждения, переносят от 2 до 6 эпизодов острого ИР в год. Из-за большого количества возбудителей, которые могут вызывать данное заболевание (см. "Этиология и патогенез"), четкой его сезонности не существует. Вспышки аденовирусной ин-

фекции часто возникают летом в детских оздоровительных лагерях и среди новобранцев в армии. Эпидемия заболеваний, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, отмечается зимой, пики риновирусной инфекции приходятся на весну и осень.

Данные о распространенности хронического ИР отсутствуют.

---

## Классификация

---

Международная классификация предусматривает деление ИР на **острый и хронический**. Выделяют **простую (катаральную), гипертрофическую и атрофическую формы хронического ИР**. Отдельной формой хронического ИР является **сухой передний ринит**.

---

## Этиология и патогенез

---

**Острый ИР** обычно бывает одним из проявлений ОРВИ, но может быть и следствием травм слизистой оболочки носа. Наиболее часто острый ИР вызывают РВ. К более редким возбудителям относят вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы. Принято считать, что РВ вызывают от 1/3 до половины всех ОРВИ у взрослых, в то время как коронавирусы — лишь 10%. В последние годы роль РВ в возникновении острого ИР растет, они ответственны более чем за 80% случаев заболевания во время осенних эпидемий.

Основными бактериальными возбудителями острого ИР считают *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae*. Различные серотипы этих микроорганизмов, последовательно сменяя друг друга, начинают колонизировать носоглотку сразу после рождения, в результате чего даже в здо-

ровой популяции они присутствуют в носоглотке у 1/3 взрослых и 2/3 детей.

Спектр возбудителей **хронического ИР** существенно шире. Он включает *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. и многие другие, в том числе условно-патогенные бактерии. У пациентов с иммунодефицитными состояниями возбудителями ринита могут быть грибки, бактериально-грибковые ассоциации и оппортунистические микроорганизмы. Кроме того, хроническая форма воспалительного процесса может быть вызвана **специфическим возбудителем** (*Corinebacterium diphtheriae* при дифтерии, *Klebsiella rhinoscleromatis* при склероме, *Treponema pallidum* при сифилисе и др.). Однако специфические хронические ИР очень редки.

**Патогенез.** Попадая на слизистую оболочку, РВ соединяется с молекулами внутриклеточной адгезии, которые постоянно экспрессированы на эпителиальных клетках полости носа и носоглотки. Примерно 90% РВ проникают в организм хозяина в области глоточной миндалины, богатой упомянутыми рецепторами. После соединения с молекулами адгезии вирус проникает через мембрану клетки в ее цитоплазму и вносит туда свою рибонуклеиновую кислоту (РНК) для репликации. После репликации РВ распространяется по слизистой оболочке полости носа, не поражая ее тотально, но образуя разбросанные островки инфицированного эпителия. При инфицировании РВ основная часть мерцательного эпителия полости носа остается относительно интактной, в связи с чем ринит протекает относительно легко и реже сопровождается осложнениями. В отличие от РВ, вирусы гриппа и аденовирусы вызывают более обширное поражение и десквамацию эпителия.

Вирусное инфицирование инициирует каскад защитных реакций и формирования иммунного ответа. Воспалительные

изменения, происходящие в слизистой оболочке, включают расширение кровеносных сосудов и повышение их проницаемости, клеточную инфильтрацию, гиперпродукцию желез, выделение медиаторов и стимуляцию чувствительных нервных окончаний. Опосредованное молекулами адгезии выделение клетками эпителия цитокинов и медиаторов воспаления (ИЛ, интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли и колониестимулирующий фактор) приводит к стимуляции двух основных защитных механизмов. Первый из них — это активация клеток-киллеров, обладающих вируцидной активностью, миграция в слизистую оболочку нейтрофилов и активация моноцитов. Второй механизм — образование из наивных Т-лимфоцитов Т-лимфоцитов 2-го типа, способных, в частности, продуцировать специфические противовирусные антитела, которые определяются в сыворотке и в назальном секрете спустя 2—3 недели после инфицирования. Таким образом, каскад защитных реакций, регулируемый цитокинами, приводит к элиминации вируса и формированию защитного иммунного механизма. Этот механизм не является стойким и не предотвращает повторного вирусного инфицирования.

При наличии преходящих или стойких дефектов иммунитета либо нарушения мукоцилиарного транспорта вирусное инфицирование становится лишь первой фазой заболевания, которая открывает путь бактериальной суперинфекции. Когда реснички пораженных вирусом клеток мерцательного эпителия временно не функционируют, находящиеся в полости носа бактерии получают возможность для достаточно длительного контакта с поверхностью эпителия. Далее через образовавшиеся в результате воздействия вируса дефекты в эпителиальном покрове эти бактерии могут про-

никать в собственный слой слизистой оболочки. Это в свою очередь ведет к усиленной миграции нейтрофилов и макрофагов и активации механизмов антибактериальной защиты.

Различные формы **хронического ИР** редко встречаются в чистом виде. Хронический катаральный ИР может переходить в субатрофическую (атрофическую) либо гипертрофическую формы. Гиперплазия подслизистого слоя часто сочетается с атрофическими изменениями эпителия либо с увеличением количества желез и гиперпродукцией слизи. Гипертрофические процессы чаще касаются нижних носовых раковин, которые увеличиваются в размерах, постепенно занимая все нижние отделы полости носа. Гипертрофия может быть локальной и захватывать преимущественно задние концы раковин, которые в этом случае приобретают вид полипа.

Этиология и патогенез сухого переднего ринита до конца не выяснены. Он может возникать при длительном воздействии пыли и других вредных производственных факторов — горячего сухого воздуха, химических веществ (аммиака, формалина, соляной, азотной и серной кислот и т.д.).

---

## Клинические признаки и симптомы

---

В типичной ситуации клинические проявления острого ИР проходят в своем развитии три последовательные стадии. В каждом конкретном случае отдельные стадии могут быть более или менее выраженными либо полностью отсутствовать, например, в том случае, если не наступает бактериального инфицирования.

**Первая стадия (рефлекторная или продромальная)** развивается быстро вследствие переохлаждения организма

и длится несколько часов. Сначала происходит спазм, а затем паралитическое расширение сосудов и отек носовых раковин. Беспокоят сухость, жжение в полости носа, затруднение носового дыхания, многократное чиханье. Слизистая оболочка носа при передней риноскопии выглядит гиперемированной и сухой.

**Вторая стадия (катаральная или серозная)** длится два-три дня и развивается в результате вирусного инфицирования. Для этой стадии характерны заложенность носа, обильные прозрачные водянистые выделения из носа, снижение обоняния, иногда слезотечение, заложенность ушей и гнусавый оттенок голоса. Обильные выделения могут вызывать раздражение кожи преддверия носа и верхней губы, особенно у детей. Слизистая оболочка носа на этой стадии отечная, влажная, имеет ярко-красный цвет.

**Начало третьей стадии** связано с присоединением бактериального воспаления. Общее состояние улучшается, постепенно восстанавливаются носовое дыхание и обоняние, но выделения приобретают слизисто-гнойный характер и более густую консистенцию. При передней риноскопии такое отделяемое видно в общем носовом ходе и на дне полости носа. Стеkanie носового секрета по задней стенке носоглотки может приводить к развитию мучительного кашля, что особенно характерно для детей. Слизистая оболочка носа на этой стадии остается гиперемированной и отечной, но цвет ее постепенно приближается к нормальному, а просвет носовых ходов постепенно расширяется. Весь цикл болезни завершается за 7—10 дней, но может иметь более короткое abortивное течение либо в неблагоприятных условиях затягивается и приводит к развитию осложнений — синусита, отита, трахеобронхита и др.

**Основным симптомом хронического ИР** является затруднение носового дыхания. Оно может быть непостоянным, сопровождаться периодической заложенностью то одной, то другой половины носа, усиливаться в ночные часы, практически всегда постепенно прогрессирует, заставляет пользоваться сосудосуживающими каплями и в конечном итоге приводит пациента к врачу. Носовое дыхание может быть затруднено по разным причинам: в результате отека или гипертрофии носовых раковин или из-за скопления выделений или корок в общем носовом ходе. Выделения при этом заболевании обычно густые, желтоватого, зеленоватого или серого цвета. Они могут выходить из носа в виде корочек, иногда в выделениях имеется примесь крови.

---

### **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

---

В типичных случаях диагностика острого ИР проста. Характерны острое начало, предшествующий контакт с больным ОРВИ и/или переохлаждение, типичная последовательность появления симптомов. При упорном течении хронического ИР показано исследование мазка из полости носа на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

---

### **Дифференциальный диагноз**

---

Дифференциальный диагноз рецидивирующего острого ИР и АР у детей младшего возраста может представлять большие сложности. У детей следует проводить дифференциальную диагностику хронического ИР с инородным телом (ринолит), хроническим синуситом, первичной цилиарной дискинезией, муковисцидозом и синдромом Янга.

## Общие принципы лечения

В ранней стадии острого ИР, не сопровождающейся выраженными расстройствами общего состояния, достаточно щадящего режима и симптоматического лечения, включающего промывание полости носа теплым физиологическим раствором, горячие ножные ванны и **сосудосуживающие ЛС** коротким курсом:

*Ксилометазолин, 0,1% спрей, по 1—2 дозе в каждую ноздрю 2 р/сут не более 10 сут (взрослым); 0,05% спрей, по 1—2 дозе в каждую ноздрю 2 р/сут (детям) или*

*Нафазолин, 0,1% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут не более 10 сут (взрослым); 0,05% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут (детям) или*

*Оксиметазолин, 0,05% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут не более 10 сут (взрослым); 0,025% капли, по 1—2 капли в каждую ноздрю 2—4 р/сут (детям)*

При подтвержденной бактериальной природе ринита становится обоснованным местное применение **антибактериальных ЛС** сроком на 5—7 дней:

*Мультироцин, назальная мазь, вводить в передние отделы полости носа 2—3 р/сут в течение 5—7 сут или*

*Фрамицетин, назальный спрей, интраназально по 1 дозе в каждую ноздрю 4—6 р/сут или*

*Фузафунгин, назальный аэрозоль, интраназально по 4 дозы в каждую ноздрю 4 р/сут 5—7 сут*

Для облегчения эвакуации густого секрета и корок из полости носа помимо промываний назначают **муколитические ЛС**.

Для местного интраназального применения эффективен **комбинированный препарат с муколитическим и сосудосуживающим действием** в форме аэрозоля, в состав которого входит ацетилцистеин и туаминогептан, обладающий муколитическими, противовоспалительными, антиоксидантными и сосудосуживающими свойствами:

*Ацетилцистеин/туаминогептана сульфат, назальный аэрозоль, по 2 дозы в каждую ноздрю 3—4 р/сут*

С той же целью могут использоваться **увлажняющие средства**, представляющие собой очищенную, обеззараженную и доведенную до концентрации физиологического раствора морскую или минеральную воду.

При лечении рецидивирующего и хронического ринита могут быть использованы пероральные или интраназальные вакцины (ЛС, содержащие лизаты бактерий), которые способствуют повышению иммунитета и профилактике повторных инфекций.

**Противовоспалительные средства.** В многоцентровом клиническом исследовании показана эффективность монотерапии фенспиридом. Препарат вызывает статистически достоверное улучшение симптомов выделения из носа и заложенности носа, позволяя достичь отличных и хороших исходов лечения у 90% больных.

*Фенспирид, таблетки, по 80 мг 3 р/сут внутрь 10 дней; сироп, 10—60 мл/сут в 3 приема 10 дней (детям)*

## Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является исчезновение клинических проявлений.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнения и побочные эффекты лечения сосудосуживающими ЛС для местного применения (см. "Аллергический ринит").

## Ошибки и необоснованные назначения

При неосложненном остром и хроническом ИР назначение антибактериальных ЛС необоснованно.

Из-за имеющихся осложнений местное применение сосудосуживающих ЛС у детей до 2 лет и пациентов с субатрофическими и атрофическими изменениями слизистой оболочки носа ограничено.

# Неаллергический эозинофильный ринит

## Эпидемиология

Эпидемиология неаллергического эозинофильного ринита изучена плохо.

## Этиология и патогенез

Четких данных нет. Возможно, НЭР является первым проявлением непереносимости нестероидных противовоспалительных ЛС.

## Клинические признаки и симптомы

В клинической картине НЭР преобладают прогрессирующее затруднение носового дыхания и снижение обоняния, пароксизмы чихания, профузные водянистые выделения из носа. НЭР характеризуется персистирующим течением и часто приводит к развитию полипозного риносинусита и БА.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При сборе анамнеза не удастся выявить типичных признаков аллергического заболевания, кожные пробы с аллергенами обычно отрицательные, специфические IgE в сыворотке крови отсутствуют. При цитологическом исследовании носового секрета в период клинических проявлений эозинофилы составляют более 10% клеточной популяции.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими видами ринита.

## Общие принципы лечения

К основным ЛС, применяемым в фармакотерапии НЭР, относятся **ГКС для местного применения и ингибиторы лейкотриеновых рецепторов**:

Беклометазон по 50 мкг в каждую ноздрю 2—3 р/сут **или**  
 Будесонид по 100 мкг в каждую ноздрю 2 р/сут **или**  
 Зафирлукаст внутрь по 20 мг 2 р/сут **или**  
 Мометазон по 50 мкг в каждую ноздрю 1 р/сут **или**  
 Монтелукаст внутрь по 10 мг 1 р/сут (перед сном)  
 Флутиказон по 50 мкг в каждую ноздрю 1 р/сут

**Эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в лечении НЭР пока недостаточно изучена. Эти ЛС входят в группу средств базисной терапии у больных с аспириновой БА. Возможно, они найдут свое место и в фармакотерапии НЭР.**

Используется также метод десенсибилизации АСК.

**Метод десенсибилизации** основан на феномене развития толерантности к повторному приему нестероидных противовоспалительных ЛС. Наиболее распространенная схема **пероральной десенсибилизации** заключается в следующем. Пациент принимает АСК каждые 3 часа в возрастающих дозах (1-й день — 3 мг — 30 мг — 60 мг; 2-й день — 100 мг — 300 мг — 600 мг), после каждого приема проводится мониторинг ФВД. При появлении явлений бронхоспазма проводят соответствующее лечение и дозу, вызвавшую реакцию, не увеличивают до момента его исчезновения. При приеме больным ежедневно 600 мг аспирина толерантность к нестероидным противовоспалительным ЛС может сохраняться неопределенно долго, однако при отмене препарата исчезает в течение 2—14 сут. Для предотвращения побочных эффектов со стороны желудочно-ки-

шечного тракта в последние годы стали использовать новую упрощенную схему: 1-й день — 50 мг утром — 50 мг через 8 часов; 2-й день — 500 мг; 3-й день — 100 мг и далее та же доза в течение как минимум 9 месяцев. Десенсибилизацию проводят в условиях стационара, перед первым приемом аспирина устанавливают внутривенный катетер на случай необходимости экстренных мероприятий. ФВД исследуют в начале лечения и после приема каждой последующей дозы АСК, десенсибилизацию продолжают только в том случае, если показатели ФВД снижаются не более чем на 25% от исходных величин.

Для **интраназальной** десенсибилизации при НЭР используют растворимые формы АСК, причем раствор для распыления в полости носа готовят непосредственно перед каждой процедурой. Курс лечения обычно заключается во введении 8 мг АСК через день в течение 6 месяцев. Результаты акустической ринометрии свидетельствуют об уменьшении размеров полипов, а также о снижении экспрессии лейкотриеновых рецепторов слизистой оболочки после курса местной десенсибилизации.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Эффективность лечения оценивается по динамике клинических проявлений.

---

### Осложнения и побочные эффекты лечения

---

Осложнения ГКС для местного применения — см. "Аллергический ринит".

**Длительный прием больших доз АСК** вызывает побочные явления со стороны

желудочно-кишечного тракта у многих больных. При ежедневном приеме 500 мг аспирина такие явления развивались у 20%, а при приеме 1300 мг — у 46% больных.

### Ошибки и необоснованные назначения

Неоправданно длительная терапия ГКС для местного применения и АСК может

привести к развитию осложнений, описанных выше (см. "Осложнения и побочные эффекты лечения").

### Прогноз

НЭР часто осложняется развитием полипозного риносинусита и БА, так как достаточно эффективных методов лечения данного заболевания не существует.

## Вазомоторный ринит

### Эпидемиология

Распространенность ВР не исследовалась; заболевание встречается у различных групп пациентов.

### Классификация

Классификация ВР основана на этиологическом принципе. Выделяют **медикаментозный, гормональный, рефлекторный и идиопатический ВР**.

### Этиология и патогенез

Вазомоторный ринит — хроническое заболевание, при котором дилатация сосудов носовых раковин или назальная гиперреактивность развиваются под воздействием неспецифических экзогенных или эндогенных факторов, но не в результате иммунологической реакции. Роль **пусковых факторов** могут играть:

- холод;
- повышенная влажность;
- горячая или острая пища;

- алкоголь;
- табачный дым;
- факторы, загрязняющие окружающую среду;
- сильные запахи;
- эмоциональный стресс;
- прием некоторых ЛС;
- гормональные перестройки организма.

**Патогенез** ВР мало изучен. Предполагают, что основным патогенетическим механизмом ВР является нарушение деятельности эфферентных структур, отвечающих за регуляцию тонуса сосудистой сети носовых раковин (эта теория не имеет пока научного подтверждения).

**Медикаментозный ринит** чаще всего развивается у лиц, которые длительно (свыше 7—10 дней) пользовались **сосудосуживающими ЛС для местного применения**. Со временем злоупотребление этими ЛС приводит к развитию тахифилаксии и медикаментозной зависимости, требующей все более частого использования ЛС для восстановления носового дыхания. Практически все **ЛС для лечения гипертонической болезни** вызывают повышение кровенаполнения в поло-

сти носа, но чаще других к развитию ВР приводят резерпин, фентоламин, гуанетидин, метилдопа, празозин и ингибиторы АПФ. Некоторые нейролептики (хлорпромазин) и пероральные противозачаточные ЛС могут вызывать аналогичный эффект. По-видимому, при медикаментозном рините происходит угнетение  $\alpha$ -адренорецепторов слизистой оболочки носовой полости.

Наиболее типичным примером **гормонального ринита** является **ринит беременных**. Возможно, что при этом ингибирование ацетилхолинэстеразы эстрогенами приводит к повышению уровня ацетилхолина в крови, что проявляется отеком и гиперсекрецией слизистой оболочки носа.

Аналогичная форма ВР может развиваться во время пубертатного периода.

Изменение характера назального секрета (сгущение) и заложенность носа нередко присутствуют при **гипофункции щитовидной железы**, однако связь между симптомами ринита и продукцией тиреоидных гормонов пока не ясна.

**Рефлекторный ринит.** Самые различные стимулы могут рефлекторно изменять активность вегетативных нервов, иннервирующих слизистую оболочку полости носа и, следовательно, тонус ее сосудов и продукцию желез. Одной из разновидностей рефлекторного ринита является **пищевой ринит**. Эта форма ВР развивается преимущественно у мужчин старше 50 лет, патогенез ее не ясен, но считается, что данный рефлекс опосредуется блуждающим нервом. Пиво, вино и другие алкогольные напитки могут вызывать вазодилатацию и заложенность носа как проявление ВР. **Холодовой** ринит является еще одной из форм рефлекторного ВР. Основную роль в его патогенезе играет **неспецифическая назальная гиперреактивность**.

Некоторые формы ВР сложно точно определить в конкретную категорию. Так называемый **ринит "медового месяца"** может быть по своей природе как гормональным, так и психогенным.

Во многих случаях не удается установить связь между симптомами ВР и конкретными пусковыми факторами, в этих ситуациях ВР определяют как **идиопатический ринит**.

Важную роль в развитии ВР могут играть деформации носовой перегородки, особенно острые гребни и шипы, контактирующие с латеральной стенкой полости носа и вызывающие отек слизистой оболочки в области контакта.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

ВР характеризуется периодическими или стойкими клиническим проявлениями, среди которых основными являются затруднение носового дыхания и водянистые выделения из носа. Приступы чиханья менее характерны. При осмотре нижние носовые раковины выглядят увеличенными, плохо сокращаются при анемизации, их слизистая оболочка застойно гиперемирована, цианотична, иногда бледная, с кровоизлияниями. Увеличенные носовые раковины нередко не позволяют увидеть при передней риноскопии деформации задних отделов перегородки носа, которые являются истинной причиной вазомоторных явлений.

Симптомы **ВР беременных** (в основном заложенность носа), как правило, появляются в начале второго триместра, персистируют в течение всей беременности и обычно исчезают после родов.

Классическим примером **пищевого ВР** является форма, которая характеризуется обильными водянистыми выделениями.

ями из носа во время приема пищи (обычно горячей или острой).

Для **холодового ВР** характерны внезапные приступы чиханья, ринорея и чуть позже заложенность носа, которые появляются при резком охлаждении ног, кистей рук, лица или на сквозняке. Нередко аналогичные симптомы развиваются при контакте с ярким солнечным светом.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Пациенты должны быть обследованы для исключения аллергической природы заболевания (тщательный сбор анамнеза, исследование крови и носового секрета на предмет эозинофилии, при необходимости выполняют кожные пробы с аллергенами).

### Дифференциальный диагноз

Под маской ВР нередко скрываются атипичные формы АР, с которыми и необходимо проводить дифференциальную диагностику. Истинные формы пищевого ВР следует дифференцировать с АР при пищевой сенсibilизации, нередко встречающегося у детей, и перекрестными аллергическими реакциями между пыльцой растений и растительными пищевыми продуктами (яблоко, персик, слива, абрикос, груша, вишня и др.), содержащими родственные аллергены.

### Общие принципы лечения

Большое значение в терапии ВР имеет выявление и устранение пусковых факторов, однако на практике это не всегда возможно.

**Фармакотерапию** начинают с ГКС для местного применения, хотя их эффективность существенно ниже, чем при АР. При **медикаментозном рините** по мере развития эффекта от ГКС пациент должен попытаться снизить суточную дозу и затем отказаться от сосудосуживающих ЛС:

*Беклометазон по 50 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут или*  
*Будесонид по 100 мкг в каждую ноздрю 2 р/сут или*  
*Мометазон по 50 мкг в каждую ноздрю 1 р/сут или*  
*Флутиказон по 50 мкг в каждую ноздрю 1 р/сут*

В случае неэффективности всех остальных методов возможно проведение короткого курса **системной терапии ГКС**:

*Преднизолон внутрь 0,5–1 мг/кг/сут в течение 14 сут с постепенным снижением дозы с 10-х сут*

Применяют также щадящие хирургические вмешательства на нижних носовых раковинах. Предпочтение отдается подслизистым видам **конхотомии**: лазерной, шейверной, остеоконхотомии, вазотомии, ультразвуковой дезинтеграции.

Хирургическая коррекция деформаций перегородки носа должна быть выполнена в начале лечения.

Эмпирически используются **физиотерапия** (электрофорез хлористого кальция, сульфата цинка и др.) и **иглорефлексотерапия**.

### Оценка эффективности лечения

Лечение ВР представляет большие сложности, эффективность используе-

мых методов в большинстве случаев сомнительна.

---

### Осложнения и побочные эффекты лечения

---

Побочные эффекты ГКС для местного применения описаны выше (см. "Аллергический ринит").

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

В России нередко смешивают термины АР и ВР, в результате чего для определения одних и тех же состояний исполь-

зуются различные термины: "ринопатия", "вазомоторная, аллергическая риносинусопатия" и др., и в лечении таких "риносинусопатий" зачастую применяются любые методы, в том числе и те, эффективность которых весьма сомнительна (гомеопатическая терапия, фитотерапия, фузафунгин, инъекции ГКС-депо в носовые раковины и т.д.). Данных об эффективности заместительной гормональной терапии в отношении симптомов ВР на фоне гипопункции щитовидной железы нет.

---

### Прогноз

---

Благоприятный.

## Атрофический ринит

---

### Эпидемиология

---

Сведения о распространенности АР в целом популяции отсутствуют. В последние годы в России классические формы озены встречаются редко, однако увеличивается распространенность вторичных (ятрогенных) АР, вызванных выполнением чрезмерно радикальных хирургических вмешательств на носовых раковинах.

---

### Этиология и патогенез

---

**Атрофический ринит (озена)** характеризуется дегенеративными и склеротическими изменениями слизистой оболочки и метаплазией цилиндрического эпителия в плоский, вызванными воздействием внешних факторов (например, весьма типично развитие АР у наркоманов, систематически принима-

ющих кокаин) или хирургической травмы.

Атрофический процесс в полости носа связывают со специфическим возбудителем — *Klebsiella ozenae*. Пока не доказано, является ли этот микроорганизм первичным возбудителем этой формы ринита или она колонизирует полость носа в тех случаях, когда там создаются определенные условия, например, при железодефицитной анемии. Атрофический процесс захватывает не только слизистую оболочку, но и внутриносовые костные структуры, вызывая их постепенную резорбцию. Это приводит к значительному расширению просвета полости носа, что еще более усиливает высушивающее действие струи вдыхаемого воздуха и образование корок.

В отдельную форму атрофического ринита выделяют так называемый "**синдром пустого носа**", развивающийся после

хирургического удаления носовых раковин и широкого вскрытия пазух решетчатой кости.

## Клинические признаки и симптомы

Основные симптомы атрофического ринита — образование корок, затрудняющих носовое дыхание, и реже — неприятный запах из носа.

Характерна риноскопическая картина — резко расширенная полость носа с редуцированными носовыми раковинами и большое количество засохшего гнойного отделяемого, образующего крупные корки серо-зеленого цвета, которые obtурируют ее просвет.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимы:

- микробиологическое исследование носового секрета;
- определение уровня железа в сыворотке крови;
- рентгенография или компьютерная томография околоносовых пазух (для исключения сопутствующего синусита).

## Дифференциальный диагноз

Постановка диагноза атрофического ринита не вызывает затруднений.

## Общие принципы лечения

Лечение симптоматическое. Основным методом остается регулярная ирригация

полости носа с целью удаления корок и увлажнения слизистой оболочки. Пациенты могут самостоятельно промывать полость носа теплым (35—40°C) изотоническим или буферным гипертоническим раствором либо оториноларинголог производит туалет полости носа, удаляя патологический секрет отсосом. При наличии обильного гнойного отделяемого и обострении сопутствующего синусита промывают полость носа растворами противомикробных ЛС или назначают курс системной **антибактериальной терапии**. ЛС подбирают с учетом чувствительности конкретного возбудителя:

*Амикацин по 1 г, растворить в 1 л дистиллированной воды, промывание полости носа (носовой души) 2 р/сут в течение 4 нед **или***  
*Рифампицин по 0,6 г 2 р/сут в течение 4 нед **или***  
*Ципрофлоксацин внутрь по 250—500 мг 2 р/сут 14 сут*

Местно применяют растворы, масла и мази, содержащие витамины (А, В<sub>2</sub>) и **муколитики**:

*Ацетилцистеин, назальный аэрозоль, интраназально по 2 дозы (с интервалом 5 мин) в каждую ноздрю 3—4 р/сут*

**Комбинированные препараты (муколитики + сосудосуживающие):**

*Ацетилцистеин/туаминогептана сульфат, назальный аэрозоль, по 2 дозы в каждую ноздрю 3—4 р/сут*

Проводится терапия железодефицитной анемии. Хирургическое лечение при атрофическом рините заключается в имплантации под слизистую оболочку в

области дна полости носа и перегородки губчатой кости, аутохряща, околоплодных оболочек, сетчатого лавсана, тефлона, капрона и других аллопластических материалов. Эти вмешательства, выполняемые с целью сужения носовых ходов, не всегда дают желаемый эффект.

### Оценка эффективности лечения

Эффект от проводимого лечения оценивают на основании изменения клинических проявлений (уменьшение неприятного запаха из носа) и риноскопической картины (уменьшение количества корок, улучшение состояния слизистой оболочки).

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Аминогликозидные антибиотики обладают ототоксическим и нефротоксическим действием. Хирургическое сужение просвета полости носа за счет подсадки под слизистую оболочку хряща, кости и тем более синтетических материалов сопровождается высоким риском их отторжения, нагноения и прогрессирования заболевания.

### Ошибки и необоснованные назначения

Лечение часто бывает неэффективным у наркоманов-кокаинистов, которые, про-

должая принимать наркотик, обычно скрывают это от врача. Проведение дальнейшей терапии в подобных условиях нецелесообразно.

### Прогноз

Прогноз неблагоприятный. Все существующие методы лечения дают кратковременный эффект. Вскоре после прекращения лечебных мероприятий симптомы заболевания рецидивируют.

### Литература

1. *Аллергический ринит у детей. Пособие для врачей.* М., 2002.
2. Лопатин А.С., Гуцин И.С., Емельянов А.В. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Consilium medicum. Приложение.* 2001; 33—44.
3. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). WHO Initiative.* 2001.
4. Van Cauwenberge P., Bachert C., Bousquet J. et al. *Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis EAACI Position Paper. Allergy.* 2000; 55: 116—134.
5. Van Kempen M., Bachert K., Van Cauwenberge P. *An Update on the Pathophysiology of Rhinovirus Upper Respiratory Tract Infections Rhinology.* 1999; 37: 97—103.

## Глава 23. Грипп

### Указатель описаний ЛС

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| <b>Адреномиметики</b>                |     |
| Ксилонметазолин                      |     |
| Нафазолин                            |     |
| Оксиметазолин                        | 724 |
| <b>Антимикробные ЛС</b>              |     |
| Азитромицин                          | 606 |
| Зитролид                             | 668 |
| Хемомицин                            | 794 |
| Амоксициллин                         | 614 |
| Флемоксин солютаб                    | 774 |
| Амоксициллин/клавуланат              | 615 |
| Аугментин                            | 624 |
| Медоклав                             | 701 |
| Панклав                              | 730 |
| Феноксиметилпенициллин               | 771 |
| Цефтриаксон                          | 804 |
| Медаксон                             | 700 |
| Офрамакс                             | 728 |
| Цефуроксим                           | 805 |
| Аксетин ЛТД                          | 609 |
| <b>Глюкокортикоиды</b>               |     |
| Дексаметазон                         | 657 |
| Дексамед                             | 657 |
| Преднизолон                          | 736 |
| Медопред                             | 702 |
| <b>Муколитики и отхаркивающие ЛС</b> |     |
| Амброксол                            | 610 |
| Медовент                             | 700 |
| Ацетилцистеин                        | 629 |
| Флуимуцил гранулы                    | 777 |
| Флуимуцил раствор                    | 778 |
| Флуимуцил таблетки                   | 779 |
| Бромгексин                           | 644 |
| Карбоцистеин                         | 677 |
| <b>НПВС:</b>                         |     |
| Ацетилсалициловая кислота            | 626 |
| Парацетамол (Ацетаминофен)           | 731 |
| <b>Противовирусные ЛС</b>            |     |
| Арбидол                              |     |
| Интерферон альфа                     |     |
| Озелтамивир                          |     |
| Римантадин                           |     |
| <b>Противокашлевые ЛС</b>            |     |
| Бутамират                            | 646 |
| Глауцин                              | 654 |
| Декстрометорфан                      | 661 |
| Леводропропизин                      |     |
| Преноксидиазин                       |     |
| <b>Другие ЛС</b>                     |     |
| Диазепам                             |     |
| Дроперидол                           |     |
| Ибупрофен                            |     |
| Маннитол                             |     |
| Метамизол натрия                     |     |
| Натрия оксидат                       |     |
| Тилорон                              |     |
| Фенобарбитал                         |     |
| Фуросемид                            |     |

Грипп — острое инфекционное вирусное заболевание, характеризующееся высокой контагиозностью и быстрой распространения, протекающее с симптомами общей интоксикации, высокой кратковременной лихорадкой и поражением дыхательных путей.

### Эпидемиология

В настоящее время в циркуляции одновременно находятся два подтипа ВГ А (H1N1 и H2N2) и ВГ типа В, которые могут одновременно или последовательно участвовать в эпидемиологическом процессе. На сегодняшний день эпидемии гриппа возникают практически ежегодно, однако доля гриппа в общей заболеваемости ОРВИ снизилась.

**Источником инфекции** служит человек с манифестной или стертой формой гриппа, который наиболее опасен в первые дни заболевания. Распространение инфекции происходит воздушно-капельным путем, однако не исключается возможность передачи вируса через предметы обихода. В результате перенесенного заболевания развивается стойкий типоспецифический иммунитет, повторные заболевания обусловлены заражением новыми антигенными вариантами ВГ. В последние годы доказан факт передачи вируса гриппа типа А от птиц человеку.

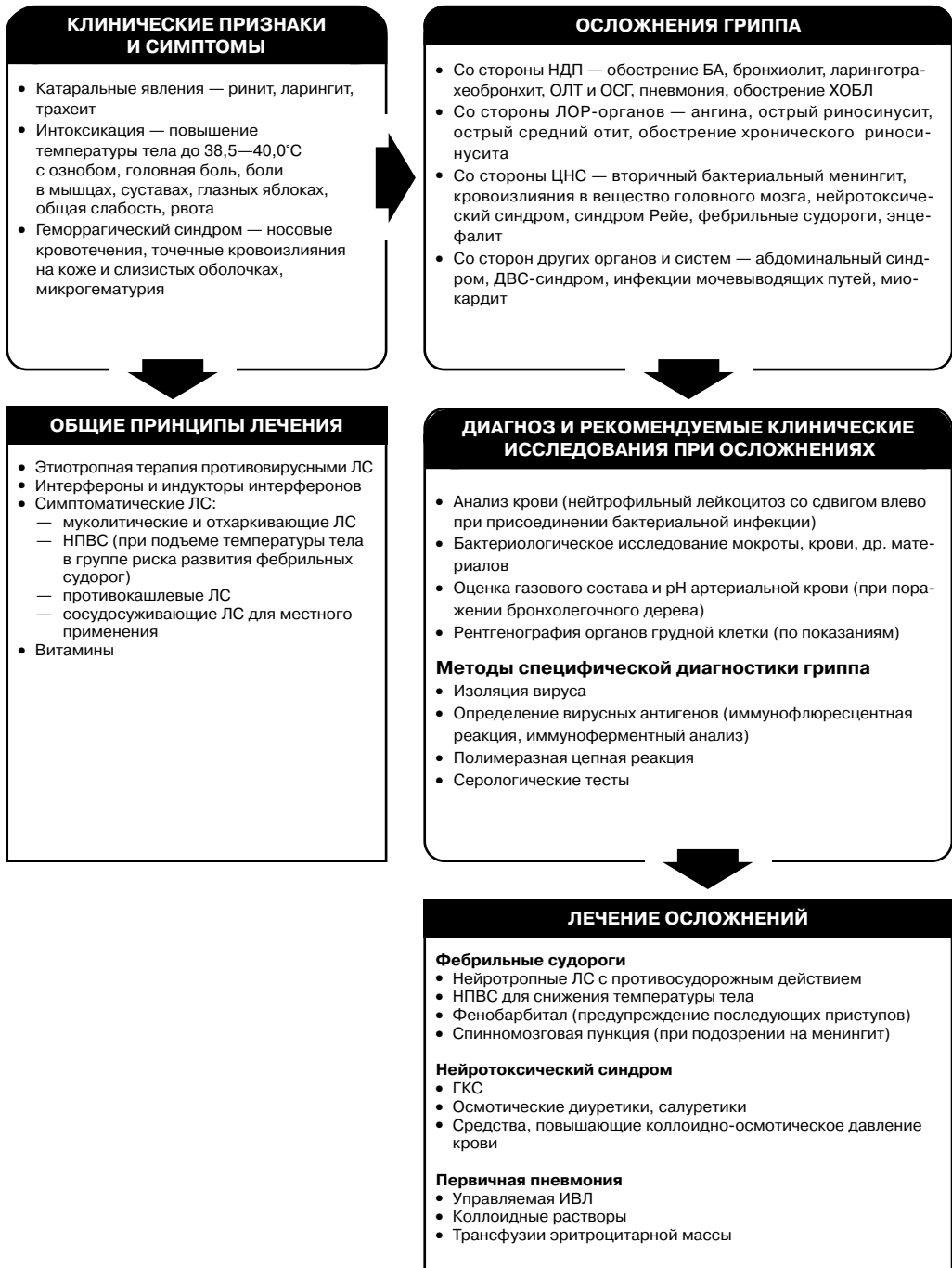
**Восприимчивость** к гриппу всеобщая. Заболеваемость у детей в 4—5 раз превышает таковую у взрослых. Эпидемии гриппа характеризуются быстротой распространения и в основном продолжаются 1—1,5 месяца (обычно в зимние месяцы). За это время переболевает от 5 до 15% населения, при этом около 50% заболевших составляют дети. После прекращения эпидемии отмечаются спорадические случаи заболевания.

### Классификация

Общепринятой классификации гриппа не существует.

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

грипп



Прежде всего выделяют **неосложненный грипп и грипп, протекающий с осложнениями**.

Сохранила свое значение и старая классификация, предложенная Ф.Г. Эпштейном, согласно которой выделяют: **типичную, атипичную и молниеносную** формы гриппа с развитием геморрагической пневмонии.

В зависимости от выраженности клинических проявлений (тяжести интоксикации, наличия осложнений) различают **легкую, среднетяжелую и тяжелую** формы гриппа.

---

### Этиология и патогенез

---

ВГ — РНК-содержащие вирусы, которые образуют семейство *Orthomyxoviridae*. С учетом особенностей нуклеопротеидного антигена выделяют вирусы гриппа А, В и С. Антигены гемагглютинин (Н) и нейраминидаза (N), находящиеся на внешней оболочке вируса, определяют его штаммовую принадлежность.

ВГ, особенно типа А, характеризуются изменчивостью поверхностных антигенов.

Различают два вида изменчивости:

- антигенный дрейф (частичное обновление антигенных детерминант). С антигенным дрейфом связывается периодичность возникновения эпидемий;
- антигенный шифт (полная замена фрагмента генома, кодирующего гемагглютинин или нейраминидазу). В результате возникает новый подтип вируса, что влечет за собой развитие пандемии.

Для вируса гриппа С характерна стабильность антигенной структуры, с ним связаны спорадические случаи заболевания, иногда небольшие вспышки в детских коллективах.

Входными воротами для ВГ является слизистая оболочка ДП (место **первичной локализации инфекции и развития патологического процесса**). Внутриклеточное размножение вирусов приводит к структурным изменениям, гибели и отторжению клеток, что клинически проявляется **катаральным воспалением ДП** (особенно трахеи).

Патологический процесс при гриппе развивается быстро. Вирус из мест первичной локализации попадает в кровь (стадия **виремии**), появляются признаки **интоксикации**.

ВГ оказывает токсическое действие на сосудистую и нервную системы. За счет повышения проницаемости сосудов, ломкости их стенок и нарушения капиллярного кровообращения развивается **геморрагический синдром**.

С нарушением церебральной гемодинамики и отеком мозговой ткани связано развитие **нейротоксического синдрома**.

ВГ подавляет двигательную активность мерцательного эпителия, угнетает клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым **нарушая неспецифическую резистентность организма**. Это может привести к присоединению **вторичной бактериальной инфекции**.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Инкубационный период при гриппе составляет 1—3 дня. Заболевание начинается остро. Одновременно появляются катаральные явления и признаки интоксикации с преобладанием последних.

**Катаральные явления.** У большинства пациентов развивается **ринит**, проявляющийся гиперемией и набуханием слизистой оболочки носа, затруднением дыхания, затем появляются незначительные серозные и серозно-слизистые выделения.

Почти у всех пациентов выявляются характерные изменения со стороны ротоглотки. Обычно отмечается резкая гиперемия, отечность и зернистость мягкого неба, дужек, язычка, миндалин, задней стенки глотки. Изолированный **ларингит** при гриппе встречается редко и проявляется охрипlostью голоса, афонией. При **трахеите** пациентов беспокоит сухой, нередко болезненный, саднящий кашель, иногда сопровождающийся возникновением боли за грудиной (по ходу трахеи). При аускультации дыхание в легких везикулярное, иногда с жестким оттенком, могут выслушиваться кратковременные сухие хрипы.

**Признаки интоксикации.** Характерно **повышение температуры тела** до 38,5—40,0°C, озноб. Частота пульса обычно соответствует температуре, иногда имеет место относительная брадикардия. К постоянным симптомам относятся: **головная боль** (в лобно-височной области), **боли в мышцах, суставах, глазных яблоках**. Отмечается общая слабость, которая держится на протяжении всего заболевания, сохраняясь нередко и в периоде

реконвалесценции. У некоторых пациентов, чаще у детей, наблюдается рвота.

**Геморрагический синдром**, развивающийся при выраженной интоксикации, проявляется в виде носовых кровотечений, точечных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, микрогематурии.

Лихорадка при гриппе держится от 2 до 5 дней, редко дольше (температура тела снижается резко, отмечается потливость). Катаральные явления проходят через 10—14 дней.

**При атипичных формах гриппа** лихорадка или катаральные явления могут отсутствовать.

**У детей первых 3—5 месяцев жизни** заболевание развивается медленнее, температура тела обычно не бывает высокой (лихорадка может отсутствовать). Несмотря на скудную клиническую симптоматику, грипп у детей этого возраста очень опасен и часто приводит к развитию осложнений.

В зависимости от типа и штамма ВГ, вызвавшего эпидемию, классическая клиническая картина заболевания может изменяться (**табл. 23.1**)

**Таблица 23.1. Осложнения гриппа**

| Дыхательные пути  | ЛОР-органы                           | Нервная система                          | Другие осложнения и синдромы                 |
|---|--------------------------------------|--|--|
| Бронхиальная астма (обострение)                           | Ангина                               | Вторичный бактериальный менингит         | Абдоминальный синдром (боли в животе, рвота) |
| Бронхиолит (редко)  | Острый риносинусит                   | Кровоизлияния в вещество головного мозга | ДВС-синдром                                  |
| Бронхит   | Острый средний отит                  | Нейротоксический синдром                 | Инфекции мочевыводящих путей                 |
| Ларинготрахеобронхит                                      | Хронический риносинусит (обострение) | Синдром Рейе                             | Миокардит (редко)                            |
| Острый ларинготрахеит с острым стенозом гортани (у детей) |                                      | Фебрильные судороги                      |  |
| Пневмония   |                                      | Энцефалит (редко)                        |  |
| Хроническая обструктивная болезнь легких (обострение)     |                                      |  |  |

При наличии указанных осложнений необходимо определить роль вторичной бактериальной инфекции в их развитии.

**Первичная пневмония** развивается обычно в первые 24 — 48 часов от начала заболевания, носит **геморрагический** характер, протекает очень тяжело с выраженной одышкой, цианозом, кровавистой мокротой, быстро развивается геморрагический отек легких. Физикальные признаки такой пневмонии скудны, однако на рентгенограммах в обоих легких обнаруживаются очаговые затемнения округлой или неправильной формы на фоне усиления сосудистого рисунка. Летальный исход наступает на 4—5-й день.

**Вторичная пневмония** обусловлена присоединением бактериальной инфекции и встречается чаще первичной. Наиболее частыми ее возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

У детей (особенно раннего возраста) часто развивается **острый средний отит**. Возможно как вирусное, так и бактериальное (в большинстве случаев) поражение среднего уха. К наиболее частым возбудителям данного осложнения относятся *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* группы A, *H. influenzae*, реже *S. aureus* и *Branchamella catarrhalis*.

Клинические признаки **нейротоксического синдрома** (нейротоксикоза), который развивается у детей при выраженной интоксикации в первые 3 дня болезни, включают тахикардию, тахипноэ, гипервентиляцию, гипертермию, судороги, нарушение сознания.

**Синдром Рейе** характеризуется развитием нейротоксикоза в сочетании с жировой дистрофией внутренних органов (преимущественно печени). Наблюдается относительно редко у детей и

подростков во время эпидемии гриппа. Его развитию способствует прием ацетилсалициловой кислоты. В анализе крови определяется повышение уровня "печеночных" трансаминаз и свободных ионов аммония.

**Фебрильные судороги** нередко возникают у детей (особенно раннего возраста) при высокой температуре тела (39°C и выше). У детей группы риска (имеющих в анамнезе родовую травму, нарушение мозгового кровообращения, судороги и т.д.) возможно развитие судорог и при более умеренной лихорадке. Чаще всего наблюдаются неосложненные фебрильные судороги — один приступ генерализованных клонико-тонических или тонических судорог в течение суток длительностью от нескольких секунд до 15 мин. При осложненных судорогах в течение суток наблюдается несколько парциальных приступов или припадков продолжительностью более 15 мин.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

В период эпидемии диагноз гриппа ставится на основании клинических проявлений и данных эпидемиологического анамнеза.

Лабораторные и инструментальные методы исследования применяются в основном при осложненных формах заболевания.

- **Анализ крови:** в первые сутки болезни выявляется лейкоцитоз с нейтрофилезом, затем общее количество лейкоцитов снижается, может появиться нейтропения с относительным лимфоцитозом. Диагностический признак присоединения бактериальной инфекции — наличие лейкоцитоза с нейтрофилезом и сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

- **Бактериологическое исследование мокроты, крови** или других материалов проводится в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции.
- **Газовый состав и рН артериальной крови** определяют при тяжелых формах гриппа, поражении бронхов и легких.
- **Рентгенография органов грудной клетки** проводится по показаниям. В ранние сроки болезни выявляется двустороннее усиление легочного рисунка за счет расширения преимущественно крупных сосудистых тканей и корней легких. В случае развития бронхолегочных осложнений на рентгенограмме определяются очаговые уплотнения, иногда моносегментарный отек легкого.

#### Методы специфической диагностики гриппа

- **Изоляция вируса.** Выделение вируса проводят в куриных эмбрионах или клеточных культурах из материалов (соскобы со слизистой ротоглотки и носа), взятых в острый период болезни (лучше в первые дни).
- **Определение вирусных антигенов** проводят с помощью иммунофлуоресцентной реакции или иммуноферментного анализа (быстрый метод диагностики). Материал для исследования забирают со слизистой оболочки полости носа.
- **Полимеразная цепная реакция** служит для выявления вирусной РНК.
- **Серологические тесты.** Нарастание титра гемагглютинирующих и комплементсвязывающих антител в парных сыворотках, полученных в начале заболевания и в период реконвалесценции (с интервалом не менее 7 дней), в 4 раза и более служит доказательством перенесенной инфекции.

### Дифференциальный диагноз

Во время эпидемии грипп становится наиболее частым, но не единственным заболеванием ДП. Его необходимо дифференцировать с другими ОРВИ (аденовирусной, респираторно-синцитиальной, парагриппозной, риновирусной и другими инфекциями). При этом следует учитывать избирательность поражения отдельных участков ДП, наличие и выраженность тех или иных клинических проявлений, особенности течения заболевания.

### Общие принципы лечения

#### Цели лечения:

- подавление активности вирусной инфекции;
- уменьшение выраженности клинических проявлений;
- предупреждение развития и лечение осложнений;
- достижение полного клинического выздоровления.

### Фармакотерапия неосложненного гриппа

К средствам этиотропной терапии относятся **противовирусные ЛС**, которые сокращают продолжительность лихорадки, снижают риск возникновения осложнений, препятствуют обострению хронических заболеваний:

*Арбидол внутрь до еды по 200 мг 4 р/сут в течение 3–5 сут (взрослым и детям старше 12 лет); по 25 мг 3–4 р/сут в течение 3–5 сут (детям до 2 лет); по 50 мг 3–4 р/сут в течение 3–5 сут*

(детям 2—6 лет); по 100 мг 3—4 р/сут в течение 3—5 сут (детям 6—12 лет) **или**

*Римантадин* внутрь после еды, запивая водой, 300 мг/сут в 1—3 приема — 1-е сут, далее по 100 мг 2 р/сут — 2 сут, далее 100 мг 1 р/сут — 2 сут (взрослым); по 50 мг 2 р/сут в течение 5 сут (детям 7—10 лет); по 50 мг 3 р/сут в течение 5 сут (детям старше 10 лет) **или**

*Озелтамивир* внутрь по 75 мг 2 р/сут в течение 5 сут (взрослым и детям старше 12 лет)

Следует отметить, что римантадин оказывает противовирусное действие только при гриппе А.

**Интерфероны и индукторы интерферона**, которые также обладают противовирусной активностью, считаются **ЛС резерва**:

*Интерферон альфа интраназально* по 3 капли (3000 МЕ) в каждый носовой ход 6—8 р/сут в течение 5 сут (взрослым); по 2 капли (2000 МЕ) в каждый носовой ход 3 р/сут в течение 5 сут (детям 1—3 лет); по 2 капли (2000 МЕ) в каждый носовой ход 4 р/сут в течение 5 сут (детям 3—14 лет) **или**

*Тилорон* внутрь после еды 0,125—0,25 г/сут — 2 сут, далее по 0,125 г/сут на 4—6-е сут (взрослым)

**Назначение симптоматических ЛС** оправдано в тех случаях, когда те или иные симптомы резко выражены и ухудшают самочувствие и состояние пациентов.

**Муколитические и отхаркивающие ЛС** показаны при продуктивном кашле с большим или меньшим количеством вязкой, трудно отделяемой мокроты:

*Амброксол* внутрь по 30 мг 2—3 р/сут (взрослым и детям старше 12 лет); по 7,5 мг 2 р/сут (детям до 2 лет); по 7,5 мг 3 р/сут (детям 2—5 лет); по 15 мг 2—3 р/сут (детям 5—12 лет) **или**

*Ацетилцистеин* внутрь 400—600 мг/сут в 1—2 приема или 200 мг в 2—3 приема (взрослым); по 10 мг/кг/сут (детям до года); по 100 мг 2 р/сут (детям 1—2 лет); по 100 мг 3 р/сут (детям 2—6 лет); по 200 мг 2—3 р/сут (детям 6—14 лет) **или**

*Бромгексин* внутрь по 8—16 мг 3 р/сут (взрослым и детям старше 14 лет); по 4 мг 3 р/сут (детям до 6 лет); по 8 мг 3 р/сут (детям 6—14 лет) **или**

*Карбоцистеин*, 5% сироп, внутрь по 15 мл 3 р/сут (взрослым); 2,5% сироп, по 2,5—5 мл 4 р/сут (детям 2—5 лет); 2,5% сироп, по 10 мл 4 р/сут (детям 5—12 лет)

**Противокашлевые ЛС** применяются при выраженном и мучительном сухом кашле. Необходимость в их назначении возникает относительно редко:

*Бутамират*, сироп, внутрь по 30 мл 3 р/сут (взрослым); по 10 мл 3 р/сут (детям 3—6 лет); по 15 мл 3 р/сут (детям 6—9 лет); по 15 мл 4 р/сут (детям старше 9 лет) **или**

*Бутамират*, капли, внутрь по 10 капель 4 р/сут (детям 6—12 мес); по 15 капель 4 р/сут (детям 1—3 лет); по 25 капель 4 р/сут (детям старше 3 лет) **или**

*Декстрометорфан*, сироп, внутрь по 15 мг (1 чайная ложка сиропа) 4 р/сут (взрослым и детям старше 12 лет); по 7,5 мг

4 р/сут (детям 6—12 лет) **или**  
 Глауцин внутрь после еды по 40 мг  
 2—3 р/сут (взрослым); по 10 мг  
 2—3 р/сут или по 1 мг/кг  
 3 р/сут (детям до 4 лет);  
 по 10—30 мг 2—3 р/сут (детям  
 старше 4 лет) **или**

Леводропропизин внутрь, в перерывах между едой, разведя в 100 мл воды, до прекращения кашля, по 60 мг (10 мл сиропа или 20 капель) 1—3 р/сут не более 1 нед (взрослым и детям старше 12 лет); по 1 мг/кг 1—3 р/сут (детям 2—12 лет). Интервал между приемом леводропропизина должен составлять не менее 6 ч **или**

Преноксдиазин внутрь, не разжевывая по 100 мг 3—4 р/сут (взрослым); по 25—50 мг 3—4 р/сут (детям)

**НПВС** назначают при подъеме температуры тела  $\geq 38,5$  —  $39^\circ\text{C}$  (у детей, входящих в группу риска развития фебрильных судорог, при температуре тела  $\geq 38^\circ\text{C}$ ). Эти ЛС применяются однократно, при необходимости повторно. Для достижения более быстрого жаропонижающего эффекта возможно применение парентеральной формы метамизола натрия.

Ацетилсалициловая кислота внутрь однократно 500 мг (взрослым) **или**  
 Ибупрофен внутрь однократно 10—15 мг/кг (детям) **или**

Парацетамол внутрь однократно 500 мг (взрослым); 10 мг/кг (детям) **или**

Метамизол натрия, 50% раствор, в/м или в/в по 1—2 мл (взрослым); 0,1—0,5 мл (детям)

Местное применение **сосудосуживающие ЛС** оправдано при резком нарушении носового дыхания:

Ксилометазолин, 0,1% раствор, интраназально по 1—2 дозе в каждый носовой ход 4 р/сут в течение 1—3 сут (взрослым); 0,05% капли, по 1—2 капли в каждый носовой ход 2 р/сут в течение 1—3 сут (детям до 6 лет); 0,05% капли, по 2—3 капли в каждый носовой ход 4 р/сут в течение 1—3 сут (детям старше 6 лет) **или**

Нафазолин, 0,1% капли, интраназально по 1—3 капли в каждый носовой ход 4 р/сут в течение 1—3 сут (взрослым); 0,01% капли, по 1—2 капли в каждый носовой ход 2 р/сут в течение 1—3 сут (детям до 2 лет); 0,05% капли, по 1—2 капли в каждый носовой ход 2 р/сут в течение 1—3 сут (детям старше 2 лет) **или**

Оксиметазолин, 0,05% капли, интраназально по 1—2 капли в каждый носовой ход 2—3 р/сут в течение 1—3 сут (взрослым и детям старше 7 лет); 0,01% капли, по 1—2 капли в каждый носовой ход 2—3 р/сут в течение 1—3 сут (детям моложе 2 лет); 0,025% капли, по 1—2 капли в каждый носовой ход 2—3 р/сут в течение 1—3 сут (детям 2—6 лет)

Показано также назначение **комбинированных ЛС** с муколитическим и сосудосуживающим действием:

Ацетилцистеин/туаминогептан сульфат, аэрозоль назальный 10мл, по 2 дозы аэрозоля в каждую половину носа 3—4 р/сут (взрослым), по 1 дозе аэрозоля в каждую половину носа 3—4 р/сут (детям старше 2 лет)

Назначение **мультивитаминных препаратов** показано в тяжелых случаях гриппа и у ослабленных больных.

## Фармакотерапия осложнений гриппа и отдельных синдромов

**Первичная гриппозная пневмония.** Терапия этого осложнения не разработана. По клинической картине и тяжести процесса гриппозная пневмония соответствует острому респираторному дистресс-синдрому. Основная задача лечения — обеспечить адекватную доставку кислорода к тканям.

- Проводится управляемая искусственная вентиляция легких на фоне низких дыхательных объемов (6 мл/кг) с целью предупреждения баротравмы. Допускается приемлемая гиперкапния ( $P_aCO_2$  40—50 мм рт. ст.).
- Объем инфузии ограничивают 20 мл/кг/сут.
- Коллоидные растворы применяются только при снижении онкотического давления плазмы крови. В условиях высокой проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны они быстро покидают сосудистое русло и могут усилить отек легких.
- Для стабилизации гематокрита на уровне 40% проводят трансфузии эритроцитарной массы.

**Фармакотерапия вторичной бактериальной пневмонии и других осложнений, обусловленных вторичным бактериальным инфицированием ДП,** описаны в соответствующих главах.

▣ См.: гл. 24. "Пневмония", гл. 25. "Бронхит", гл. 29. "Хроническая обструктивная болезнь легких".

### Осложнения, развивающиеся преимущественно у детей

**Острый стеноз гортани,** развившийся на фоне гриппа, отличается особой тяжестью из-за наличия выраженной интоксикации. Лечение, описанное в главе "Ост-

рый ларинготрахеит и острый стеноз гортани", проводится на фоне этиотропной терапии.

Для купирования возбуждения и беспокойства, которые наблюдаются у больных с острым стенозом гортани, необходима **седативная терапия (только под постоянным врачебным контролем, желательна в условиях отделения интенсивной терапии)**. При субкомпенсированном стенозе гортани в этих целях достаточно введения диазепама, при декомпенсированном стенозе используется дроперидол:

Диазепам, 0,5% раствор, в/м или в/в 0,25 мг/кг однократно (возможно повторное введение) **или**  
Дроперидол 0,25 мг/кг в/м или в/в однократно (возможно повторное введение)

Основой **фармакотерапии острого среднего отита** являются **антибактериальные ЛС**, которые назначаются с учетом предполагаемого возбудителя:

### ЛС выбора:

Азитромицин внутрь  
10 мг/кг/сут 1 р/сут в течение 3 сут **или**  
Амоксициллин внутрь 40—60 мг/кг/сут в 3 приема в течение 7—10 сут

### Альтернативные ЛС:

Амоксициллин/клавуланат  
внутри 50 мг/кг/сут в 3 приема в течение 7—10 сут **или**  
Цефуроксим внутри по 125—250 мг 2 р/сут или 40—100 мг/кг/сут в 3 приема (максимальная суточная доза)

— 1000 мг) в течение 7–10 сут; в/м или в/в 40–100 мг/кг/сут в 3 введения в течение 7–10 сут **или**  
 Цефтриаксон в/м или в/в 20–80 мг/кг/сут 1 р/сут в течение 7–10 сут

При лечении **фебрильных судорог** используют **нейротропные ЛС**, обладающие противосудорожным действием. **ЛС выбора** считается диазепам (эфф-ект достигается не всегда:

Диазепам, 0,5% раствор, в/м или в/в 0,25 мг/кг однократно (воз-можно повторное введение)

В качестве **альтернативного ЛС** применяется натрия оксидат:

Натрия оксидат, 20% раствор, в/в медленно, разведя в 20 мл 5% рас-твора глюкозы, в течение 5–8 мин 70–100 мг/кг

С целью предупреждения последую-щих приступов судорог, особенно у де-тей группы риска, применяется фено-барбитал:

Фенобарбитал  
 внутрь 3–5 мг/кг/сут

Одновременно с нейротропными ЛС назначают **НПВС** для снижения темпе-ратуры тела:

Метамизол натрия, 50% раствор,  
 в/м по 0,1 мл на 1 год жизни

При подозрении на **менингит, упорном судорожном синдроме** проводится спин-номозговая пункция.

Основные задачи фармакотерапии **ней-ротоксического синдрома**:

- предупреждение или ликвидация оте-ка головного мозга;
- устранение чрезмерного возбуждения центральной нервной системы;
- уменьшение выраженности дыхатель-ной недостаточности;
- купирование судорог;
- ликвидация дисциркуляторных расст-ройств;
- коррекция метаболических нарушений;
- уменьшение выраженности интокси-кации;
- нормализация температуры тела.

Фармакотерапия проводится в зависи-мости от имеющихся клинических про-явлений и тяжести состояния пациента.

Непосредственной причиной смерти при нейротоксическом синдроме стано-вится отек головного мозга, поэтому пре-дупреждение его развития или ликвида-ция — основная цель фармакотерапии.

Патогенетически обосновано назначе-ние **ГКС**:

Дексаметазон в/в медленно струй-но или капельно по 0,2–0,4 мг/кг 4 р/сут в течение 1–5 сут (детям) **или**

Преднизолон в/в медленно струйно или капельно 300–500 мг/сут в 4 введения в течение 1–5 сут (взрослым); 8–10 мг/кг/сут (детям)

Применяются также осмотические **диу-ретики** и салуретики (однократно, с по-следующей оценкой клинического эффек-та и при необходимости с повторным вве-дением), а также средства, повышающие коллоидно-осмотическое давление крови.

Маннитол, 15% раствор, в/в 0,5–1 г сухого вещества/кг **или**

Фуросемид, 1% раствор, в/в или в/м 40 мг (взрослым); 1 мг/кг (детям)

Диуретики применяются однократно, с последующей оценкой клинического эффекта и при необходимости повторным введением.

## Профилактика гриппа

### Вакцинопрофилактика

Эффективность иммунопрофилактики при гриппе доказана многолетним мировым опытом и является единственной мерой профилактики, рекомендованной ВОЗ. Для других ОРВИ этот метод не имеет серьезных перспектив в связи с полиэтиологичностью возбудителей.

В список прививок МЗ РФ, проводимых по эпидпоказаниям, включены лица с высоким риском развития гриппа, его осложненного течения или летального исхода:

- старше 60 лет;
- страдающие хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющие ОРЗ;
- дети дошкольного возраста;
- школьники;
- медицинские работники;
- работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений;
- воинские контингенты.

Вакцинацию против гриппа также рекомендуют как средство индивидуальной защиты от заболевания. Эффект вакцинации составляет 70—90%. У привитых лиц заболевание протекает в легкой форме и без осложнений. После вакцинации иммунитет вырабатывается через 14—28 суток, он кратковременный (6—12 мес) и типоспецифичный. В России зарегистрированы субъединичные и сплит-вакцины. В связи с изменением вируса каждый год ВОЗ дает рекомендации компаниям-производителям по штаммовому составу вакцин на предстоящий сезон.

Все вакцины проходят сертификацию и обязаны соответствовать этому требованию. При заражении иммунизированных лиц другими разновидностями вируса гриппа заболевание протекает в более легкой форме. У привитых против гриппа детей отмечено снижение частоты ОРВИ.

### ЛС для экстренной профилактики гриппа

Экстренная профилактика показана в период эпидемии гриппа лицам, находящимся в контакте с больными. Используются **противовирусные ЛС и препараты интерферона**:

*Арбидол внутрь до еды 200 мг  
1 р/сут в течение 5—7 сут  
(взрослым и детям старше  
12 лет); 50 мг 1 р/сут в течение  
5—7 сут (детям 2—6 лет);  
100 мг 1 р/сут в течение 5—*

*7 сут (детям 6—12 лет) или*

*Интерферон альфа интраназально  
по 3 капли (3000 МЕ) в каждый  
носовой ход 2 р/сут в течение  
5—7 сут (взрослым); по 2 капли  
(2000 МЕ) в каждый носовой ход  
2 р/сут в течение 5—7 сут  
(детям 1—14 лет) или*

*Озелтамивир внутрь по 75 мг  
2 р/сут в течение 5—7 сут  
(взрослым и детям старше  
12 лет) или*

*Римантадин внутрь после еды, за-  
пивая водой 100 мг 1 р/сут в те-  
чение 5—7 сут (взрослым); 50 мг  
1 р/сут в течение 5—7 сут  
(детям 7—14 лет)*

### Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определяется тем, насколько клинические исходы со-

ответствуют целям проводимой терапии (см. "Общие принципы лечения").

личии гиперчувствительности к данному ЛС.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении противовирусных ЛС возможно развитие следующих побочных эффектов:

- поражение центральной нервной системы (депрессия, сонливость, тремор, повышенная возбудимость);
- поражение желудочно-кишечного тракта (диспепсия, боль в животе);
- кожные аллергические реакции.

## Ошибки и необоснованные назначения

У детей применение **ацетилсалициловой кислоты** противопоказано из-за риска развития синдрома Рейе.

Учитывая выраженное токсическое действие **метамизола натрия**, его применение должно быть максимально ограничено.

Противопоказанием для назначения **интерферона альфа** являются индивидуальная непереносимость и тяжелые формы аллергических заболеваний.

**Противокашлевые ЛС** противопоказаны при продуктивном кашле.

**Римантадин** противопоказан детям ≤ 1 года, беременным, пациентам с острыми и хроническими заболеваниями печени, тиреотоксикозом.

**Тилорон** противопоказан беременным и детям до 7 лет, а также при на-

## Прогноз

Прогноз при гриппе чаще всего благоприятный. К 5—7-му дню заболевания, как правило, происходит эрадикация ВГ. У детей раннего возраста, в случае развития осложнений, а также у лиц с сопутствующими соматическими заболеваниями возможен летальный исход. Например, в США суммарная смертность от гриппа и пневмоний занимает шестое, а у лиц пожилого возраста — пятое место.

## Литература

1. Ершов Ф.И. *Антивирусные препараты*. М.: Медицина, 1998; 187 с.
2. Киселев О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П., Сухинин В.П. Патогенез тяжелых форм гриппа. *Вест. РАМН*, № 9, 1994; 32—36.
3. *Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика (научно-практическая программа)*. М., 2002; 70 с.
4. Grant S.H. Antiviral agents for the prevention and treatment of influenzae. *Brit. Columbia Med. J.* 2000; 42: 27—30.
5. Hannoun C. Virus de la grippe et bacteries. Coexistence ou symbiose. *Concours Med.* 1993; 115: 3160—3164.
6. Nicholson K.G. *Managing Influenza in Primary Care*. Blackwell Science, 1999; 106 с.
7. Zambon M.C. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; Nov., 44 Suppl B: 3—9.

# Глава 24. Пневмония

## Указатель описаний ЛС

|   |     |
|---|-----|
| <b>Антибиотики/муколитики</b>             |     |
| Тиафеникола глицинат ацетилцистеинат      |     |
| Флуимуцил-антибиотик ИТ                   | 775 |
| <b>Антимикробные ЛС</b>                   |     |
| Азитромицин                               | 606 |
| Зитролид                                  | 668 |
| Хемомицин                                 | 794 |
| Азтреонам                                 |     |
| Амикацин                                  | 612 |
| Селемицин                                 | 754 |
| Амоксициллин                              | 614 |
| Флемоксин солютаб                         | 774 |
| Амоксициллин/клавуланат                   | 615 |
| Аугментин                                 | 624 |
| Медоклав                                  | 701 |
| Панклав                                   | 730 |
| Ампициллин                                | 617 |
| Ванкомицин                                | 648 |
| Доксициклин                               | 662 |
| Юнидокс солютаб                           | 821 |
| Имипенем                                  |     |
| Кларитромицин                             | 680 |
| Клабакс                                   | 680 |
| Клацид СР                                 | 682 |
| Клеримед                                  | 683 |
| Фромилид                                  | 788 |
| Клиндамицин                               | 683 |
| Левифлоксацин                             | 693 |
| Таваник                                   | 763 |
| Меропенем                                 | 704 |
| Метронидазол                              | 710 |
| Моксифлоксацин                            | 715 |
| Авелокс                                   | 606 |
| Офлоксацин                                | 727 |
| Заноцин                                   | 666 |
| Заноцин ОД                                | 666 |
| Рокситромицин                             | 746 |
| Роксид                                    | 745 |
| Спирамицин                                | 758 |
| Цефепим                                   | 798 |
| Максигим                                  | 698 |
| Цефоперазон                               | 800 |
| Медоцеф                                   | 703 |
| Цефоперазон/сульбактам                    | 801 |
| Цефотаксим                                | 802 |
| Цефтазидим                                | 803 |
| Цефтриаксон                               | 804 |
| Медаксон                                  | 700 |
| Офрамакс                                  | 728 |
| Цефуроксим                                | 805 |
| Аксетин ЛТд                               | 609 |
| Ципрофлоксацин                            | 806 |
| Ципролет                                  | 808 |
| Цифран                                    | 809 |
| Цифран ОД                                 | 810 |
| Эритромицин                               | 814 |
| <b>Муколитики и отхаркивающие ЛС</b>      |     |
| Амброксол                                 | 610 |
| Медовент                                  | 700 |
| Ацетилцистеин                             | 629 |
| Флуимуцил гранулы                         | 777 |
| Флуимуцил раствор                         | 778 |
| Флуимуцил таблетки                        | 779 |
| Бромгексин                                | 644 |
| Карбоцистеин                              | 677 |
| Сальбутамол/бромгексин/гвайфенезин/ментол |     |
| Аскорил экспекторант                      | 622 |

Пневмония — острое инфекционное заболевание, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких, наличием внутриальвеолярной экссудации и выраженными в различной степени лихорадкой и интоксикацией.

Пневмонии различаются по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике.

## Классификация

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности организма пациента. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие виды пневмонии:

- Внебольничная пневмония (ВП).
- Нозокомиальная (больничная, госпитальная) пневмония (НП).
- Аспирационная пневмония.
- Пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета.

Наиболее практически значимым является подразделение пневмоний на внебольничные и больничные.

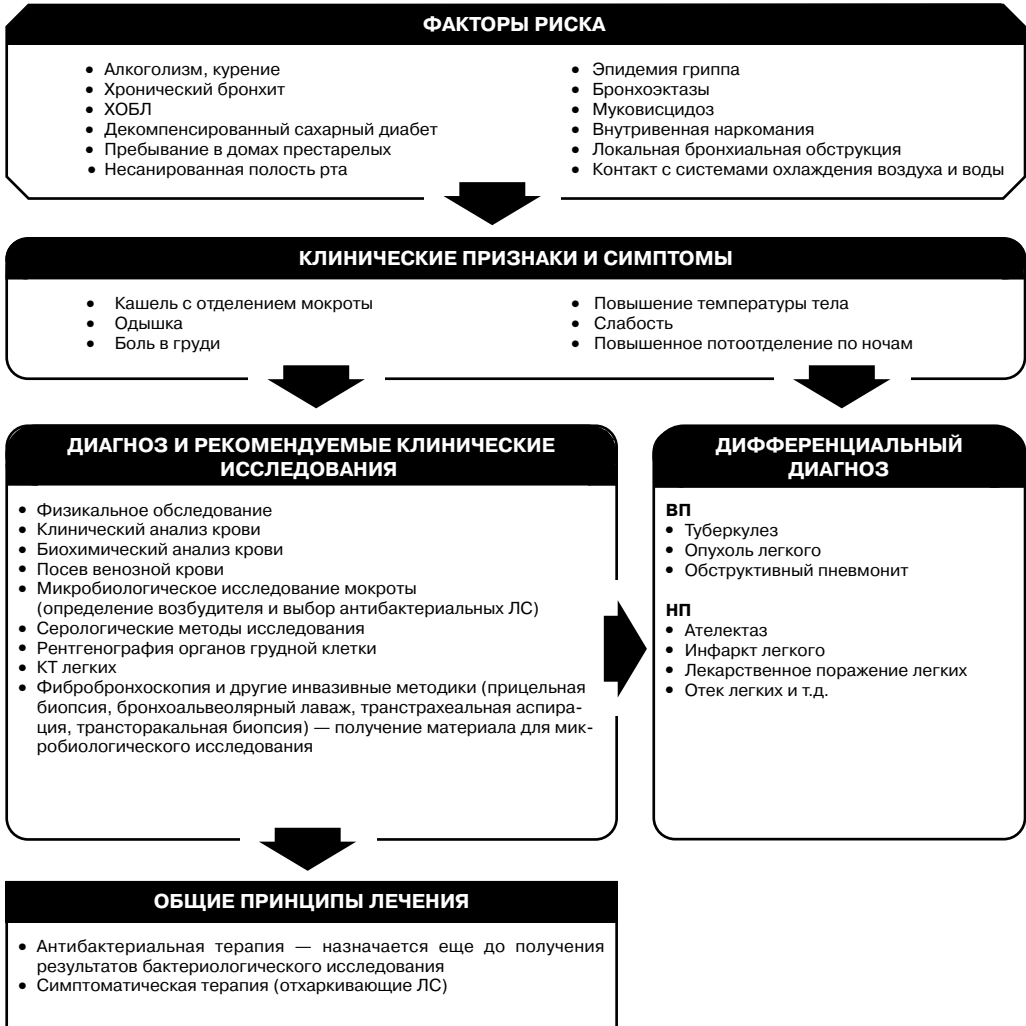
## Эпидемиология

В России заболеваемость ВП составляет 14—15‰, а общее число заболевших > 1 500 000 человек в год (по расчетным данным). В соответствии с данными зарубежных исследований, заболеваемость ВП у взрослых (> 18 лет) колеблется в широком диапазоне: от 1—11,6‰ у лиц молодого и среднего возраста до 25—44‰ в старших возрастных группах (> 65 лет).

НП развивается у 0,5—1% больных, госпитализированных по поводу других заболеваний. В отделениях интенсивной терапии этот показатель возрастает

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

## ПНЕВМОНИЯ



тает до 15—20%, а среди пациентов, находящихся на ИВЛ, — до 18—60%.

На долю пневмонии (как правило, бактериального происхождения) приходится более 70% всех случаев очагово-инфильтративных изменений в легких у лиц с иммунодефицитом. Пневмоцистная пневмония является самым распространенным осложнением СПИДа и в отсутствие адекватной профилактики развивается у 70—80% пациентов.

## Этиология

Наиболее часто **ВП** вызывают следующие возбудители:

- *Streptococcus pneumoniae* (20—60% случаев);
- *Mycoplasma pneumoniae* (5—50% случаев);
- *Chlamydia pneumoniae* (5—15% случаев);
- *Haemophilus influenzae* (3—10% случаев);

- *Enterobacteriaceae Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli* и др. (3—10% случаев);
- *Staphylococcus aureus* (3—10% случаев);
- *Streptococcus pyogenes, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii, Legionella pneumophila* и др. (редко).

*M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* часто вызывают ВП у лиц молодого и среднего возраста (≥ 20—30% случаев), однако их этиологическая роль у пациентов старшего возраста менее значительна (1—3% случаев).

Сочетание *S. pneumoniae* и др. с *M. pneumoniae*/*C. pneumoniae* выявляется у 3—40% пациентов.

**Основными возбудителями НП** являются представители семейства *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa*, а также *S. aureus*. В 50% случаев выявляется несколько микроорганизмов одновременно.

**Роль различных микроорганизмов в развитии пневмонии у пациентов, нахо-**

## Факторы риска развития ВП определенной этиологии

| Фактор риска   | Вероятные возбудители  |
|--|--|
| Алкоголизм   | <i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, <i>Enterobacteriaceae (K. pneumoniae</i> и др.)             |
| Хронический бронхит, ХОБЛ, курение   | <i>S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella spp.</i>                  |
| Декомпенсированный сахарный диабет   | <i>S. pneumoniae, S. aureus</i>  |
| Пребывание в домах престарелых   | <i>S. pneumoniae, Enterobacteriaceae, H. influenzae, S. aureus, C. pneumoniae</i> , анаэробы |
| Несанированная полость рта   | Анаэробы   |
| Эпидемия гриппа  | <i>S. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes, H. influenzae</i>                                  |
| Наличие бронхоэктазов, муковисцидоза   | <i>Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas cepacia, S. aureus</i>                                |
| Внутривенные наркоманы   | <i>S. aureus</i> , анаэробы  |
| Локальная бронхиальная обструкция (например, рак легкого)                                      | Анаэробы   |
| Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды                     | <i>Legionella pneumophila</i>  |
| Вспышка заболевания в тесно взаимодействующем коллективе (например, школьники, военнослужащие) | <i>S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae</i>   |

## Этиология НП

| Возбудитель  | Частота обнаружения, % |
|--|------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>  | 25—35                  |
| <i>P. aeruginosa</i>   | 25—35                  |
| <i>S. aureus</i>   | 15—35                  |
| Анаэробы<br>(обычно в сочетании<br>с грамотрицательными<br>бактериями) | 10—30                  |
| <i>H. influenzae</i>   | 10—20                  |
| <i>S. pneumoniae</i>   | 10—20                  |

### дющихся на ИВЛ, зависит от длительности вентиляции.

Пневмония, возникшая при нахождении на ИВЛ  $\leq 4$  сут, обусловлена:

- *S. pneumoniae*;
- *H. influenzae*;
- *S. aureus* (штаммы, чувствительные к метициллину).

При нахождении на ИВЛ  $> 4$  сут, возбудителями пневмонии являются:

- *P. aeruginosa*;
- *Acinetobacter* spp.;
- *Enterobacteriaceae*;
- Реже *S. aureus* (штаммы, устойчивые к метициллину).

Основными возбудителями **внебольничной аспирационной** пневмонии являются анаэробы, определенное этиологическое значение имеют *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*.

### Факторы риска развития НП определенной этиологии

| Факторы риска   | Вероятные возбудители  |
|---|--|
| Недавняя операция на органах брюшной полости, аспирация   | Анаэробы   |
| Кома, травма головы, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, грипп, "внутривенные" наркоманы                     | <i>S. aureus</i>   |
| Высокодозная глюкокортикоидная терапия, цитостатическая терапия, нейтропения  | <i>Legionella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> spp.     |
| Длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, лечение глюкокортикоидными ЛС, антибиотиками, бронхоэктазы, муковисцидоз | <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp. |

При **больничной аспирационной пневмонии** особое значение приобретает грамотрицательная микрофлора.

### Наиболее разнообразна этиология пневмоний у больных с иммунодефицитом.

- У пациентов со СПИДом целесообразно выделять бактериальную и вирусную пневмонию. При количестве лимфоцитов  $CD4^+ > 200/\text{мм}^3$  наиболее частыми возбудителями пневмонии являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. При количестве лимфоцитов  $CD4^+ < 200/\text{мм}^3$  наряду с вышеперечисленными микроорганизмами возрастает этиологическое значение *Pneumocystis carinii*, *P. aeruginosa*, *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., *Mycobacterium kansasii*.
- *S. aureus* — частый возбудитель пневмонии у наркоманов.
- Цитомегаловирусная пневмония чаще развивается у реципиентов донорских органов и костного мозга и существенно реже у больных СПИДом.

## Патогенез

### Существует четыре основных патогенетических механизма развития пневмонии:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции;

- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (например, абсцесс печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

**Микроаспирация секрета ротоглотки** — основной путь инфицирования легочной паренхимы при ВП и НП.

Даже у здоровых лиц ряд микроорганизмов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*) могут колонизировать ротоглотку; у 70% из них наблюдается микроаспирация (преимущественно во время сна). Однако в норме кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, легочные макрофаги и иммуноглобулины обеспечивают удаление инфицированного секрета из нижних дыхательных путей.

В случаях нарушений механизмов неспецифической резистентности, например, при острой респираторной вирусной инфекции, создаются благоприятные условия для развития пневмонии. В некоторых случаях самостоятельным патогенетическим фактором могут быть массивность дозы микроорганизмов или проникновение в паренхиму легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов.

**При аспирации большого количества содержимого верхних дыхательных путей и/или желудка** может развиваться три относительно самостоятельных синдрома, каждый из которых отличается особенностями патогенеза, клинической симптоматикой и подходами к лечению:

- **химический пневмонит** (наиболее изучен пневмонит, вызываемый попаданием в дыхательные пути и респираторные отделы легких соляной кислоты желудка — синдром Мендельсона);
- **механическая обструкция;**
- **аспирационная пневмония** (развивается как при непосредственной аспирации больших количеств содержимого ротоглотки, так и в случае присое-

динения бактериальной инфекции при химическом пневмоните и механической обструкции).

#### **Факторы, предрасполагающие к аспирации:**

- угнетение сознания (алкогольное или наркотическое опьянение, эпилептические припадки, острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, наркоз, передозировка ЛС);
- дисфагия (стриктуры, опухоли или дивертикулы пищевода, пищеводно-трахеальные свищи, недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс);
- неврологические заболевания (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, миастения, псевдобульбарный паралич);
- механические нарушения защитных барьеров (назогастральный зонд, эндотрахеальная интубация, трахеостомия, гастродуоденоскопия);
- повторная рвота;
- анестезия глотки.

**Вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы**, является менее частым механизмом развития пневмонии. Этот механизм играет основную роль при инфицировании нижних дыхательных путей облигатными возбудителями, например *Legionella* spp.

**Еще меньшее значение** (по частоте встречаемости) **имеет гематогенное** (например *Staphylococcus* spp.) и **непосредственное распространение возбудителя из очага инфекции.**

---

### **Клинические признаки и симптомы**

---

**Классические клинические проявления пневмонии неспецифичны и включают:**

- кашель с отделением мокроты;
- одышку;
- боль в груди;
- повышение температуры тела;
- слабость;
- повышенное потоотделение по ночам.

**В** **Выраженность клинических проявлений зависит от:**

- возраста пациента;
- наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

### Физикальное обследование

Выявляются следующие признаки:

- укорочение (притупление) перкуторного звука над пораженным участком легкого;
- локальное бронхиальное дыхание, звучные мелкопузырчатые хрипы или инспираторная крепитация при аускультации;
- усиление бронхофонии и голосового дрожания.

В большинстве случаев выраженность этих симптомов зависит от многих факторов, включая тяжесть заболевания, распространенность процесса, возраст, наличие сопутствующих заболеваний.

Физикальные симптомы могут отличаться от типичных или отсутствовать примерно у 20% пациентов.

### Клинический анализ крови

Показан всем пациентам с подозрением на пневмонию. Лейкоцитоз  $> 10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$  указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции, а лейкопения  $< 3 \times 10^9/\text{л}$  или лейкоцитоз  $> 25 \times 10^9/\text{л}$  являются неблагоприятными прогностическими признаками пневмонии.

### Биохимический анализ крови

Стандартный метод обследования у пациентов с тяжелыми пневмониями, нуждающихся в госпитализации. Определяют активность печеночных ферментов, уровень креатинина и мочевины, электролитов в крови.

### Посев венозной крови

Выполняется при тяжелой пневмонии до начала антибактериальной терапии двукратно (кровь берется из разных вен с интервалом в 10 мин и более).

### Микробиологическое исследование мокроты

Микроскопическое исследование мокроты с окраской по Граму может служить ориентиром в определении возбудителя и выборе антибактериальных ЛС. Диагностическая ценность результатов исследования мокроты может быть оценена как высокая при выделении потенциального возбудителя в концентрации более  $10^5$  КОЕ/мл.

В 50% случаев определить возбудителя пневмонии не удастся из-за:

- отсутствия мокроты;
- неправильного забора материала;
- погрешностей в проведении микробиологического исследования;
- приема антибактериальных ЛС до обращения к врачу (однократный прием потенциально эффективного антибиотика делает маловероятным выделение *S. pneumoniae*).

Интерпретация результатов должна проводиться с учетом клинических данных.

### Серологические методы исследования

Нарастание титров специфических антител в парных сыворотках (острый период/период реконвалесценции) может

свидетельствовать о микоплазменной, хламидийной или легионеллезной этиологии пневмонии. Этот метод, однако, не влияет на выбор тактики лечения и имеет только эпидемиологическую значимость.

### **Лучевые методы исследования** **Рентгенография органов грудной клетки, выполняемая в двух проекциях, является основным методом диагностики пневмонии.**

Оцениваются следующие критерии, которые свидетельствуют о тяжести заболевания и помогают в выборе антибактериальной терапии:

- распространенность инфильтрации;
- наличие или отсутствие плеврального выпота;
- наличие или отсутствие полости деструкции.

Помимо этого, лучевые методы исследования позволяют оценить динамику процесса на фоне проводимой терапии и полноту выздоровления.

Компьютерная томография обладает в 2 раза более высокой чувствительностью при выявлении очагов инфильтрации в нижней и верхней долях легких. Однако окончательно клиническое значение этого метода исследования при обследовании пациентов с подозрением на пневмонию еще не установлено.

### **Фибробронхоскопия и другие инвазивные методики**

Применяются с целью получения материала для микробиологического исследования у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета и при проведении дифференциальной диагностики.

Используются следующие методы:

- прицельная биопсия;
- бронхоальвеолярный лаваж;
- транстрахеальная аспирация;
- трансторакальная биопсия и др.

### **Клинико-рентгенологический диагноз ВП устанавливается на основании сочетания:**

- изменений на рентгенограмме с двумя из нижеперечисленных клинических признаков:
- остролихорадочное начало заболевания ( $T > 38,0^{\circ}\text{C}$ );
- кашель с мокротой;
- аускультативные признаки пневмонии;
- лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  и/или палочкоядерный сдвиг  $> 10\%$ .

### **Клинико-рентгенологический диагноз не может быть приравнен к этиологическому.**

#### **Диагностические критерии НП:**

- появление "свежих" очагово-инфильтративных изменений в легких на рентгенограмме;
- два или более из следующих признаков:
  - повышение температуры тела  $> 39,3^{\circ}\text{C}$ ;
  - бронхиальная гиперсекреция;
  - $\text{PaO}_2 < 70$  мм рт. ст. (при дыхании комнатным воздухом) или  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$  мм рт. ст. (при ИВЛ или ингаляции кислорода).
- два или более из следующих признаков:
  - кашель, одышка, аускультативные признаки пневмонии;
  - лейкопения  $< 4 \times 10^9/\text{л}$  или лейкоцитоз  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  с палочкоядерным сдвигом  $> 10\%$ ;
  - гнойная мокрота/бронхиальный секрет (в мазке полиморфноядерные лейкоциты  $\geq 25$  в поле зрения при малом увеличении).

В большинстве случаев доступным материалом для микробиологического исследования является откашливаемая мокрота, аспираты из носоглотки, тра-

хеостомы и эндотрахеальной трубки. В 50% случаев, даже используя инвазивные методы получения материала, возбудителя пневмонии выявить не удастся. Всем пациентам с предполагаемой НП показан посев крови (желательно до начала антибактериальной терапии).

### Особенности диагностики аспирационной пневмонии

В большинстве случаев удается установить факторы, предрасполагающие к аспирации.

Обычные диагностические методики не позволяют идентифицировать анаэробные микроорганизмы из-за примеси в материале микрофлоры верхних дыхательных путей. В этой связи используются методики, позволяющие получить содержимое нижних дыхательных путей (например, трансрахеальная аспирация) с обязательной идентификацией анаэробов.

### Особенности диагностики пневмонии у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета

Клинико-рентгенологическая симптоматика неспецифична.

При обследовании лихорадящих пациентов с иммунодефицитом рекомендовано применение следующих методов:

- посев крови;
- микроскопическое исследование и посев мокроты;
- фибробронхоскопия и инвазивные методы диагностики (при невозможности установить этиологию пневмонии по результатам исследования мокроты).

*P. carinii* может быть выявлена в следующих клинических материалах:

- мокрота;
- жидкость, получаемая при бронхоальвеолярном лаваже;
- трахеальный аспират;

- трансбронхиальный биоптат;
- материал, полученный при открытой биопсии легкого.

## Дифференциальный диагноз

Для крупозной пневмонии (единственный возбудитель *S. pneumoniae*) характерно:

- острое начало;
- боли в груди при вдохе;
- отделение "ржавой" или бурой тягучей стекловидной мокроты;
- стойкое повышение температуры тела с последующим резким ее падением;
- потрясающий озноб;
- отчетливые аускультативные и перкуторные изменения в легких;
- гомогенная инфильтрация доли или сегмента(ов), с отчетливой плевральной реакцией или ограниченным плевральным выпотом по данным рентгенографии.

При этой форме пневмонии клинико-рентгенологический диагноз приравнен к этиологическому.

Для пневмонии, вызванной *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, более характерны следующие клинические признаки:

- постепенное начало (в течение 3—7 дней);
- начало заболевания с клиническими признаками поражения верхних дыхательных путей;
- непродуктивный кашель;
- миалгии, артралгии, головная боль, диарея.

Признаки пневмоцистной пневмонии:

- непродуктивный кашель в течение нескольких недель;
- прогрессирующая одышка;
- повышение температуры тела до субфебрильных цифр;

- снижение  $P_{aO_2}$  и  $S_{aO_2}$ , снижение диффузионной способности легких;
- двусторонняя интерстициальная инфильтрация (в 10—30% случаев патологические изменения на рентгенограмме отсутствуют). В отдельных случаях визуализируются очагово-инфильтративные изменения в верхних долях легких (характерно для пациентов, получавших профилактические ингаляции пентамидина).

Для аспирационной пневмонии характерно:

- постепенное начало;
- повышение температуры тела;
- кашель с отхождением гнойной мокроты;
- затяжное течение с развитием поздних гнойных осложнений в виде абсцесса легкого или эмпиемы плевры;
- наиболее часто поражаются верхний сегмент нижней доли (при аспирации в полусидячем положении) или задние отделы верхней доли (при аспирации в положении лежа) правого легкого.

При ВП необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- туберкулез;
- опухоль легкого;
- обструктивный пневмонит.

#### Дифференциальная диагностика НП:

- ателектаз;
- инфаркт легкого;
- лекарственное поражение легких;
- отек легких и т.д.

При обнаружении у пациентов с тяжелыми дефектами иммунитета очагово-инфильтративных изменений в легких необходимо исключить:

- прогрессирование основного заболевания (например лимфангит);

- вовлечение легких в основной патологический процесс (например, при системных заболеваниях соединительной ткани);
- последствия проводимой терапии (лекарственное поражение легких, лучевой пневмонит).

## Общие принципы лечения

Показанием к госпитализации при ВП служат следующие критерии тяжести состояния пациента:

- А**
- данные физикального обследования:
    - частота дыхания  $> 30$ /мин;
    - диастолическое артериальное давление  $\leq 60$  мм рт. ст.;
    - систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст.;
    - частота сердечных сокращений  $\geq 125$ /мин;
    - температуры тела  $< 35,5^\circ\text{C}$  или  $> 40^\circ\text{C}$ ;
    - нарушение сознания.
  - лабораторные показатели:
    - лейкоциты периферической крови  $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$  или  $> 25,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
    - гематокрит  $< 30\%$  или гемоглобин  $< 90$  г/л;
    - $S_{aO_2} < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии),  $P_{aO_2} < 60$  мм рт. ст. и/или  $P_{aCO_2} > 50$  мм рт. ст. (при дыхании комнатным воздухом);
    - креатинин сыворотки крови  $> 176,7$  мкмоль/л или мочевины крови  $> 7,0$  ммоль/л.
  - данные рентгенографии органов грудной клетки:
    - инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле;
    - наличие полости (полостей) распада;
    - плевральный выпот;
    - быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров

инфильтрации > 50% в течение ближайших 2 суток;

- внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.).
- невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

Лечение предпочтительно проводить в стационарных условиях также в следующих ситуациях:

- возраст > 60 лет;
- наличие сопутствующих заболеваний:
  - хронический бронхит или ХОБЛ;
  - злокачественные новообразования;
  - сахарный диабет;
  - хроническая почечная недостаточность;
  - застойная сердечная недостаточность;
  - хронический алкоголизм;
  - наркомания;
  - выраженный дефицит массы тела;
  - цереброваскулярные заболевания.
- неэффективность начальной антибактериальной терапии;
- желание пациента и/или членов его семьи.

Показаниями к лечению в условиях отделения интенсивной терапии являются следующие состояния:

- частота дыхания > 30/мин;
- систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.;
- двусторонняя или многодолевая пневмония;
- быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких;
- септический шок или необходимость введения вазопрессорных ЛС > 4 ч;
- острая почечная недостаточность.

**Основным методом лечения пневмонии является антибактериальная терапия, которая назначается до получения результатов бактериологического исследования** (результаты последнего становятся известными спустя 2—3 сут после забора материала и в большинстве случаев не оказывают существенного влияния на тактику лечения).

### Антибактериальная терапия ВП в амбулаторных условиях

В зависимости от предполагаемого возбудителя (см. "Этиология и патогенез"), выделяют 2 группы пациентов:

- возраст < 60 лет, сопутствующие заболевания отсутствуют;
- возраст ≥ 60 лет и/или имеются сопутствующие заболевания.

### Пациенты 1-й группы АС выбора:

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| <b>С</b>                                 | <i>Азитромицин</i> внутрь 0,5 г       |
|  | 1 р/сут — 1-е сут, далее 0,25 г       |
|  | 1 р/сут в течение 4 сут <b>или</b>    |
|  | <i>Амоксициллин</i> внутрь по 0,5—1 г |
|  | 3 р/сутки 7—10 сут <b>или</b>         |
|  | <i>Кларитромицин</i> внутрь по 0,5 г  |
| 2 р/сут 7—10 сут <b>или</b>              |                                       |
| <i>Рокситромицин</i> внутрь по 0,15 г    |                                       |
| 2 р/сут 7—10 сут <b>или</b>              |                                       |
| <i>Спирамицин</i> внутрь по 3 000 000 МЕ |                                       |
| 2 р/сут 7—10 сут                         |                                       |

### Альтернативные ЛС:

|                                    |                                    |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>С</b>                           | <i>Доксициклин</i> внутрь по 0,1 г |
|                                    | 2 р/сут 7—10 сут <b>или</b>        |
|                                    | <i>Левифлоксацин</i> внутрь 0,5 г  |
|                                    | 1 р/сут 7—10 сут <b>или</b>        |
| <i>Моксифлоксацин</i> внутрь 0,4 г |                                    |
| 1 р/сут 7—10 сут                   |                                    |

**Пациенты 2-й группы****АС выбора:**

- С** Амоксициллин/клавулат в/в по 0,625 г  
до или во время еды по 3 р/сут или по 1 г 2 р/сут 7—10 сут **или**  
Цефуроксим внутрь после еды по 0,5 г 2 р/сут 7—10 сут

**Альтернативные АС:**

- С** Левифлоксацин внутрь 0,5 г  
1 р/сут 7—10 сут **или**  
Моксифлоксацин внутрь 0,4 г  
1 р/сут 7—10 сут **или**  
Цефтриаксон в/м 1—2 г 1 р/сут  
7—10 сут

Макролидам следует отдавать предпочтение при непереносимости β-лактамовых антибиотиков и пневмонии, предположительно вызванной *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

Доксициклин применяется только при подозрении на пневмонию, вызванную *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* (в Российской Федерации уровень устойчивости *S. pneumoniae* к этому АС > 25%).

Показанием к применению парентеральных АС является невозможность пациентом приема АС внутрь.

**Антибактериальная терапия ВП в стационарных условиях****Лечение пневмонии легкой и средней степени тяжести АС выбора:**

- С** Амоксициллин/клавулат в/в по 1,2 г 3 р/сут 3—4 сут **или**  
Ампициллин в/в или в/м по 1—2 г 4 р/сут 3—4 сут **или**

- С** Бензилпенициллин в/в по 2 000 000 ЕД 4—6 р/сут 3—4 сут **или**  
Цефотаксим в/в или в/м по 1—2 г 2—3 р/сут 3—4 сут **или**  
Цефтриаксон в/в или в/м 1—2 г 1 р/сут 3—4 сут **или**  
Цефуроксим в/в или в/м по 0,75 г 3 р/сут 3—4 сут

**Альтернативные АС:**

- Левифлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут  
3—4 сут **или**  
Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/сут  
3—4 сут

**В** Через 3—4 дня лечения при достижении клинического эффекта (нормализация температуры тела, уменьшение выраженности интоксикации и других симптомов заболевания), возможен переход с парентерального на пероральный способ применения антибиотика (см. "Антибактериальная терапия ВП в амбулаторных условиях"). Общая длительность лечения составляет 7—10 сут.

**В** Допускается изначальное применение пероральных противомикробных АС.

**Лечение тяжелой ВП****АС выбора:**

- С** Кларитромицин в/в по 0,5 г  
2 р/сут в течение 10 сут **или**  
Спирамицин по 1 500 000 МЕ  
3 р/сут **или**  
Эритромицин по 0,5—1 г 4 р/сут

+

- С** Амоксициллин/клавулат в/в по 1,2 г 3 р/сут 10 сут **или**  
Цефепим в/в 1—2 г 2 р/сут 10 сут **или**  
Цефотаксим в/в по 1—2 г 2—3 р/сут 10 сут **или**  
Цефтриаксон в/в 1—2 г 1 р/сут  
10 сут

**Альтернативные ЛС:**

**С** | Левифлоксацин в/в 0,5 г 1–2 р/сут  
10 сут **или**  
Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/сут

**ИЛИ**

**С** | Офлоксацин в/в по 0,4 г 2 р/сут  
10 сут **или**  
Ципрофлоксацин по 0,2–0,4 г  
2 р/сут

+

**С** | Цефотаксим в/в по 1–2 г 2–  
3 р/сут 10 сут **или**  
Цефтриаксон в/в 1–2 г 1 р/сут  
10 сут

**Лечение пневмонии,  
предположительно вызванной  
*P. aeruginosa***

**С** | Имипенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут **или**  
Меропенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут  
**или**  
Пиперациллин/тазобактам в/в по  
4,5 г 3 р/сут **или**  
Тикарциллин/клавуланат в/в по  
3,2 г 3 р/сут **или**  
Цефепим в/в или в/м 1–2 г 2 р/сут  
**или**  
Цефоперазон/сульбактам в/в по 2–  
4 г 2 р/сут **или**  
Цефтазидим в/в или в/м по 1–2 г  
2–3 р/сут  
Ципрофлоксацин в/в по 0,2–0,4 г  
2 р/сут

±

Амикацин в/м или в/в 15–  
20 мг/кг 1 р/сут 10 сут **или**  
Гентамицин в/м или в/в 3–  
5 мг/кг 1 р/сут 10 сут

Длительность лечения при применении  
любого из вышеперечисленных препара-  
тов определяется индивидуально.

**Лечение предполагаемой  
аспирационной пневмонии**

**С** | Амоксициллин/клавуланат в/в по  
1,2 г 3 р/сут 10 сут **или**  
Имипенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут  
10 сут **или**  
Меропенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут  
10 сут **или**  
Пиперациллин/тазобактам в/в по  
4,5 г 3 р/сут 10 сут **или**  
Тикарциллин/клавуланат в/в по  
3,2 г 3 р/сут 10 сут **или**  
Цефоперазон/сульбактам в/в по 2–  
4 г 2 р/сут 10 сут

**ИЛИ**

Цефепим в/в 1–2 г 2 р/сут

+

Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут в  
течение 10 сут

При наличии клинических и/или эпиде-  
миологических данных о микоплазмен-  
ной или хламидийной этиологии заболе-  
вания продолжительность терапии  
должна составлять 14 сут.

При ВП, вызванной *S. aureus* и *Entero-  
bacteriaceae*, длительность антибактери-  
альной терапии составляет 14–21 сут.

При легионеллезной пневмонии дли-  
тельность лечения составляет 21 сут.

---

**Антибактериальная терапия НП**

---

Эмпирическая терапия планируется на  
основании локальных эпидемиологичес-  
ких данных о чувствительности вероят-  
ных возбудителей.

Длительность применения противоми-  
кробных ЛС определяют индивидуально.

В зависимости от предполагаемого воз-  
будителя существуют две схемы лече-  
ния НП (см. "Этиология и патогенез").

Схемы лечения пневмонии, возникшей у пациентов без факторов риска, которые находятся в отделении общего профиля, или при сроках ИВЛ  $\leq 5$  сут.  
АС выбора:

- С** | Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 р/сут **или**  
Сультамициллин в/в или в/м 1,5–3 г/сут **или**  
Цефотаксим в/в или в/м по 1–2 г 2–3 р/сут **или**  
Цефтриаксон в/в или в/м 1–2 г 1 р/сут **или**  
Цефуроксим в/в или в/м по 0,75 г 3 р/сут

Альтернативные АС:

- С** | Левофлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут **или**  
Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/сут

**ИЛИ**

- С** | Цефепим в/в по 1–2 г 2 р/сут

+

- С** | Амикацин в/в 15–20 мг/кг 1 р/сут **или**  
Гентамицин в/в 3–5 мг/кг 1 р/сут

Схемы лечения пневмонии, возникшей у пациентов с факторами риска, которые находятся в отделении общего профиля, или при сроках ИВЛ  $> 5$  сут.

АС выбора:

- С** | Имипенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут **или**  
Цефтазидим в/в по 1–2 г 2–3 р/сут **или**  
Цефепим в/в по 1–2 г 2 р/сут

**ИЛИ**

- С** | Меропенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут

+

- С** | Амикацин в/в 15–20 мг/кг 1 р/сут  
±  
**С** | Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут

Вместо цефтазидима возможно применение цефоперазона:

- С** | Цефоперазон в/в по 1–2 г 2 р/сут

Альтернативные АС:

- С** | Азтреонам в/в или в/м по 0,5–2 г 2–3 р/сут **или**  
Левифлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут **или**  
Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/сут

**ИЛИ**

- С** | Амикацин в/в 15–20 мг/кг 1 р/сут  
±  
**С** | Пиперациллин/тазобактам в/в по 4,5 г 3 р/сут **или**  
Тикарциллин/клавуланат в/в по 3,2 г 3 р/сут

Вместо амикацина в соответствующих дозировках может использоваться гентамицин:

- С** | Гентамицин в/в 3–5 мг/кг 1 р/сут

Лечение аспирационной пневмонии  
АС выбора:

- С** | Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 р/сут **или**  
Бензилпенициллин в/в по 2 000 000 ЕД 4–6 р/сут  
Сультамициллин в/в 1,5–3 г/сут

После достижения клинического эффекта:

**С** | Амоксициллин внутрь 0,5–1,0 г  
3 р/сут

**ИЛИ**

**С** | Бензилпенициллин в/в  
по 2 000 000 ЕД 4–6 р/сут

+

**С** | Метронидазол в/в по 0,5 г 3 р/сут

После достижения клинического эффекта:

**С** | Амоксициллин внутрь по 0,5–1 г  
3 р/сут

+

**С** | Метронидазол внутрь по 0,5 г 3  
р/сут

**Альтернативные ЛС:**

**С** | Имипенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут **или**  
Меропенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут

**ИЛИ**

**С** | Линкомицин в/в по 0,3–0,6 г  
2 р/сут **или**  
Клиндамицин в/в по 0,3–0,9 г  
3 р/сут

+

**С** | Амикацин в/в 15–20 мг/кг  
1 р/сут **или**  
Гентамицин в/в 3–5 мг/кг 1 р/сут

**ИЛИ**

**С** | Левифлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут **или**  
Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/сут **или**  
Цефепим в/в 1–2 г 2 р/сут

+

**С** | Метронидазол в/в по 0,5 г 3 р/сут

Длительность антибактериальной терапии при аспирационной пневмонии определяется индивидуально.

## Антибактериальная терапия пневмонии у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета

Лечение пневмоний у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета должно проводиться только в условиях специализированных стационаров.

Лечебная тактика зависит от выраженности клинических проявлений, количества CD4+-лимфоцитов (как индикатор стадии заболевания у больных СПИДом) и изменений на рентгенограмме.

## Лечение пневмоцистной пневмонии

**С** | Триметоприм/сульфаметоксазол в/в 20 мг/кг/сут (рассчитывают по триметоприму) в 3–4 введения 21 сут

## Симптоматическая терапия

При вязкой, трудно отходящей мокроте применяют **отхаркивающие ЛС:**

**Д** | Амброксол внутрь по 30 мг  
3 р/сут в течение 2 сут, далее по 30 мг 2 р/сут 7–10 сут; в ингаляциях по 2–3 мл раствора на одну ингаляцию 1–2 р/сут 7–10 сут **или**  
Ацетилцистеин внутрь по 200 мг  
3–4 р/сут 7–10 сут; в ингаляциях по 2 мл 20% раствора на одну ингаляцию 2–4 р/сут 7–10 сут **или**  
Бромгексин внутрь по 8–16 мг  
3 р/сут 7–10 сут; в/м или в/в по 16 мг 2–3 р/сут 7–10 сут **или**  
Карбоцистеин внутрь по 750 мг  
3 р/сут 7–10 сут

## Оценка эффективности лечения

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48—72 ч после начала лечения (повторный осмотр). Основными критериями эффективности в эти сроки являются уменьшение одышки, снижение температуры тела и уменьшение выраженности интоксикации. Если у пациента сохраняется высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии.

У большинства пациентов через 3—5 сут после начала потенциально эффективной антибактериальной терапии нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В тех случаях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о **затяжной пневмонии** и предпринять соответствующие усилия для установления возможных причин медленного обратного развития патологического процесса (туберкулез легких, рак легкого, хроническая эозинофильная пневмония, осложнения пневмонии — абсцесс, эмпиема плевры и др.).

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противомикробных ЛС подробно описаны в I и III разделах этой книги.

## Ошибки и необоснованные назначения

Распространенную в некоторых регионах Российской Федерации практику широкого использования аминогликозидов при лечении ВП следует признать ошибочной, так как они не активны в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*).

## Прогноз

Прогноз при ВП, протекающей без осложнений, как правило, благоприятный. При тяжелой ВП отсрочка в назначении противомикробных ЛС на 8 часов может существенно ухудшить прогноз.

В США по поводу ВП ежегодно госпитализируются более 900 000 пациентов, из их числа непосредственно от ВП и ее осложнений ежегодно умирают более 60 000 человек. Летальность при ВП оказывается наименьшей (1—3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. У лиц старших возрастных групп, при наличии сопутствующих заболеваний, а также в случаях тяжелого течения пневмонии этот показатель достигает 15—30%. Наибольшее число летальных исходов наблюдается при пневмококковой пневмонии, второе место занимает легионеллезная пневмония.

Бактериальная пневмония — самая частая причина смерти пациентов со СПИДом.

## Литература

1. Бартлетт Д. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.—С.-Пб.: ЗАО "Издательство БИНОМ" — "Невский диалект", 2000; 192 с.

2. Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: РМ-Вести, 1998; 28 с.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес, 2002.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика, 2002; 480 с.
5. Egan J. *Pneumonia in the immunocompromised host*. In: Albert R., Spiro S., Jett J., editors. *Comprehensive respiratory medicine*. Barcelona: Harcourt Publishers Limited, 2001; 24.1—24.4.
6. Huchon G.J., Roche N. *Community-acquired pneumonia: bacterial pneumonia*. In: Albert R., Spiro S., Jett J., editors. *Comprehensive respiratory medicine*. Barcelona: Harcourt Publishers Limited, 2001; 20.1—20.10.
7. Kerr K.M. *Hospital-acquired pneumonia*. In: Bordow R.A., Reis A.L., Morris T.A., editors. *Manual of clinical problems in pulmonary medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001; 217—224.
8. Klugman K., Feldman C., Levi I., Rubinstein G. *Bacterial infections*. In: Brambilla C., Costabel U., Stockley R.A., Naeije R., Rodriguez-Roisin R., editors. *Pulmonary diseases*. Berkshire: McGraw-Hill International; 1999; 129—150.
9. Torres A., El-Ebiary M. *Nosocomial pneumonia*. In: Albert R., Spiro S., Jett J., editors. *Comprehensive respiratory medicine*. Barcelona: Harcourt Publishers Limited; 2001; 27.1—27.4.
10. Vallen-Mashikian M.A., Meneghetti A. *Community-acquired pneumonia*. In: Goldstein R.H., O'Connell J.J., Karlinsky J.B., editors. *A practical approach to pulmonary medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997; 85—128.
11. Yang L. *Pneumonia: general considerations*. In: Bordow R.A., Reis A.L., Morris T.A., editors. *Manual of clinical problems in pulmonary medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001; 111—114.



## Левифлоксацин при пневмониях<sup>1</sup>

Наиболее изученным и широко применяемым представителем новых или респираторных фторхинолонов (> 250 000 000 пациентов) является оптически активный левовращающий изомер офлоксацина (L-офлоксацин) — **левофлоксацин**. Он в 2—4 раза превосходит своего предшественника по антибактериальной активности в отношении чувствительных микроорганизмов, обладает улучшен-

ными фармакокинетическими характеристиками и хорошей переносимостью.

### Внебольничная пневмония

Уникальный статус левофлоксацина в лечении больных внебольничной пневмонией (ВП) определяется следующими обстоятельствами:

- левофлоксацин демонстрирует высокую активность в отношении всех потенциальных возбудителей ВП, включая пневмококки (независимо от их чувствительности к пенициллину и/или макролидам, и/или тетрацик-

<sup>1</sup> Автор: Синопальников А.И., д.м.н., профессор, начальник кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Москва

линам), "атипичные" и грамотрицательные микроорганизмы;

- левофлоксацин обладает привлекательными фармакокинетическими характеристиками (практически абсолютная биодоступность при приеме внутрь, достижение высоких внутри- и внеклеточных концентраций в слизистой бронхов, жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, альвеолярных макрофагах, полиморфноядерных лейкоцитах). Доступность левофлоксацина в парентеральной и пероральной лекарственных формах дает возможность применения антибиотика в терапии больных ВП как в стационаре (ступенчатая терапия), так и в амбулаторных условиях. Здесь же необходимо упомянуть и то, что левофлоксацин применяется один раз в сутки в стандартной дозе — 500 мг;
- доказанное клиническое превосходство или сопоставимая клиническая и бактериологическая эффективность левофлоксацина в сравнении со стандартной антибактериальной терапией больных ВП.

Названные характеристики левофлоксацина и огромный опыт его повсеместного клинического применения во многом способствовали утверждению респираторных фторхинолонов как антибиотиков выбора или альтернативы в современных национальных<sup>1</sup> и международных рекомендациях по ведению взрослых пациентов ВП.

Благодаря высокой клинической и бактериологической эффективности левофлоксацин стал первым антибактериальным препаратом, официально рекомендо-

ванным экспертами Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) для лечения ВП, вызванной множественно-резистентными штаммами *S. pneumoniae*.

### Нозокомиальная пневмония

Согласно результатам многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования, ступенчатая терапия левофлоксацином (750 мг внутривенно 1 раз в сутки с последующим переходом на прием внутрь 750 мг 1 раз в сутки в течение 7—15 дней) при нозокомиальной пневмонии оказалась столь же эффективной, как и лечение имипенемом/циластатинем (500—1000 мг внутривенно каждые 6—8 часов) с последующим переходом на прием внутрь ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в сутки 7—15 дней). На основании результатов этого исследования Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрило применение левофлоксацина для лечения нозокомиальной пневмонии.

### Переносимость

Многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения левофлоксацина, а также десятилетний опыт успешного клинического использования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. В большинстве случаев нежелательные явления (НЯ), возникающие при приеме левофлоксацина, являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены антибиотика. Не зарегистрировано ни одного жизнеугрожающего НЯ, ассоциированного с приемом препарата.

<sup>1</sup> Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клинический микробиол. антимикроб. химотер. 2003; 3: 198—224.



## Нозокомиальная пневмония: проблемы диагностики и антибактериальной терапии<sup>1</sup>

### Определение

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония определяется как пневмония, развившаяся через 48 часов и более после госпитализации при условии отсутствия какой-либо инфекции на момент поступления больного в стационар. Нозокомиальная пневмония (НП) характеризуется появлением нового легочного инфильтрата на рентгенограмме в сочетании с клиническими данными, подтверждающими наличие легочной инфекции (новая волна лихорадки, ознобы, появление или усиление кашля, гнойная мокрота и др.).

### Эпидемиология

Нозокомиальная пневмония является третьей по частоте нозокомиальной инфекцией (после мочевых и раневых инфекций), однако считается наиболее тяжелой: в структуре летальности от инфекции в стационаре она занимает первое место. Летальность при НП составляет от 8 до 20%, в отделениях интенсивной терапии — свыше 20%. НП — наиболее частое инфекционное осложнение в ОРИТ.

### Этиология НП

Этиология НП характеризуется значительным разнообразием, что затрудняет планирование эмпирической терапии. Нозокомиальную пневмонию могут вызывать практически все условно-патогенные микроорганизмы. При этом пневмонии у больных, не получавших антибиотики, скорее всего будут обусловлены нормальной микрофлорой верхних дыхательных путей с

естественным уровнем антибиотикочувствительности — *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, некоторые энтеробактерии.

При НПивл или пневмониях, развившихся на фоне или после лечения (профилактики) антибиотиками, ведущую роль играют госпитальные штаммы микроорганизмов:

- представители семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* и *Enterobacter* spp.;
- *S. aureus*;
- *Acinetobacter* spp.;
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Последний микроорганизм более характерен для НПивл, однако может быть причиной нозокомиальной пневмонии в отделениях общего профиля при наличии предрасполагающих факторов (длительная предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра, прием глюкокортикоидов, некоторые бронхолегочные заболевания — бронхоэктазы, муковисцидоз).

Изложенные закономерности этиологии пневмоний в отделениях интенсивной терапии носят достаточно общий характер. Для установления вероятных возбудителей решающее значение имеют данные микробиологического мониторинга (знание преобладающей микрофлоры и ее чувствительности) в каждом отделении интенсивной терапии.

### Диагностика НП

Лихорадка является наиболее ранним клиническим признаком НП, однако существует много других, неинфекционных причин госпитальной лихорадки. В то же

<sup>1</sup> Автор: Яковлев С.В., д.м.н., профессор  
Кафедры внутренних болезней Московской  
медицинской академии им. И.М. Сеченова

время следует помнить, что у больных пожилого возраста, ослабленных пациентов, больных с заболеваниями ЦНС пневмония может протекать без лихорадки, что существенно осложняет диагностику.

Другим важным симптомом пневмонии является лейкоцитоз, нейтрофилез и наличие палочкоядерного сдвига. Однако у больных после операций или находящихся на ИВЛ, как правило, отмечается умеренный лейкоцитоз даже без наличия бактериальной инфекции. В пользу присоединения бактериальной инфекции свидетельствуют высокий уровень лейкоцитоза (свыше  $15 \times 10^9/\text{л}$ ) при количестве палочкоядерных нейтрофилов свыше 10% и увеличение СРБ  $> 24$  мг/дл.

Диагноз пневмонии подтверждается при рентгенографии грудной клетки — признаком пневмонии является появление или усиление долевой или очаговой инфильтрации, однако следует отметить, что чувствительность рентгенографического исследования в диагностике НП составляет 50—78% [Fein A., 1999]. Следует иметь в виду, что у больных в хирургических отделениях и ОРИТ, особенно находящихся на ИВЛ, некоторые состояния

или заболевания могут сопровождаться изменениями на рентгенограммах, сходными с пневмонической инфильтрацией. К ним относятся ателектаз, застойная сердечная недостаточность, неинфекционное воспаление (пневмонит), респираторный дистресс-синдром взрослых, тромбоэмболия легочной артерии, травма легкого, легочные кровоизлияния, медуллярные инфильтраты.

Диагностика пневмонии должна проводиться с учетом комплекса клинических, рентгенологических, лабораторных и микробиологических критериев (табл. 1).

Подозрение на НПивл должно возникать при наличии следующих признаков (минимум два):

- гнойный характер мокроты;
- лихорадка  $> 38^\circ\text{C}$  или гипотермия  $< 36^\circ\text{C}$ ;
- лейкоцитоз  $> 11 \times 10^9/\text{л}$  или лейкопения  $< 4 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево;
- $P_aO_2/F_iO_2$  (респираторный индекс)  $< 300$ .

Важным этапом диагностического поиска является уточнение этиологического диагноза госпитальной пневмонии.

**Таблица 1. Критерии диагноза НП**

| Критерии  | Клинические признаки  |
|---|---|
| Рентгенологические                              | ■ Долевая или очаговая инфильтрация   |
| Клинические<br>(наличие минимум двух признаков) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Температура свыше <math>38^\circ\text{C}</math></li> <li>■ Частота дыхания <math>&gt; 20/\text{мин}</math></li> <li>■ Появление или усиление кашля</li> <li>■ Наличие гнойной мокроты</li> <li>■ Нарушение сознания</li> </ul> |
| Физические<br>(минимум один признак)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Влажные звонкие мелкопузырчатые хрипы и/или локус ослабленного дыхания и/или крепитация</li> <li>■ Притупление при перкуссии</li> <li>■ Локус бронхиального дыхания</li> </ul>   |
| Лабораторные                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Лейкоцитоз <math>&gt; 10 \times 10^9/\text{л}</math> или лейкопения <math>&lt; 4 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>■ Сдвиг влево (палочкоядерных нейтрофилов <math>&gt; 6\%</math>) и/или абсолютный нейтрофилез</li> </ul> |
| Микробиологические                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Выделение типичного возбудителя<sup>1</sup> из мокроты или материала, полученного инвазивным методом в диагностически значимом титре<sup>2</sup></li> <li>■ Положительная гемокультура</li> </ul>                              |

<sup>1</sup> Таблица 2

<sup>2</sup> Таблица 3

Программа микробиологической диагностики пневмонии включает исследование мокроты и крови. К сожалению, примерно у половины больных с госпитальной пневмонией в отделениях общего профиля не удается получить адекватные пробы мокроты для микробиологического исследования (отсутствие продуктивного кашля, гнойной мокроты, затруднения откашливания). Бактериemia при госпитальной пневмонии наблюдается только у 20% больных. Кроме того, даже при выделении из мокроты микроорганизма могут возникнуть сложности в правильной интерпретации результата исследования. С целью разграничения колонизации от инфекции следует проводить критическую оценку выделенных микроорганизмов (табл. 2). Диагностически значимые титры микроорганизмов различаются в зависимости от способа получения материала (табл. 3).

В тех случаях, когда не удается получить пригодные для исследования образ-

цы мокроты или пневмония принимает тяжелое течение, следует рассмотреть возможность получения материала с помощью инвазивных методов (фибробронхоскопия с мини-БАЛ или "защищенная" биопсия слизистой оболочки с помощью "защищенных" щеток или катетеров).

Оценка тяжести госпитальной пневмонии и риска летального исхода имеет важное значение в плане определения тактики лечения (потребность в интенсивной терапии, ИВЛ) и выбора адекватного режима антибактериальной терапии.

### Критерии тяжелого течения НП

- Выраженная дыхательная недостаточность:
  - ЧД > 30/мин.
- Сердечно-сосудистая недостаточность:
  - систолическое АД < 100 мм рт. ст.;
  - диастолическое АД < 60 мм рт. ст.;
  - ЧСС > 125/мин.

**Таблица 2. Этиологическая значимость микроорганизмов при НП**

| Типичные возбудители                   | Нехарактерные возбудители                  |
|--|--|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>        | <i>Streptococcus viridans</i> <sup>2</sup> |
| <i>Staphylococcus aureus</i>           | <i>Staphylococcus epidermidis</i>          |
| <i>Haemophilus influenzae</i>          | <i>Neisseria</i> spp.                      |
| <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup> | <i>Enterococcus</i> spp.                   |
| <i>Acinetobacter</i> spp.              | Грам(+) палочки                            |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>          | <i>Candida</i> spp. <sup>2</sup>           |

<sup>1</sup> *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *M. morganii*

<sup>2</sup> Могут иметь клиническое значение у больных с нейтропенией

**Таблица 3. Количественные критерии оценки бактериологического исследования мокроты и материала нижних дыхательных путей**

| Метод получения материала | Диагностически значимое количество микроорганизмов (КОЕ/мл) |
|---------------------------|---|
| Свободное откашливание    | > 10 <sup>5</sup>   |
| Эндотрахеальный аспират   | 10 <sup>5</sup> –10 <sup>6</sup>                            |
| Бронхоальвеолярный лаваж  | 10 <sup>4</sup>   |
| "Защищенные" щетки        | 10 <sup>3</sup>   |

- Нарушение сознания.
- Мультилобарное или билатеральное поражение.
- Клинические признаки дисфункции органов (ПОН).
- Гипоксемия:
  - $P_aO_2 < 60$  мм рт. ст.;
  - $S_aO_2 < 90\%$ .

### Антибактериальная терапия НП

Рекомендации по эмпирической терапии НП пневмоний являются в значительной степени условными, планирование такой терапии должно основываться на локальных данных об этиологической структуре госпитальных инфекций и частоте распространения в лечебных отделениях стационара антибиотикорезис-

тентных штаммов. **Установлено, что адекватная эмпирическая терапия у пациентов с подозрением на НП сопровождается повышением выживаемости.**

С практических позиций тактику эмпирической терапии госпитальной пневмонии следует планировать с учетом следующих ситуаций, которые могут влиять на спектр доминирующих возбудителей и их антибиотикочувствительность:

- предшествующее применение антибиотиков широкого спектра;
- тяжесть пневмонии;
- наличие у пациента факторов риска инфекции, вызванной *P. aeruginosa*;
- предшествующая аспирация;
- возникновение пневмонии на ИВЛ.

### Схемы эмпирической антибактериальной терапии (клинические рекомендации)

| Клинические ситуации  | Средства 1-го ряда   | Альтернативные средства  |
|---|--|--|
| <b>НП у пациентов в хирургических отделениях<sup>1</sup></b>                  |  |  |
| НП нетяжелого течения у пациентов, не получавших антибиотики широкого спектра | Цефотаксим 2 г 3 р/сут<br>Цефтриаксон 2 г 1 р/сут  | Цефуросим 1,5 г 3 р/сут +<br>Аминогликозид<br>Левифлоксацин 500 мг 1 р/сут<br>Офлоксацин 400 мг 2 р/сут<br>Пефлоксацин 400 мг 2 р/сут  |
| НП тяжелого течения или у пациентов, получавших антибиотики широкого спектра  | Цефепим 2 г 2 р/сут<br>Меропенем 500 мг 3 р/сут<br>Имипенем 500 мг 3 р/сут   | Тикарциллин/клавуланат 3,2 г 3 р/сут<br>Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 р/сут<br>Ципрофлоксацин 400 мг 2 р/сут  |
| <b>НПивл в ОРИТ<sup>1,2</sup></b>   |  |  |
| Отсутствие ПОН, АРАСНН ≤ 15   | Цефтазидим 2 г 3 р/сут +<br>Амикацин 1 г 1 р/сут<br>Цефоперазон 2 г 3 р/сут +<br>Амикацин 1 г 1 р/сут<br>Цефепим 2 г 2 р/сут | Ципрофлоксацин 400 мг 2—3 р/сут ± Амикацин 1 г 1 р/сут<br>Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 р/сут + Амикацин 1 г 1 р/сут<br>Меропенем 0,5—1 г 3 р/сут<br>Имипенем 0,5—1 г 3—4 р/сут |
| Наличие ПОН, АРАСНН > 15  | Меропенем 1 г 3 р/сут<br>Имипенем 1 г 3—4 р/сут  | Цефепим 2 г 2 р/сут  |

<sup>1</sup> При высоком риске аспирации или ее верификации клинико-диагностическими методами антибактериальные препараты, не обладающие активностью в отношении анаэробных возбудителей (цефалоспорины II—IV поколения, фторхинолоны), целесообразно комбинировать с метронидазолом или клиндамицином

<sup>2</sup> При отсутствии клинического эффекта или обоснованном подозрении на MRSA любая из схем может быть дополнена ванкомицином или линезолидом



## Эффективность и переносимость препарата Хемомицин (азитромицин) у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией<sup>1</sup>

### Материал и методы

В исследование было включено 20 взрослых больных обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с внебольничной пневмонией, имеющих не менее двух из перечисленных симптомов: температура тела  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ , озноб, кашель с мокротой, одышка (частота дыхания  $> 20$  в/мин), ослабление дыхания и/или влажные хрипы, плевральные боли. Диагноз пневмонии подтверждался рентгенологически.

**ХЕМОМИЦИН** назначался в дозе 500 мг 1 раз в сутки за 1 час или через 2 часа после еды.

Оценка эффективности препарата производилась по клиническим, лабораторным и рентгенологическим параметрам. Помимо Хемомицина 500 мг/сут, все пациенты получали симптоматическую терапию.

### Результаты исследования и их обсуждение

Большая часть обследованных больных (70%) обращалась к врачу и соответственно проходила обследование и получала лечение после трех дней от начала болезни при развернутой картине заболевания. Характерный симптомокомплекс, включающий: местные симптомы (кашель "сухой" — у 20%, с мокротой — у 80%, мелкопузырчатые хрипы — у 85%, одышка — у 85%), общие симпто-

мы интоксикации (100%), повышение температуры (100%), был достаточным основанием для постановки диагноза. Озноб и плевральные боли отмечались редко и не имели большого значения для диагноза. Из лабораторных и инструментальных исследований наиболее информативными (100%) были показатели СОЭ и рентгенография. Соответственно по этим объективным критериям прослеживалась динамика положительного эффекта при лечении Хемомицином (табл. 1, 2). Ранее всего (к 3—4-му дню) исчезали общие симптомы интоксикации и повышенная температура. Уменьшение выраженности местных симптомов происходило в более поздние сроки (7—8-е сутки), тогда же нормализовывались лабораторно-инструментальные показатели.

Хорошая эффективность Хемомицина отмечена у 16 (80%) больных, удовлетворительная — у 3 (15%) больных. У одного пациента наблюдалась диарея, связанная с прокинетиическим эффектом макролидов, не приведшая к отмене препарата. Таким образом, Хемомицин показал в исследовании высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость.

### Выводы

1. Хемомицин (азитромицин) как представитель современных макролидов является препаратом выбора при лечении нетяжелых внебольничных пневмоний у взрослых пациентов.

<sup>1</sup> Авторы: Новиков Ю.К., Головня Л.Д., Климova Н.Ю., Габдулина А.А., Галич Т.Г., Рожкова Г.С., НИИ Пульмонологии, Москва

2. Доза Хемомицина (азитромицина) 500 мг/сут в течение 3 суток обеспечивает высокую клиническую эффективность лечения.
3. Побочные эффекты Хемомицина (азитромицина) незначительны и зачастую не требуют отмены препарата.

**Таблица 1, 2. Динамика клинических симптомов при лечении азитромицином (Хемомицином)**

| <b>1</b>     | баллы               |                |               |
|--------------|---------------------|----------------|---------------|
|              | <b>кашель</b>       | <b>мокрота</b> | <b>одышка</b> |
| до лечения   | 1,7                 | 1,8            | 2             |
| на 5-й день  | 0,9                 | 1,2            | 1             |
| на 10-й день | 0,3                 | 0,2            | 0,4           |
| <b>2</b>     | баллы               |                |               |
|              | <b>интоксикация</b> | <b>озноб</b>   |               |
| до лечения   | 1,7                 | 1,2            |               |
| на 2-й день  | 0,8                 | 0,5            |               |
| на 4-й день  | 0,1                 | 0,1            |               |

# Глава 25. Бронхит

## Указатель описаний ЛС

|   |     |
|---|-----|
| <b>Адреноиметики</b>  |     |
| Сальбутамол   | 750 |
| Сальбен   | 749 |
| Сальгим   | 753 |
| Сальтос   | 753 |
| Биастен   | 642 |
| Фенотерол   | 772 |
| Беротек Н   | 638 |
| <b>Антибиотики/муколитики</b>   |     |
| Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат   |     |
| Флуимуцил-антибиотик ИТ   | 775 |
| <b>Антимикробные ЛС</b>   |     |
| Азитромицин   | 606 |
| Зитролид  | 668 |
| Хемомицин   | 794 |
| Амоксициллин  | 614 |
| Флемоксин Солютаб   | 774 |
| Амоксициллин/клавуланат   | 615 |
| Аугментин   | 624 |
| Медоклав  | 701 |
| Панклав   | 730 |
| Ампициллин  | 617 |
| Доксицилин  | 662 |
| Юнидокс Солютаб   | 821 |
| Кларитромицин   | 680 |
| Клабакс   | 680 |
| Клацид СР   | 682 |
| Клеримед  | 683 |
| Фромилид  | 788 |
| Левифлоксацин   | 693 |
| Таваник   | 763 |
| Мидекамицин   | 713 |
| Макропен  | 697 |
| Моксифлоксацин  | 715 |
| Авелокс   | 606 |
| Оксацилин   | 723 |
| Спарфлоксацин   | 757 |
| Спларфло  | 756 |
| Фузафунгин  | 789 |
| Биопарокс   | 644 |
| Цефазолин   | 796 |
| Цефалор   | 797 |
| Цефепим   | 798 |
| Максилит  | 698 |
| Цефиксим  | 799 |
| Супракс   | 761 |
| Цефотаксим  | 802 |
| Цефтазидим  | 803 |
| Цефтибутен  | 803 |
| Цефтриаксон   | 804 |
| Медаксон  | 700 |
| Офрамекс  | 728 |
| Цефуроским  | 805 |
| Аксетин ЛТд   | 609 |
| Ципрофлоксацин  | 806 |
| Ципролет  | 808 |
| Цифран  | 809 |
| Цифран ОД   | 810 |
| Эритромицин   | 814 |
| <b>Муколитики и отхаркивающие ЛС</b>  |     |
| Амброксол   | 610 |
| Медовент  | 700 |
| Ацетилцистеин   | 629 |
| Флуимуцил гранулы   | 777 |
| Флуимуцил раствор   | 778 |
| Флуимуцил таблетки  | 779 |
| Бромгексин  | 644 |
| Ипратропия бромид   | 672 |
| Атровент Н  | 623 |
| Карбоцистеин  | 677 |
| Сальбутамол/бромгексин/<br>гвайфенезин/ментол                                     |     |
| Аскорил экспекторант  | 622 |
| <b>Противовоспалительные средства с<br/>тщательностью к респираторному тракту</b> |     |
| Фенспирид   |     |
| Эреспал   | 813 |
| <b>Противокашлевые ЛС</b>   |     |
| Бутамират   | 646 |
| Глауцин   | 654 |
| Декстрометорфан   | 661 |

**Бронхит** — воспаление слизистой оболочки бронхов. Встречается как самостоятельная болезнь и в качестве одного из клинических проявлений при других патологических процессах. В зависимости от длительности заболевания выделяют **острый** и **хронический** бронхит.

## Острый бронхит

**Острый бронхит** — бронхит, как правило, продолжительностью до 1 месяца.

## Эпидемиология

Заболевание чаще возникает в зимнее время года.

К факторам риска развития ОБ относятся:

- переохлаждение;
- нарушение носового дыхания;
- очаги хронической инфекции в носоглотке;
- иммунодефицитные состояния;
- пожилой или детский возраст;
- курение (в т.ч. пассивное);
- алкоголизм;
- рефлюкс-эзофагит;
- загрязнение окружающей среды.

## Классификация

В зависимости от этиологического фактора выделяют ОБ инфекционного происхождения и ОБ, обусловленные воздействием физических и химических факторов.

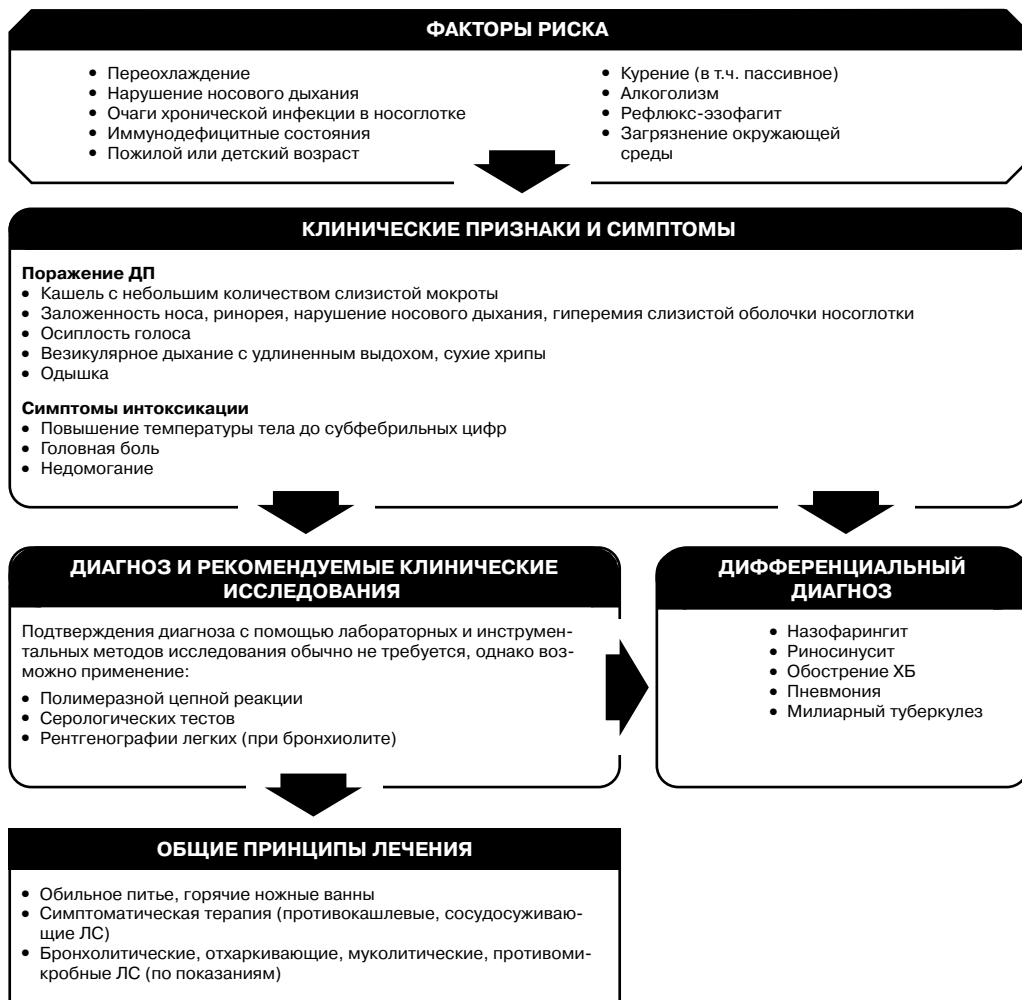
## Этиология и патогенез

Чаще всего ОБ имеет вирусную этиологию. Основные возбудители:

- вирус гриппа А и В;

## СХЕМА ПОЗТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

острый бронхит



- вирус парагриппа;
- риновирусы;
- коронавируса;
- респираторно-синтициальный вирус.

**Бактериальные ОБ** вызывают:

- *Mycoplasma pneumoniae*;
- *Chlamydia pneumoniae*;
- *Bordetella pertussis*;
- *Streptococcus pneumoniae*;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Staphylococcus aureus*.

Последние три возбудителя вызывают ОБ редко (встречаются преимущественно у новорожденных, пожилых лиц, пациентов с трахеостомой и со сниженным иммунитетом).

Кроме того, причиной развития ОБ может стать **вдыхание паров аммиака, хлора, двуокиси серы**.

Воздействие инфекционных или токсических агентов вызывает отек слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, повышение продукции слизи, нарушение мукоцилиарного клиренса. В свою очередь выраженный воспалительный отек слизистой оболочки бронхов приводит к нарушению их проходимости.

## Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина ОБ характеризуется острым началом, **наличием симптомов, обусловленных поражением верхних и нижних ДП и симптомов интоксикации** различной степени выраженности, характерных для вирусных инфекций.

**Симптомы, обусловленные поражением ДП:**

- основной симптом — кашель с отделением небольшого количества слизистой мокроты, приобретающий у неко-

торых пациентов надсадный, мучительный характер;

- нередко наблюдаются заложенность носа, ринорея и нарушение носового дыхания, гиперемия слизистой оболочки носоглотки;
- при одновременном поражении глотки и гортани (обычно при инфекции, вызванной вирусом парагриппа) возможна осиплость голоса;
- при аускультации выслушивается везикулярное дыхание с удлинённым выдохом, диффузные сухие свистящие и жужжащие хрипы;
- в тяжелых случаях беспокоит одышка.

**Симптомы интоксикации:**

- повышение температуры тела до субфебрильных цифр;
- головная боль;
- недомогание.

Для **ОБ, вызванного *M. pneumoniae***, характерны кашель со слизистой мокротой, симптомы фарингита, конъюнктивита, боль в мышцах и повышение температуры тела. Заболевание может продолжаться до 4—6 недель.

При **ОБ, вызванном *S. pneumoniae***, выявляются симптомы фарингита и ларингита.

**ОБ, вызванный *Bordetella pertussis* (при коклюше)**, характеризуется приступами непродуктивного кашля (может возникать в легкой форме у привитых лиц).

**Осложнения.** У детей до 5 лет, пожилых лиц и пациентов со сниженным иммунитетом возможно развитие бронхолита и пневмонии.

**Острый бронхолит** возникает в результате перехода воспалительного процесса с бронхов на бронхиолы. Характеризуется мучительным кашлем со скудной слизистой мокротой, выраженной одышкой, повышением температуры тела до 38,5—39,0°C.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Диагноз ОБ ставится на основании клинических проявлений.** Его наличие следует предполагать у пациентов с остро возникшим кашлем, не страдавших ранее бронхолегочными заболеваниями.

**Подтверждения диагноза с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования обычно не требуется,** однако возможно применение:

- полимеразной цепной реакции (для выявления *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*);
- серологических тестов (с целью обнаружения *M. pneumoniae*; наблюдается сероконверсия специфических антигенов в парных сыворотках крови);
- рентгенографии легких. При ОБ изменения на рентгенограммах отсутствуют. Для **бронхиолита** характерны: фокальные ателектазы, повышение прозрачности легочных полей, уплощение диафрагмы, расширение ретростернального пространства в переднезаднем направлении, перибронхиальные инфильтраты.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с:

- назофарингитом;
- риносинуситом;
- обострением ХБ;
- пневмонией;
- милиарным туберкулезом.

## Общие принципы лечения

**Основные цели лечения:**

- устранение симптомов поражения ДП в максимально короткие сроки;

- уменьшение степени выраженности симптомов интоксикации;
- предупреждение развития осложнений.

Лечение в большинстве случаев проводится в амбулаторных условиях. Рекомендуется обильное питье, горячие ножные ванны.

## Фармакотерапия

В большинстве случаев показано симптоматическое лечение, основная роль в котором принадлежит противокашлевым ЛС. Бронхолитические, муколитические, противомикробные ЛС применяются по показаниям. Назначают также комбинированные ЛС, в состав которых входят противокашлевые, муколитические, бронхолитические, противомикробные и сосудосуживающие ЛС в различных сочетаниях.

## Противокашлевые ЛС

Применяются при мучительном, малопродуктивном кашле.

**В** Бутамират внутрь, сироп, по 30 мл 3 р/сут 7–10 сут (взрослым); по 10 мл 3 р/сут 7–10 сут (детям 3–6 лет); по 15 мл 3 р/сут 7–10 сут (детям 6–9 лет); по 15 мл 4 р/сут (детям старше 9 лет); капли, по 10 капель 4 р/сут 7–10 сут (детям 6–12 мес); по 15 капель 4 р/сут 7–10 сут (детям 1–3 лет); по 25 капель 4 р/сут 7–10 сут (детям старше 3 лет) **или** Декстрометорфан внутрь, сироп, по 15 мг (1 чайная ложка сиропа) 4 р/сут 7–10 сут (взрослым и детям старше 12 лет); по 7,5 мг 4 р/сут 7–10 сут (детям 6–12 лет) **или**

*Глауцин внутрь, в перерывах между едой, по 50 мг 2–3 р/сут 7–10 сут (взрослым); по 10–30 мг 2–3 р/сут 7–10 сут (детям) **или***

*Леводропропизин внутрь по 60 мг (10 мл сиропа или 20 капель) 2–3 р/сут 7–10 сут (взрослым и детям старше 12 лет); по 1 мг/кг 1–3 р/сут 7–10 сут (детям 2–12 лет) **или***

*Преноксдиазин внутрь, не разжевывая, по 100–200 мг 3–4 р/сут 7–10 сут (взрослым); по 25–50 мг 3–4 р/сут 7–10 сут (детям)*

Бутамират обладает также бронхолитическим эффектом, отхаркивающим и противовоспалительным действием.

### **С Комбинированные ЛС с противокашлевым и отхаркивающим действием**

Применяются с целью облегчения кашля и улучшения эвакуации мокроты.

### **Бронхолитики и комбинированные ЛС, содержащие бронхолитики**

Применяют при наличии признаков бронхиальной обструкции.

#### **Схема 1**

**В** *Сальбутамол в ингаляциях по 1–2 дозы 3 р/сут 5–7 сут **или***

*Фенотерол в ингаляциях по 1–2 дозы 3 р/сут 5–7 сут*

#### **Схема 2**

*Фенотерол  
50 мкг*

**+**

*Ипратропия бромид в ингаляциях  
21 мкг по 1–2 дозы 3 р/сут 5–7 сут*

### **Муколитические ЛС и комбинированные ЛС с муколитическим эффектом**

Применяются при наличии вязкой, трудноотделяемой мокроты.

**Д** *Амброксол внутрь по 30 мг 3 р/сут в течение 2 сут, далее по 30 мг 2 р/сут 5–8 сут (взрослым); по 7,5 мг 2 р/сут 7–10 сут (детям до 2 лет); по 7,5 мг 3 р/сут 7–10 сут (детям 2–5 лет); по 15 мг 2–3 р/сут 7–10 сут (детям 5–12 лет); раствор в ингаляциях по 2–3 мл 1–2 р/сут 7–10 сут **или***

*Ацетилцистеин внутрь 400–600 мг 1–2 приема **или** 200 мг в 2–3 приема 7–10 сут (взрослым); по 10 мг/кг/сут (детям до года); по 100 мг 2 р/сут 7–10 сут (детям 1–2 лет); по 100 мг 3 р/сут 7–10 сут (детям 2–6 лет); по 200 мг 2–3 р/сут 7–10 сут (детям 6–14 лет); 10% раствор в ингаляциях, по 3 мл 1–2 р/сут 7–10 сут **или***

*Бромгексин внутрь по 8–16 мг 3 р/сут 7–10 сут (взрослым и детям старше 14 лет); по 4 мг 3 р/сут 7–10 сут (детям до 6 лет); по 8 мг 3 р/сут 7–10 сут (детям 6–14 лет); в/м **или** в/в по 16 мг 2–3 р/сут 7–10 сут (взрослым) **или***

*Карбоцистеин внутрь по 750 мг 3 р/сут 7–10 сут (взрослым); 2,5% сироп, по 2,5–5 мл 4 р/сут 7–10 сут (детям 2–5 лет); 2,5% сироп, по 10 мл 4 р/сут 7–10 сут (детям 5–12 лет)*

### **Противовоспалительные ЛС с бронхолитическим эффектом**

Фенспирид приводит к уменьшению количества выделяемой мокроты и изменению ее характера, а также к снижению интенсивности кашля:

Фенспирид внутрь, таблетки, по 80 мг 2 р/сут 10–14 сут (взрослым); сироп, 15–30 мл 3 р/сут 10–14 сут (взрослым); сироп, 10–60 мл 3 р/сут 10–14 сут (детям)

### Противомикробные ЛС

Могут применяться в редких случаях у пациентов с предположительно бактериальной этиологией ОБ — лица пожилого возраста с сопутствующими соматическими заболеваниями; пациенты, получающие иммунодепрессанты.

При выборе ЛС следует ориентироваться на предполагаемый этиологический фактор; предпочтение отдается ЛС, активным в отношении грамположительных и атипичных микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Назначают макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины II поколения. В основном применяются пероральные ЛС. Парентеральное введение противомикробных ЛС показано при нарушениях всасывания и тяжелом состоянии пациентов.

### ЛС выбора:

**С** Азитромицин внутрь 500 мг 1 р/сут — 1 сут, далее 250 мг 1 р/сут 4 сут **или**  
Амоксициллин внутрь 500 мг 3 р/сут 5–7 сут **или**  
Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 р/сут 5–10 сут **или**  
Кларитромицин внутрь по 250–500 мг 2 р/сут 5–7 сут **или**  
Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут 5–7 сут; в/в 500 мг 1 р/сут 5–10 сут **или**  
Мидекамицин внутрь по 400 мг 3 р/сут 5–7 сут **или**  
Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 р/сут 5–7 сут; в/в 400 мг 1 р/сут 5–10 сут **или**

Спарфлоксацин внутрь 400 мг 1 р/сут в 1-е сутки, далее по 200 мг 1 р/сут 5–7 сут

### Альтернативные ЛС:

**С** Доксциклин внутрь по 100 мг 2 р/сут 5–7 сут **или**  
Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат в ингаляциях по 250 мг 1–2 р/сут **или** в/м по 500 мг 2–3 р/сут 7–10 сут **или**  
Цефуроксим внутрь по 250–500 мг 2 р/сут 5–7 сут **или**  
Фузафунгин в ингаляциях по 4 вдоха 4 р/сут 5–7 сут **или**  
Эритромицин внутрь по 500 мг 4 р/сут 5–7 сут

### Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается на основании соответствия клинического исхода целям проводимой терапии (см. "Общие принципы лечения").

### Побочные эффекты лечения

Кодеин и декстрометорфан угнетают дыхательный центр, ослабляют моторику кишечника и вызывают привыкание.

### Ошибки и необоснованные назначения

В большинстве случаев назначение противомикробных ЛС при ОБ не показано.

При наличии бронхоспазма нежелательно назначение ацетилцистеина, а также противокашлевых ЛС центрального действия, в частности, так называемых наркотических противокашлевых ЛС (кодеин, декстрометорфан).

## Прогноз

В большинстве случаев прогноз благоприятный. Симптомы заболевания обычно ис-

чезают через 10—14 дней. Если кашель сохраняется на протяжении нескольких недель, показано дополнительное обследование с целью уточнения его причины и выявления основного заболевания.

## Хронический бронхит

**Хронический бронхит** — хроническое воспалительное заболевание бронхов, характеризующееся морфологической перестройкой их слизистой оболочки. ХБ проявляется кашлем с выделением мокроты в течение  $\geq 3$  месяцев в году на протяжении  $\geq 2$  лет.

- обструктивный;
- гнойный.

## Эпидемиология

Среди взрослого населения России заболеваемость ХБ варьирует от 10 до 20% (рассчитана на основании обращаемости больных; истинная распространенность заболевания может быть значительно выше).

## Классификация

Для ХБ характерно чередование фаз ремиссии и обострения.

Согласно современной классификации, ХБ подразделяют на:

- простой неосложненный;

## Этиология и патогенез

Развитие ХБ может быть обусловлено следующими факторами:

- курением;
- длительным воздействием неблагоприятных экологических, профессиональных и бытовых факторов (таких как запыленность, загазованность воздуха, вдыхание паров кислот и щелочей, двуокиси серы и др.);
- частыми вирусными инфекциями;
- дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина.

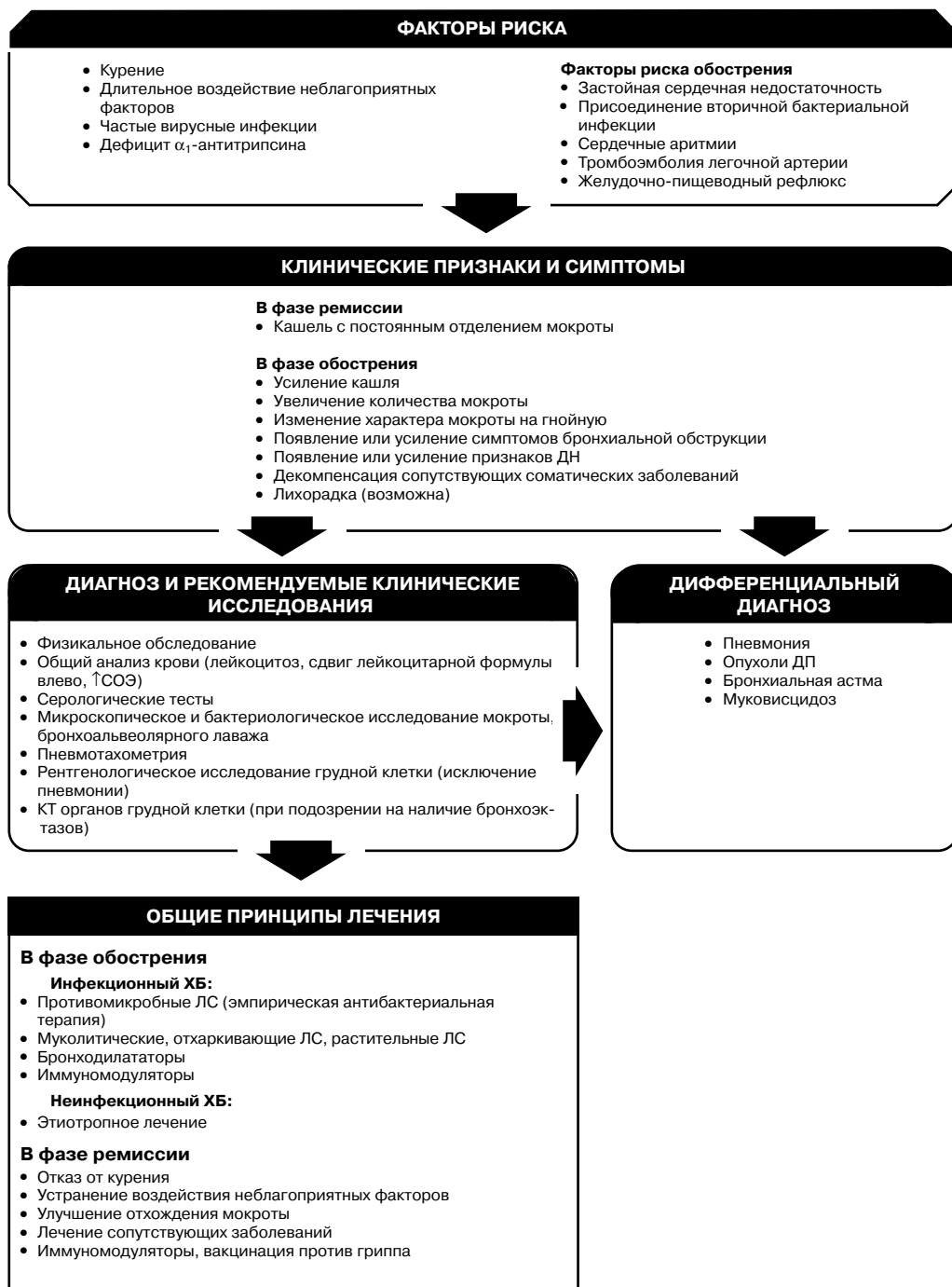
Более чем в половине случаев обострения ХБ обусловлены присоединением вторичной бактериальной инфекции, которая определяет дальнейшее течение и прогрессирование заболевания. Роль различных микроорганизмов в развитии обострений при разных формах ХБ указана в **таблице 25.1**.

**Таблица 25.1. Наиболее вероятные возбудители при различных формах ХБ**

| Формы ХБ                 | Наиболее вероятные возбудители  |
|--------------------------|---|
| Простой неосложненный ХБ | <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> (возможна устойчивость к бета-лактамам антибиотикам), вирусы |
| Обструктивный ХБ         | <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>                              |
| Гнойный ХБ               | Те же, что и для 2 формы + <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp.  |

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

хронический бронхит



Однако обострения ХБ могут провоцировать также неинфекционные факторы, такие как:

- застойная сердечная недостаточность;
- сердечные аритмии;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- желудочно-пищеводный рефлюкс и др.

Различные этиологические факторы повреждают систему местной защиты ДП на различных уровнях (включая нарушение мукоцилиарного клиренса, клеточного и гуморального звена иммунитета). При этом создаются условия для микробной колонизации слизистой оболочки бронхов, развивается воспалительная реакция с высвобождением ряда медиаторов и притоком нейтрофилов, что стимулирует продукцию слизи и оказывает дальнейшее повреждающее действие на эпителиальные клетки. Кроме того, некоторые продукты

жизнедеятельности микроорганизмов сами по себе оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку ДП за счет:

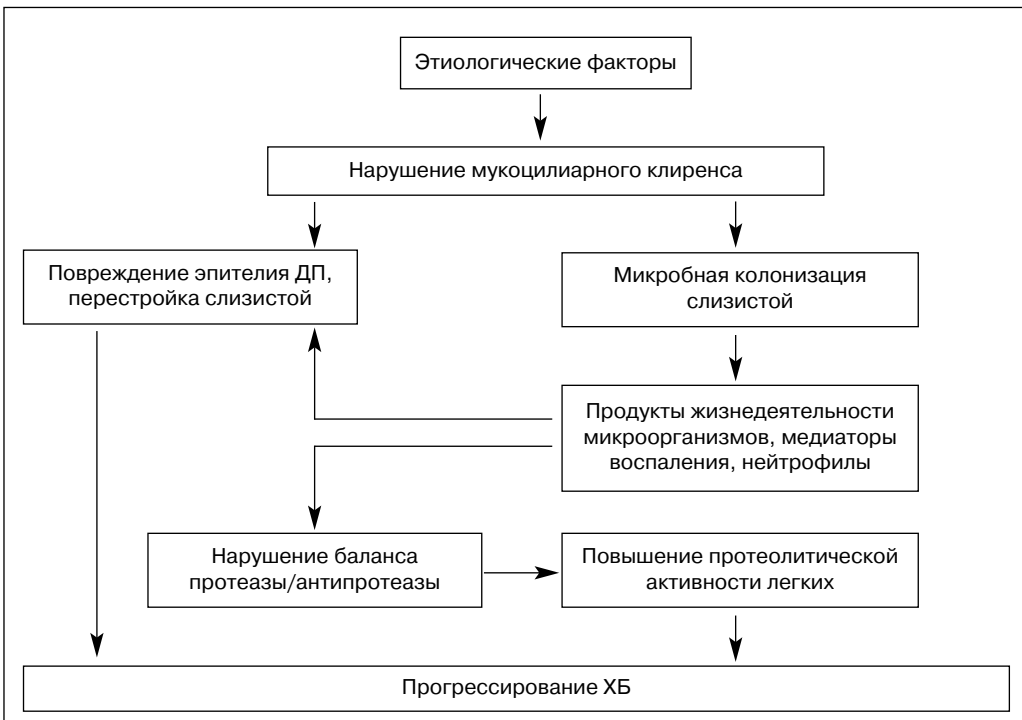
- нарушения мукоцилиарного клиренса;
- увеличения выработки слизи;
- локального разрушения иммуноглобулинов;
- угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов;
- повреждения трахеобронхиального эпителия.

В результате возникают условия для адгезии микроорганизмов к новым, относительно интактным участкам слизистой.

Основные патогенетические механизмы при ХБ представлены на **рисунке 25.1**.

Бронхиальная обструкция при ХБ обусловлена:

- отеком слизистой оболочки ДП;



**Рисунок 25.1** Основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования ХБ

- скоплением в их просвете густого и вязкого секрета с неблагоприятными реологическими свойствами;
- бронхоспазмом;
- утратой эластической тяги легочной ткани.

Она играет существенную роль в развитии и поддержании респираторной гипоксии и нарастании ДН.

### Клинические признаки и симптомы

В стадию ремиссии пациентов может беспокоить кашель с постоянным отделением мокроты, однако эти симптомы существенно не нарушают качество жизни. Поводом для обращения к врачу обычно служит **обострение ХБ**, которое **характеризуется**:

- усилением кашля;
- увеличением количества отделяемой мокроты;
- изменением характера мокроты на гнойную;
- появлением или усилением симптомов бронхиальной обструкции;
- появлением или усилением признаков ДН (варьируют от незначительной одышки, не всегда отмечаемой пациентом, до тяжелых нарушений вентиляции легких, требующих интенсивной терапии вплоть до применения ИВЛ);
- декомпенсацией сопутствующих соматических заболеваний (нарастание сердечной недостаточности у больных ИБС, гипоксии головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии, повышение уровня глюкозы в крови при сахарном диабете и др.);
- лихорадкой (не относится к типичным клиническим проявлениям; однако по-

вышение температуры тела, как правило, до субфебрильных цифр, не связанное с иными причинами и сочетающееся с другими симптомами поражения ДП, может свидетельствовать об обострении ХБ).

### Основные симптомы бронхиальной обструкции:

- удлинение выдоха;
- "свистящее" дыхание;
- дыхание сквозь сомкнутые губы;
- набухание шейных вен на выдохе;
- сухие свистящие хрипы (нередко могут выслушиваться только в горизонтальном положении или при форсированном выдохе).

О тяжести обострения ХБ судят по наличию и выраженности бронхиальной обструкции (самый объективный показатель), ДН, декомпенсации сопутствующих заболеваний.

**Простой неосложненный ХБ** характеризуется нечастыми обострениями (< 4 в год), сопровождающимися увеличением количества мокроты, которая может приобретать гнойный характер. Выраженная бронхиальная обструкция отсутствует (ОФВ<sub>1</sub> > 50% от нормы).

**Обструктивный ХБ** протекает с более частыми обострениями, характеризующимися увеличением количества и появлением гнойной мокроты, более выраженными нарушениями бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub> < 50% от нормы). Болеют преимущественно лица старше 65 лет, у которых часто имеются сопутствующие заболевания.

**Гнойный ХБ** встречается у пациентов любого возраста, характеризуется постоянным выделением гнойной мокроты, наличием бронхоэктазов (часто), снижением ОФВ<sub>1</sub> (< 50% от нормы). Нередко имеются сопутствующие заболевания. Обострения гнойного ХБ

могут сопровождаться развитием острой ДН.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Цели обследования пациентов с предполагаемым ХБ:

- верификация диагноза;
- выявление стадии заболевания (обострение, ремиссия);
- определение основной причины обострения.

Исследования, которые необходимо провести при обострении ХБ (для уточнения тяжести процесса):

- физикальное обследование;
- общий анализ крови (характерны лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ);
- серологические тесты (отмечается нарастание в крови титров специфических антимикробных антител);
- микроскопическое (включая окраску по Граму) и бактериологическое исследование мокроты, для которых характерно обнаружение или повышение в мокроте количества бактерий, нейтрофилов и медиаторов воспаления. При затруднении сбора мокроты у тяжелых больных показано проведение бронхоальвеолярного лаважа;
- исследование бронхиальной проходимости (с помощью пневмотахометрии);

- рентгенологическое исследование грудной клетки (для исключения пневмонии);
- компьютерная томография органов грудной клетки (при подозрении на наличие бронхоэктазов).

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления, такими как:

- пневмония;
- опухоли ДП;
- бронхиальная астма;
- муковисцидоз и др.

## Общие принципы лечения

**Цели лечения:**

- устранение симптомов обострения заболевания;
- снижение скорости прогрессирования заболевания;
- профилактика повторных обострений;
- повышение качества жизни.

При выборе фармакологических и нелекарственных методов лечения большое внимание уделяется их безопасности.

Для лечения ХБ обосновано применение ЛС 4 групп, включая противомикробные и муколитические ЛС, бронходилататоры и иммуномодуляторы.

## Эффекты противомикробных ЛС

| Доказанные  | Предполагаемые  |
|---|---|
| Более быстрое исчезновение симптомов обострения   | Профилактика развития пневмонии                                 |
| Более быстрое исчезновение признаков бронхиальной обструкции (увеличение ОФВ <sub>1</sub> ) | Уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки бронхов |
| Сокращение продолжительности пребывания в стационаре  | Уменьшение выраженности воспалительного процесса в бронхах      |
| Сокращение периода нетрудоспособности   | Удлинение ремиссий  |

## Фармакотерапия обострений ХБ, вызванных бактериальной инфекцией

**В** При обострении ХБ, вызванном бактериальной инфекцией, основным методом лечения остается эмпирическая **антибактериальная терапия**.

**При выборе ЛС необходимо учитывать:**

- тяжесть обострения;
- активность ЛС в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей (см. "Этиология и патогенез") с учетом возможной антибиотикорезистентности;
- оптимальные фармакокинетические свойства (способность к проникновению в мокроту и слизь, длительность действия);
- спектр побочных эффектов;
- экономические аспекты.

Для лечения ХБ в период обострения применяют противомикробные ЛС следующих групп:

- макролиды;
- пенициллины;
- тетрациклины;

- фторхинолоны;
- цефалоспорины.

Преимущество отдается пероральным противомикробным ЛС. Показаниями для назначения парентеральных форм являются:

- тяжелое состояние больных (выраженное обострение ХБ);
- заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушающие всасывание ЛС;
- низкая биодоступность пероральных форм ЛС;
- отсутствие пероральной формы ЛС (в случае необходимости назначения определенного ЛС, определенной по результатам бактериологического исследования мокроты и БАЛЖ);
- неспособность пациента следовать рекомендациям врача.

В отсутствие эффекта от применения ЛС выбора проводится бактериологическое исследование мокроты или БАЛЖ и назначаются альтернативные ЛС с учетом чувствительности выявленного возбудителя.

## Антибактериальная терапия простого неосложненного ХБ

**ЛС выбора:**

*Азитромицин* внутрь 500 мг 1 р/сут — 1-е сут, далее 250 мг 1 р/сут 4 сут (взрослым); 10 мг/кг 1 р/сут — 1-е сут, далее 5 мг/кг 1 р/сут 4 сут (детям старше 1 года) **или**

*Амоксициллин* внутрь по 500 мг 3 р/сут 7—10 сут (взрослым и детям старше 10 лет); по 100—250 мг 3 р/сут 7—10 сут (детям до 10 лет) **или**

*Амоксициллин/клавуланат* внутрь по 625 мг 3 р/сут 7—10 сут (взрослым); по 20—45 мг/кг/сут (рассчитывают по амоксициллину) в 3 приема 7—10 сут (детям) **или**

*Ампициллин* внутрь по 500 мг 4 р/сут 7—10 сут (взрослым); 100—200 мг/кг/сут в 4—6 приемов 7—10 сут (детям) **или**

*Кларитромицин* внутрь по 500 мг 2 р/сут 7—10 сут (взрослым); по 7,5 мг/кг 2 р/сут 7—10 сут (детям) **или**

*Левифлоксацин* внутрь 500 мг 1 р/сут 7—10 сут (взрослым) **или**

*Моксифлоксацин* внутрь 400 мг 1 р/сут 7—10 сут (взрослым) **или**

*Спарфлоксацин* внутрь 400 мг 1 р/сут в 1-е сутки, затем 200 мг 1 р/сут 4—6 сут (взрослым)

**Альтернативные АС:**

Доксициклин *внутри* по 100 мг  
2 р/сут 7–10 сут (взрослым);  
по 2 мг/кг 2 р/сут 7–10 сут  
(детям 9–14 лет)

**Антибактериальная терапия обструктивного ХБ****АС выбора:**

Амоксициллин/клавуланат *внутри*  
по 625 мг 3 р/сут 7–10 сут  
(взрослым); в/м или в/в по 1,2 г  
3 р/сут 7–10 сут (взрослым)  
**или**  
Левифлоксацин *внутри* 500 мг  
1 р/сут 7–10 сут (взрослым) **или**  
Моксифлоксацин *внутри* 400 мг  
1 р/сут 7–10 сут (взрослым) **или**  
Оксациллин *внутри* по 250–500 мг  
4 р/сут 7–10 сут (взрослым) **или**

Спарфлоксацин *внутри* 400 мг  
1 р/сут в 1-е сутки, затем  
200 мг 1 р/сут 4–6 сут  
(взрослым) **или**

Цефазолин в/м или в/в по 2 г  
3 р/сут 7–10 сут (взрослым) **или**  
Цефаклор *внутри* по 500 мг 3 р/сут  
7–10 сут (взрослым) **или**  
Цефуроксим *внутри* по 250–500 мг  
2 р/сут 7–10 сут; в/м или в/в  
по 750 мг 3 р/сут 7–10 сут  
(взрослым)

**Альтернативные АС:**

Сультамициллин в/в или в/м по  
1,5 г 4 р/сутки 7–10 сут  
(взрослым) **или**  
Цефотаксим в/в или в/м по 2 г  
3 р/сут 7–10 сут (взрослым)  
**или**  
Цефтриаксон в/в или в/м по 2 г  
1 р/сут 7–10 сут (взрослым)

**Антибактериальная терапия гнойного ХБ****АС выбора:**

Амоксициллин/клавуланат *внутри* по 625 мг 3 р/сут 7–10 сут  
(взрослым); 20–45 мг/кг/сут (рассчитывают по амоксициллину)  
в 3 приема 7–10 сут (детям) **или**  
Левифлоксацин *внутри* 500 мг 1 р/сут 7–10 сут (взрослым) **или**  
Моксифлоксацин *внутри* 400 мг 1 р/сут 7–10 сут (взрослым) **или**  
Оксациллин *внутри* по 500 мг 4 р/сут 7–10 сут (взрослым и детям  
старше 6 лет) **или**  
Спарфлоксацин *внутри* 400 мг 1 р/сут в 1-е сутки, затем 200 мг  
1 р/сут 4–6 сут (взрослым) **или**  
Цефаклор *внутри* по 500 мг 3 р/сут 7–10 сут (взрослым); 20–  
40 мг/кг/сут в 3 приема 7–10 сут (детям) **или**  
Цефепим в/м или в/в по 2 г 2 р/сут 7–10 сут (взрослым);  
50 мг/кг/сут в 2 введения 7–10 сут (детям) **или**  
Цефиксим *внутри* по 400 мг 1–2 р/сут 7–10 сут (взрослым);  
8 мг/кг 1 р/сут 7–10 сут (детям) **или**  
Цефотаксим в/м или в/в по 2 г 3 р/сут 7–10 сут (взрослым); в/м  
или в/в 50–200 мг/кг/сут в 2–4 введения 7–10 сут (детям) **или**  
Цефтазидим в/м или в/в по 2 г 2–3 р/сут 7–10 сут (взрослым);

*в/м или в/в 50—100 мг/кг/сут в 2 введения 7—10 сут (детям) или Цефтибутен внутрь 400 мг 1 р/сут 7—10 сут (взрослым и детям старше 10 лет); 9 мг/кг/сут (детям до 10 лет) или Цефтриаксон в/м или в/в по 2 г 1 р/сут 7—10 сут (взрослым детям старше 12 лет); 50—80 мг/кг/сут 7—10 сут (детям до 12 лет); или Цефуроксим внутрь по 500 мг 2 р/сут 7—10 сут (взрослым); по 250 мг 2 р/сут (детям)*

### Альтернативные ЛС :

*Пиперациллин/тазобактам в/в по 2,25 г 4 р/сут 7—10 сут (взрослым и детям старше 12 лет) или Тикарциллин/клавуланат в/в по 3,2 г 3—4 р/сут (взрослым); по 80 мг/кг 3—4 р/сут (детям) или Ципрофлоксацин внутрь по 500—750 мг 2 р/сут 7—10 сут (взрослым); в/в по 400 мг 2 р/сут 7—10 сут (взрослым)*

### Лучше всего в мокроту проникают азитромицин и фторхинолоны.

Недостаточная эффективность проводимой антибактериальной терапии может быть обусловлена:

- пожилым возрастом пациента;
- выраженным нарушением бронхиальной проходимости;
- развитием острой ДН;
- тяжелыми сопутствующими заболеваниями;
- антибиотикорезистентными возбудителями, вирусной этиологией заболевания.

### **D** Муколитические ЛС

Эффективность этой группы ЛС невелика. Их применение может быть оправдано лишь у больных с вязкой, трудноотделяемой мокротой. Однако благодаря антиоксидантным свойст-

вам ацетилцистеина у больных с хроническим бронхитом уменьшается частота и тяжесть обострений в результате длительного курсового применения. Более обосновано применение комбинированных ЛС с муколитическим и отхаркивающим эффектом, что позволяет воздействовать на различные патогенетические механизмы, свести к минимуму количество и кратность приема каждого из ЛС и одновременно снизить риск побочных эффектов. В качестве альтернативных ЛС применяют растительные препараты.

### ЛС выбора:

*Амброксол внутрь по 30 мг 3 р/сут в течение 2 сут, далее по 30 мг 2 р/сут 8—12 сут (взрослым); по 7,5 мг 2 р/сут 10—14 сут (детям до 2 лет); по 7,5 мг 3 р/сут 10—14 сут (детям 2—5 лет); по 15 мг 2—3 р/сут 10—14 сут (детям 5—12 лет); раствор, в ингаляциях по 2—3 мл 1—2 р/сут 10—14 сут или Ацетилцистеин внутрь по 200 мг 3—4 р/сут 10—14 сут (взрослым); по 50 мг 2—3 р/сут 10—14 сут (детям до 2 лет); по 100 мг 2—3 р/сут 10—14 сут (детям 2—6 лет); по 200 мг 2—3 р/сут 10—14 сут (детям 6—14 лет); 20% раствор,*

в ингаляциях по 2 мл 2–4 р/сут 10–14 сут **или**

Бромгексин внутрь по 8–16 мг 3 р/сут 10–14 сут (взрослым и детям старше 14 лет); по 4 мг 3 р/сут (детям до 6 лет) 10–14 сут; по 8 мг 3 р/сут 10–14 сут (детям 6–14 лет); в/м или в/в по 16 мг 2–3 р/сут 10–14 сут (взрослым) **или**

Карбоцистеин внутрь по 750 мг 3 р/сут 10–14 сут (взрослым); 2,5% сироп, по 2,5–5 мл 4 р/сут 10–14 сут (детям 2–5 лет); 2,5% сироп, по 10 мл 4 р/сут 10–14 сут (детям 5–12 лет) **или**

Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат в ингаляциях по 250 мг 1–2 р/сут 7–10 дней

### Комбинированные ЛС, обладающие бронхолитическим эффектом

С целью купирования приступов бронхиальной обструкции назначают фенспирид — препарат с противовоспалительным действием:

**С** | Фенспирид внутрь, таблетки, по 80 мг 2 р/сут 10–14 сут (взрослым); сироп, по 15–30 мл 3 р/сут 10–14 сут (взрослым); сироп, по 10–60 мл/сут в 3 приема 10–14 сут (детям)

### Фармакотерапия неинфекционных обострений ХБ

Лечение неинфекционных обострений ХБ заключается в купировании сердечных аритмий, проявлений сердечной недостаточности, назначении антикоагулянтов при тромбоемболии легочной арте-

рии, ЛС, усиливающих моторику желудочно-кишечного тракта, и антисекреторных ЛС при желудочно-пищеводном рефлюксе и т.д.

### Ведение пациентов с ХБ в период ремиссии

Основная цель ведения пациентов с ХБ в период ремиссии заключается в профилактике обострений заболевания и обеспечении оптимального качества жизни.

Для достижения указанных целей необходимы:

- А** | ■ отказ от курения;
- устранение воздействия неблагоприятных физических и химических факторов;
  - улучшение отхождения мокроты для обеспечения оптимальной бронхиальной проходимости;
  - лечение сопутствующих заболеваний;
- С** | ■ назначение иммуномодуляторов растительного или бактериального происхождения;
- А** | ■ вакцинация против гриппа.

### Оценка эффективности лечения

**Клиническая эффективность** антибактериальной терапии при обострении ХБ оценивается на основании:

- ближайших клинических исходов (выраженность и скорость регрессии клинических проявлений, динамика показателей нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub>), предотвращение и уменьшение длительности госпитализации, профилактика прогрессирования процесса и развития пневмонии);

- отдаленных клинических исходов (длительность периода ремиссии, частота обострений).

Бактериологическую эффективность лечения оценивают с учетом достижения и сроков эрадикации этиологически значимого микроорганизма.

### Побочные эффекты лечения

Фторхинолоны повышают концентрацию теофиллина (который может применяться при обструктивном бронхите) в крови, увеличивая его токсическое действие.

### Ошибки и необоснованные назначения

В качестве муколитических ЛС пациентам с ХБ не следует назначать ферментные ЛС (трипсин, химотрипсин и др.), так как они активируют протеолитическую активность эластазы и коллагеназы, что усиливает и усугубляет разрушение эластических волокон альвеол и прогрессирование эмфиземы легких. Кроме

того, протеолитические ферменты могут вызывать кровохарканье, бронхоспазм, аллергические реакции.

### Прогноз

У пациентов с выраженными симптомами бронхиальной обструкции, прогрессирующей ДН и легочной гипертензией прогноз неблагоприятный.

### Литература

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита. *Consilium medicum*. 2000; 2: 418–426.
2. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. № 4, 2002; 10: 153–158.
3. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niedermann M.S., Mauch H., Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis relations between bacteriologic etiology and lung function *Chest*. 1998; 113: 1542–1548.



## Хронические бронхиты у детей<sup>1</sup>

Среди хронических заболеваний легких хронические бронхиты (ХБ) занимают важное место. В практику детских пульмонологов РФ этот диагноз введен в 1995 г. после принятия обновленной классификации болезней легких у детей.

В "Классификации" ХБ определен как **хроническое распространенное воспалительное поражение бронхов, протекающее с повторными обострениями. Заболевание диагностируется при выявлении продуктивного влажного кашля, постоянных влажных разнокалиберных хрипов в легких (в течение нескольких месяцев) при наличии 2—3 обострений заболевания в год на протяжении 2 лет.**

<sup>1</sup> Автор: Волков И.К., д.м.н., зав. отделением пульмонологии Научного центра здоровья детей РАМН, Москва

Распространенность ХБ по официальным данным составляет 1625,4 на 100 тыс. чел. (2001), но маловероятно, что эта цифра отражает истинную картину, т.к. с одной стороны, существует гиподиагностика хронических заболеваний легких у детей, с другой стороны — гипердиагностика отдельных нозологических форм и в частности ХБ.

Хронические бронхиты (ХБ) в детском возрасте разделяют на первичные и вторичные.

**Первичный ХБ**, определение которого представлено выше, выявляется редко, т.к. основные причины первичного ХБ, такие как курение, профессиональные вредности, в детском возрасте не имеют такого значения, как у взрослых. Наиболее часто выявляется вторичный ХБ.

**Вторичный ХБ** сопровождается многие хронические болезни легких. Он является составной частью многих пороков развития легких и бронхов, синдрома цилиарной дискинезии, синдрома хронической аспирации пищи, хронического бронхолита (с облитерацией), выявляется при локальных пневмосклерозах (хронической пневмонии), а также при муковисцидозе и иммунодефицитных состояниях. Хронические бронхиты нередко развиваются в связи с длительно существующей трахеостомой, после операций на легких, а также у новорожденных недоношенных детей, находившихся длительное время на ИВЛ (бронхолегочная дисплазия). При этом именно хронический бронхит ответственен за основные симптомы бронхолегочного процесса при названных болезнях. Ниже представлены заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику ХБ.

#### **Дифференциальная диагностика ХБ:**

- бронхиальная астма;
- аспирационный синдром (инородные тела бронхов, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение глотания);

- хронический синусит, тонзиллит, ринофарингит;
- врожденные пороки трахеи, бронхов, легких;
- хроническая пневмония (локальный пневмосклероз);
- иммунодефицитные состояния;
- альвеолиты;
- облитерирующий бронхолит;
- опухоли легких, бронхов и средостения;
- постинфекционный синдром;
- синдром цилиарной дискинезии;
- муковисцидоз;
- психогенный кашель;
- врожденные аномалии аорты, легочной артерии, врожденные пороки сердца.

Клинические проявления ХБ зависят от основного заболевания, которое является причиной для развития бронхита. Общие симптомы: хронический кашель со слизистой или гнойной мокротой, постоянные разнокалиберные хрипы в легких. При бронхоскопическом исследовании выявляется хронический эндобронхит (локальный или распространенный). Нарушения функции внешнего дыхания и рентгенологические изменения также отражают изменения в легких и зависят от основного заболевания. Следует подчеркнуть, что диагноз "хронический бронхит" в детском возрасте должен послужить поводом для углубленного исследования больного в специализированном пульмонологическом стационаре.

Принципы терапии зависят от причины, вызвавшей заболевание. Общим является использование антибактериальных, муколитических средств и применение методов, улучшающих эвакуацию мокроты из трахеобронхиального дерева.

**Антибиотики** назначают во время обострения заболевания с учетом выделяемой

из мокроты или бронхиального аспирата патогенной микрофлоры. Наиболее часто ее создают *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Выбор препарата зависит от чувствительности флоры к антибиотикам и наличия у больного признаков лекарственной аллергии. Целесообразно применение полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов II—III поколения, макролидов. У детей старше 12 лет — фторхинолонов. Вне обострения антибиотика не назначают.

При гиперсекреции слизи показаны антигистаминные препараты курсами до 2 недель. При бронхообструктивном синдроме назначают салбутамол, ипратропия бромид/фенотерол, формотерол через небулайзер или в виде дозированного аэрозоля. Возможно применение препаратов теофиллина.

В качестве **муколитических** средств используют в ингаляциях **соляно-щелочные** смеси, **физраствор**, а также такие препараты, как **карбоцистеин**, **амброксол**. Курс ингаляций составляет обычно не более 2 недель, после чего лечение продолжается приемом муколитика внутрь. После каждой ингаляции должны проводиться постуральный дренаж и вибромассаж грудной клетки. При гнойных эндобронхитах эффективны ацетилцистеин и дорназа альфа.

**Дорназа альфа (ПУЛЬМОЗИМ)** используется в ингаляциях через компрессорный ингалятор по 1,25—2,5 мг 1—3 раза в день. Препарат может назначаться детям раннего возраста. Курс лечения — 2—3 недели. При гнойных эндобронхитах с упорным течением возможно длительное применение препарата в течение нескольких месяцев или лет, например при муковисцидозе.

Лечебная бронхоскопия с промыванием бронхов физиологическим раствором

и растворами муколитиков (ацетилцистеин, дорназа альфа) показана при неэффективности аэрозольных ингаляций и постурального дренажа.

Лечебная физкультура и кинезитерапия являются важными компонентами лечения ХБ, направленными на стимуляцию отхождения мокроты, улучшение дыхательной функции легких, состояния сердечно-сосудистой системы, укрепление дыхательной и скелетной мускулатуры, повышение физической работоспособности и эмоционального статуса ребенка. Используются как классические методы ЛФК (позиционный дренаж, вибромассаж грудной клетки, дыхательные упражнения и др.), так и специальные упражнения (аутогенный дренаж, активный цикл дыхания, упражнения с помощью дыхательной аппаратуры).

#### Список литературы:

1. *Практическая пульмонология детского возраста под. ред. В.К. Таточенко. М., 2002; 268 с.*
2. *Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (Материалы Всероссийского совещания педиатров-пульмонологов, Москва, 21—22 декабря 1995 г.). Рос. вестник перинатологии и педиатрии, №2, 1996; 41: 52—55.*
3. *Критерии диагностики и принципы лечения рецидивирующих и хронических заболеваний легких у детей. В.К. Таточенко, И.К. Волков С.В. Рачинский и др. Пособие для врачей, МЗ РФ и НЦЗД РАМН. Москва, 2001; 23 с.*
4. *МЗ РФ Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2001 г. (Статистические материалы). Москва, 2002.*



## Антибактериальная терапия в лечении хронического обструктивного бронхита<sup>1</sup>

Актуальность хронической обструктивной патологии дыхательных путей не вызывает сомнения как у научных работников, так и у практических врачей. В качестве ведущей причины как обострений, так и осложнений хронического обструктивного бронхита (ХОБ) выступают эпизоды респираторных инфекций. Поэтому рациональная антибактериальная терапия относится к одному из ключевых направлений комплексной терапии обострений ХОБ.

Что в данном случае следует понимать под рациональной антибактериальной терапией? Во-первых, этиотропная направленность, базирующаяся на знаниях этиологической структуры актуальных возбудителей. Это *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Во-вторых, максимальное стремление к монотерапии. В-третьих, предпочтение должно отдаваться препаратам с более удобным режимом дозирования. В-четвертых, препарат должен хорошо проникать в ткани бронхов и мокроту.

В условиях стационарного отделения городской клинической больницы наблюдались 25 пациентов с ХОБ в фазе обострения (18 мужчин и 7 женщин, средний возраст — 48 лет).

При поступлении все пациенты предъявляли жалобы на продуктивный кашель с выделением гнойной и слизисто-гнойной мокроты (у 8 — сильный, у 13 — умеренно выраженный), 80% пациентов беспокоила одышка, 60% имели субфебрильную температуру, 20% предъявляли жа-

лобы на боли в грудной клетке, усиливающиеся при глубоком дыхании и кашле.

Рентгенологически была исключена пневмония.

**ЗИТРОЛИД® (азитромицин)** был назначен всем пациентам; 10 — в качестве инициальной терапии, тогда как 15 пациентам — в качестве продолжения ранее неэффективной антимицробной терапии. Режим дозирования состоял из однократного перорального приема 500 мг препарата в 1-й день и по 250 мг в последующие 4 дня. К концу этого периода у всех нормализовалась температура; не было пациентов, у которых сохранилась бы сильная выраженность кашля и одышки. Частота умеренно выраженного кашля уменьшилась вдвое, слабо выраженный кашель оставался у 17 пациентов. Отмечалась достоверная динамика характера мокротоотделения: частота слизисто-гнойной мокроты уменьшилась в 4,5 раза, у основной части трансформировавшись в слизистую. В 2 раза сократилось число пациентов с умеренной одышкой за счет снижения ее выраженности. Положительная динамика отражалась и на аускультативной симптоматике: существенно уменьшилась выраженность жесткого дыхания и сухих хрипов. Если перед началом лечения 60% больных расценивали свое состояние как неудовлетворительное, то после пяти дней лечения Зитролидом®, 18 пациентов сообщали об удовлетворительном самочувствии и 7 — о хорошем.

Клиническая картина дополнялась благоприятной лабораторно-инструментальной динамикой: уменьшением лейкоцитоза, СОЭ. Не отмечалось случаев

<sup>1</sup> Авторы: Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. Кафедра факультетской терапии КГМУ, Пульмонологический центр, Казань

увеличения эозинофилов периферической крови и показателей цитолиза функциональных проб печени. Уровень ОФВ<sub>1</sub> увеличился с 60 до 73%.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать следующие выводы: препарат Зитролид® может эффективно использоваться в качестве антибактериального препарата в виде

монотерапии при нетяжелых обострениях хронического гнойно-обструктивного бронхита. С учетом его режима дозирования, обеспечивающего высокую комплаентность в сравнении с другими антимикробными препаратами, Зитролид® особенно привлекателен для амбулаторно-поликлинической сети.

### Литература:

1. *Практическая пульмонология детского возраста* под. ред. В.К. Таточенко, М., 2001; с. 268.
2. *Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (Материалы Всероссийского совещания педиатров-пульмонологов, Москва, 21–22 декабря 1995 г.)*. *Росс. вестник перинатологии и педиатрии*, № 2. 1996; 41: 52–55.
3. Таточенко В.К., Волков И.К., Рачинский С.В. и др. *Критерии диагностики и принципы лечения рецидивирующих и хронических заболеваний легких у детей. Пособие для врачей, МЗ РФ и НЦЗД РАМН, М., 2001; с. 23.*



## Эффективность и переносимость местных бактериальных лизатов при лечении и профилактике инфекций дыхательных путей<sup>1</sup>

Эпизоды инфекций верхних дыхательных путей широко распространены и являются наиболее частой причиной временной нетрудоспособности. Верхние дыхательные пути, представляющие собой входные ворота инфекции, снабжены двумя защитными механизмами: первый из них — мукоцилиарная система, обеспечивающая удаление наружу с поверхности слизистой секрета, содержащего возбудителей, проникших в дыхательные пути; второй — местный иммунитет. Главными

составляющими этой защиты являются фагоцитоз и действие секреторного IgA, нарушающего адгезивные свойства микроорганизмов и препятствующего колонизации и размножению возбудителей.

В патогенезе острых инфекций верхних дыхательных путей и обострения хронического обструктивного бронхита (ХОБ) значительную роль играет несостоятельность местных механизмов защиты в острый период инфекционного процесса. Весьма существенны несоответствие выработки лизоцима и секреторного IgA, а также числа макрофагов и их фагоцитарной активности, нарушение функции мерцательного эпителия.

<sup>1</sup> Авторы: профессор Ноников В.Е., Ленкова Н.И. Центральная клиническая больница МЦ УД Президента России, Москва

Имеющиеся публикации свидетельствуют о хорошей эффективности бактериальных иммуномодуляторов для лечения и профилактики обострений бронхолегочных инфекций. Значительный интерес в этом отношении представляет препарат **ИРС19 ("Солвей Фарма", Франция)**, содержащий лиофилизированные экстракты 19 бактериальных агентов, наиболее часто вызывающих обострения ХОБ. Этот препарат стимулирует местные механизмы защиты (увеличение выработки секреторного IgA, лизоцима, макрофагов), а в последующем вызывает и повышение функции иммунитета. При эндоназальном введении препарат создает равномерный слой на слизистой оболочке, вызывает немедленную мобилизацию местных механизмов защиты и запускает эффективную продукцию антител.

Изучение эффективности и переносимости ИРС19 проводилось в отделении пульмонологии Центральной клинической больницы с марта по декабрь 2002 г. В исследование включено 30 больных (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст 43,4 г.). У 23 (76,6%) пациентов ранее диагностировались хронические заболевания респираторного тракта, среди которых наиболее распространенным был ХОБ. Эпизоды респираторной инфекции у всех больных начинались с ринофарингита; трахеит отмечался у 5, ларинготрахеит — у 20 пациентов. У единичных пациентов диагностировались конъюнктивиты, синуситы, евстахииты, отит. Неосложненное течение острой респираторной инфекции отмечалось у 8 пациентов, у 22 — диагностировались обострение ХОБ или острый бронхит. Субфебрильная температура тела была у 26, высокая лихорадка — у 4 пациентов. У подавляющего числа пациентов (24—80%) наблюдался сухой кашель. У трети пациентов отмечались ми-

алгии. При аускультации у большинства (22) пациентов выслушивались сухие хрипы различного тембра.

Для лечения острой инфекции ИРС19 назначался по 1 дозе в каждый носовой ход 5 раз в день, с последующим переходом на режим профилактического применения — по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день. Для профилактики обострений хронического бронхита ИРС19 применяли в той же дозе в течение 14—30 дней (в зависимости от частоты обострений). У 22 (73%) применение ИРС19 было начато в первые двое суток от начала эпизода респираторной инфекции, у 8 пациентов — на 3—4-й день, в зависимости от клинических проявлений болезни, 15 больным одновременно назначались антибактериальные средства. В связи с обструктивными нарушениями вентиляционной функции легких больным хроническим бронхитом назначали бронхорасширяющие и противовоспалительные препараты.

Группу сравнения составили 25 пациентов (14 женщин, 11 мужчин), соответствовавшие по возрасту основной группе. В этой группе неосложненное течение острой респираторной инфекции отмечалось у 5 пациентов, обострение ХОБ или острый бронхит — у 20. Пациенты группы сравнения получали общепринятую терапию бронхорасширяющими, отхаркивающими и противовоспалительными средствами. Антибактериальные препараты назначались всем пациентам с обострением ХОБ или острым бронхитом (80%).

В основной группе **на фоне лечения ИРС19 воспалительная симптоматика со стороны верхних дыхательных путей** (ринофарингиты, ларингиты, трахеиты) **регрессировала у половины пациентов в течение первых трех дней лечения**, а у трети наблюдавшихся лиц — на 4—5-й день лечения. Выздоровление и улучшение при лечении инфекций ниж-

них отделов дыхательных путей (бронхиты, обострение хронической обструктивной болезни легких) отмечены на 7—10-й день от начала терапии. У 25 (83%) отмечено улучшение и выздоровление. Эффект препарата был особенно выражен при назначении в ранние сроки и при клинике ринофарингита и ларинготрахеита. Переносимость ИРС19 была хорошей. У 3 пациентов после введения препарата отмечалась кратковременная заложенность носовых ходов.

**ИРС19, применяемый в ранние сроки заболевания, приводит к abortивному течению острой респираторной инфекции, что обусловлено быстрой активацией местного иммунитета. У лиц из группы сравнения воспалительные изменения со стороны верхних дыхательных путей регрессировали на 3—4 дня позже, чем у лиц, получавших ИРС19. В применении антибак-**

**териальных средств нуждалась лишь половина пациентов основной группы, в то время как в группе сравнения эти препараты использовались значительно чаще. При включении ИРС19 в общепринятую схему лечения больных ХОБ привычные обострения развивались реже, протекали легче и были менее продолжительными. Также уменьшалась частота применения антибактериальных средств.**

Приведенные данные свидетельствуют, что **ИРС19 может с успехом применяться для лечения острых респираторных инфекций**, особенно при назначении в ранние сроки от начала заболевания. Применение препарата также показано при обострениях ХОБЛ и для профилактики обострений хронического бронхита с целью уменьшения их частоты, тяжести и продолжительности, а также сокращения потребности в антибиотиках.



## Стоит ли забывать доксициклин?<sup>1</sup>

**Доксициклин** — антибиотик тетрациклинового ряда с широким спектром антибактериальной активности и улучшенными по сравнению с тетрациклином фармакокинетическими свойствами и переносимостью, многие годы активно использовался для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Его широкое применение объяснялось прежде всего активностью в отношении большинства возбудителей инфекций данной локализации (грамположительные и грамотрицательные, внеклеточные и внутриклеточные), а также благоприятными фармакокинетическими свойствами (почти абсолютная биодоступность при приеме внутрь, не изменяющаяся под влиянием пищи, высокие концентрации в тканях, хорошее про-

никновение внутрь клеток, длительный период полувыведения, позволяющий принимать препарат 1—2 раза в сутки, двойной путь экскреции, обуславливающий отсутствие необходимости коррекции дозы больным с почечной недостаточностью), наличием лекарственных форм для энтерального и парентерального введения и низкой стоимостью лечения.

В настоящее время в различных российских рекомендациях доксициклин отводится более скромное место, что обусловлено появлением на фармацевтическом рынке новых антибиотиков и развитием высокого уровня резистентности к тетрациклинам у больных. Доксициклин продолжают рассматривать в качестве препарата выбора при обострениях хронического бронхита, а также в качестве альтернативного средства при нетяжелой пневмо-

<sup>1</sup> Статья подготовлена Белобородовым С.М., к.м.н.

нии с подозрением на атипичную этиологию у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний. При остром бактериальном синусите и риносинусите его рекомендуют взрослым больным с аллергией к  $\beta$ -лактамам антибиотикам.

В то же время в зарубежных рекомендациях доксициклин занимает более важное место. Например, в рекомендациях Американского общества инфекционных болезней (IDSA) при лечении внебольничной пневмонии у взрослых доксициклин рассматривается, наряду с макролидами и фторхинолонами, в качестве основного препарата для эмпирической терапии амбулаторных больных. Аналогичное место отводится доксициклину и в рекомендациях европейских и международных обществ. В методических рекомендациях Американской коллегии врачей/Американского общества по внутренним заболеваниям (ACP/ASIM) и Центров по контролю и профилактики заболеваний (CDC), посвященным рациональному применению антибиотиков при лечении острых респираторных инфекций у взрослых, доксициклин рассматривается в качестве препарата выбора при остром бактериальном синусите. Препарат применяют в дозе по 100 мг 2 раза в сутки.

Зарубежные исследователи подчеркивают, что данные о высоком уровне резистентности, определяемом у пневмококков к тетрациклину, нельзя распространять на доксициклин, так как между этими препаратами нет перекрестной устойчивости. Напротив, уровень резистентности к доксициклину, несмотря на его многолетнее применение, остается низким. В случае когда чувствительность определяется непосредственно к доксициклину, выявляется его высокая активность даже в отношении умеренно устойчивых к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*.

В настоящее время, когда повышается распространенность пневмоний, вызван-

ных атипичными внутриклеточными возбудителями и смешанной инфекции, роль доксициклина в их терапии может возрасти. При этом следует отметить, что стоимость лечения этим препаратом значительно ниже, чем современными макролидами и фторхинолонами.

Сейчас существуют лекарственные формы доксициклина, обладающие улучшенными фармакокинетическими свойствами и переносимостью, позволяющие повысить аккуратность соблюдения пациентами режима назначенного лечения. В частности, препарат **ЮНИДОКС СОЛЮТАБ** в виде растворимых таблеток, содержащий доксициклина моногидрат, обладает практически полной биодоступностью (95%). Использование моногидрата доксициклина вместо гидрохлорида снижает риск раздражения слизистой оболочки желудка и возникновения эзофагита. К достоинствам Юнидокс Солютаба также относятся:

- простая схема приема (2 раза в день), повышающая приверженность пациентов лечению;
- удобная лекарственная форма (пациент по желанию может проглотить таблетку целиком или растворить ее в воде и принять в виде раствора);
- низкая цена по сравнению с препаратами, обладающими аналогичным действием.

Юнидокс Солютаб рекомендуется использовать при инфекциях органов дыхания и ЛОР-органов в качестве альтернативного препарата при подозрении на атипичную этиологию заболевания, а также при аллергии на пенициллины.

### Литература:

1. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347—82.
2. *Ann Intern Med* 2001; 134: 479—486.
3. *Infect Med* 2003; 20:27—30.

## Глава 26. Плеврит

### Указатель описаний ЛС

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| <b>Глюкокортикоиды</b>     |     |
| Преднизолон                | 736 |
| Медопред                   | 702 |
| <b>НПВС</b>                |     |
| Диклофенак                 |     |
| Парацетамол (Ацетаминофен) | 731 |
| <b>Противокашлевые ЛС</b>  |     |
| Декстрометорфан            | 661 |
| Кодеин                     |     |
| <b>Другие ЛС</b>           |     |
| Метамизол натрия           |     |
| Плазма                     |     |

**Плеврит — воспаление листков плевры с образованием на их поверхности фибрина или скоплением в плевральной полости экссудата различного характера.**

Как правило, плеврит не является самостоятельным заболеванием, а осложняет течение патологических процессов в области легких, грудной стенки, диафрагмы, органов средостения и поддиафрагмального пространства или представляет собой одно из проявлений некоторых системных заболеваний.

### Эпидемиология

Плевральный выпот — один из наиболее частых патологических синдромов в клинике внутренних болезней, встречается у 5—10% пациентов терапевтических стационаров. Около 40% пневмоний протекают с более или менее выраженным плевритом. При этом, в зависимости от этиологии пневмонии, частота его возникновения варьирует от 10% до 70 — 95%.

Частота встречаемости мезотелиомы — первичной опухоли плевры — составляет 2:1000 человек, наиболее часто заболевают мужчины 20—40 лет, имевшие контакт с асбестом. Метастатический плеврит является частым осложнением при раке легкого, молочной железы, яичников, а также при лимфомах и лейкозах. Так, при раке легкого он встречается у 24—50%, молочной железы — до 48%, при лимфомах — до 26%, а раке яичников — до 10% пациентов. При других злокачественных новообразованиях (рак желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, саркомы, меланомы и др.) плеврит выявляется в 1—6% случаев.

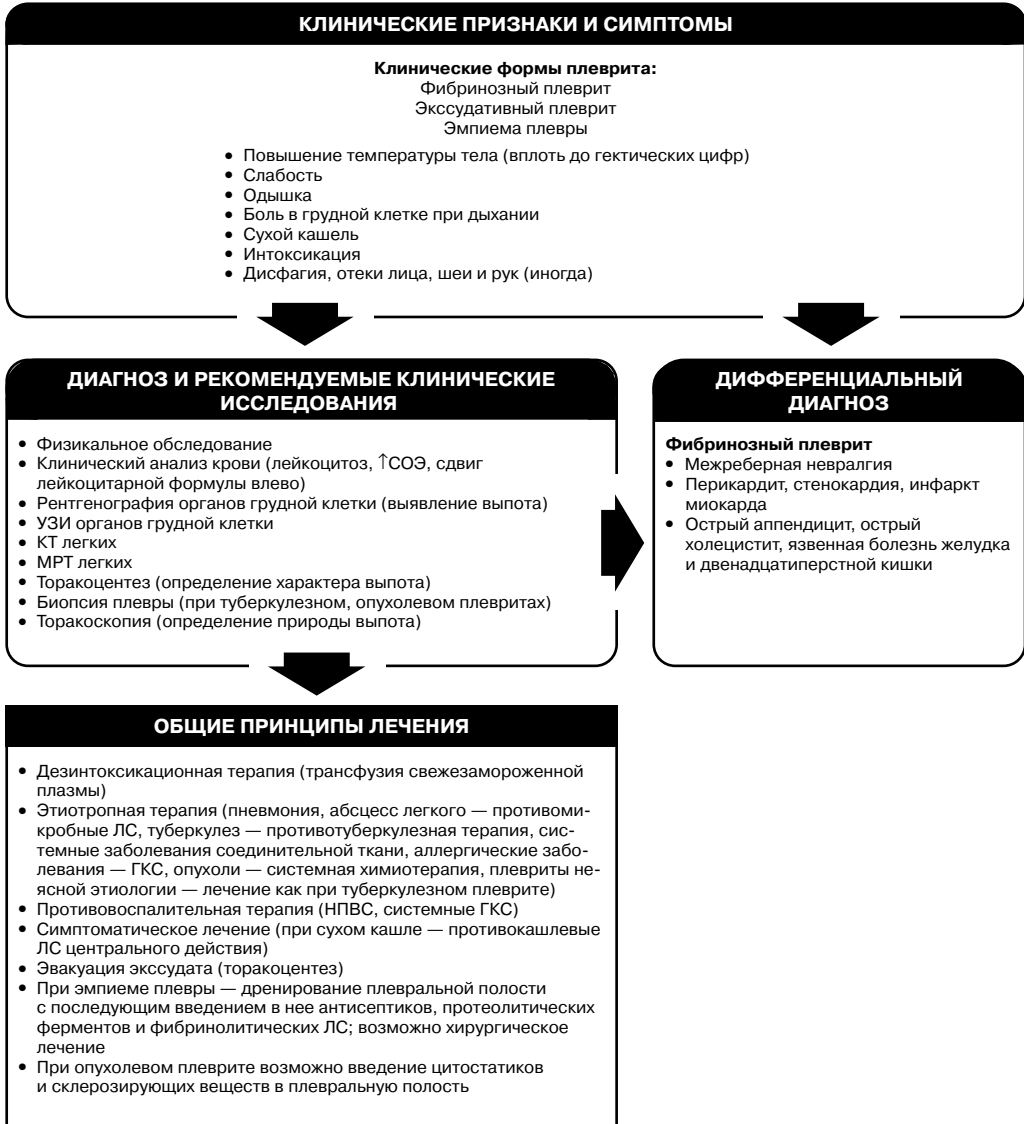
Системная красная волчанка протекает с поражением плевры у  $\leq 50\%$  больных.

### Классификация

Общепринятой классификации плевритов не существует.

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

плеврит



По этиологии выделяют:

- **инфекционные плевриты;**
- **неинфекционные (асептические) плевриты.**

По характеру экссудата плевриты делятся на:

- **фибринозные (сухие);**
- серозно-фибринозные;
- **серозные;**
- **гнойные (эмпиема плевры);**
- гнилостные;
- геморрагические;
- эозинофильные;
- холестериновые;
- хилезные.

По течению выделяют:

- острый плеврит;
- подострый плеврит;
- хронический плеврит.

По распространенности плеврит может быть:

- диффузным;
- осумкованным.

С клинической точки зрения, в зависимости от вида плеврального выпота, целесообразно выделять **сухой, экссудативный и гнойный плеврит.**

## Этиология и патогенез

**Причины неинфекционного плеврита:**

- опухоли (карциноматозный плеврит) — 40% всех плевритов:
  - первичные опухоли плевры (мезотелиомы);
  - метастазы злокачественных опухолей в плевру;
  - лимфомы;
- системные заболевания соединительной ткани;
- травма и операционные вмешательства;

- тромбоэмболия легочной артерии;
- острый панкреатит ("ферментативный" плеврит);
- инфаркт миокарда (синдром Дресслера);
- лекарственно обусловленные заболевания органов дыхания;
- хроническая почечная недостаточность ("уремический" плеврит) и др.

**Возбудители инфекционного плеврита:**

- *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rickettsia* и др. бактерии;
- *Mycobacterium tuberculosis* (20% случаев);
- простейшие (*Entamoeba histolytica*);
- грибы (*Coccidioides immitis*, *Blasomyces dermatitidis* и др.);
- паразиты (*Echinococcus granulosus*).

**Наиболее часто плеврит осложняет течение пневмонии, туберкулеза, злокачественных опухолей и системных заболеваний соединительной ткани. В 20% случаев установить причину плеврита не удастся.**

**Патогенез неинфекционных плевритов:**

- непосредственное действие на плевру токсических веществ (опухолевый, "уремический" плеврит) и протеолитических ферментов ("ферментативный" плеврит);
- нарушение циркуляции лимфы в результате блокады путей ее оттока (опухолевый плеврит);
- аутоиммунные реакции (синдром Дресслера, системные болезни соединительной ткани);
- генерализованное поражение сосудов плевры (системные болезни соединительной ткани);

- аллергические реакции (лекарственно обусловленные заболевания органов дыхания);
- непосредственное повреждение плевры и ее реакция на излившуюся кровь (травматические плевриты).

#### **Патогенез инфекционных плевритов:**

- контактное распространение инфекции из субплеврально расположенных очагов (пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктазы, нагноившаяся киста, туберкулез);
- лимфогенное инфицирование плевральной полости;
- гематогенное распространение инфекции;
- прямое инфицирование плевры вследствие нарушения целостности плевральной полости (травма, ранение, операция).

**Фибринозный, экссудативный и гнойный плеврит могут являться последовательными стадиями одного и того же процесса.**

### **Клинические признаки и симптомы**

Клинические проявления плеврита определяются:

- формой плеврита (сухой, экссудативный, гнойный);
- локализацией и распространенностью процесса;
- симптомами основного заболевания.

#### **Клинические проявления фибринозного плеврита:**

- боль в грудной клетке при дыхании;
- повышение температуры тела;
- слабость;
- одышка.

**Боль в грудной клетке** является характерным симптомом фибринозного плев-

рита, она усиливается при глубоком вдохе и наклоне туловища в здоровую сторону. На высоте боли может появляться сухой кашель. Наиболее распространенная форма фибринозного плеврита — **костальный плеврит**.

Клиническая картина **диафрагмального плеврита** (при локализации процесса в диафрагмальной плевре) включает:

- боль в нижнепередних отделах грудной клетки, чаще справа, иррадиирующую по ходу диафрагмального нерва (в область шеи и по нижним межреберным нервам — на переднюю брюшную стенку);
- напряжение мышц передней брюшной стенки (возможно);
- болезненная икота и боль при глотании (часто).

Для **медиастинального плеврита** характерна боль за грудиной, усиливающаяся при дыхании.

Плевральный выпот нередко может быть первым и долгое время единственным симптомом основного заболевания.

#### **Клинические проявления экссудативного плеврита:**

- одышка (при значительном количестве экссудата), ощущение тяжести в грудной клетке;
- сухой кашель (часто);
- боль в грудной клетке — характерна для карциноматозного плеврита, редко — для осумкованного костального и медиастинального плеврита;
- при осумкованном медиастинальном плеврите возможны дисфагия, отеки лица, шеи и рук.

Выделяют три варианта развития экссудативного плеврита:

- при наличии предшествующего фибринозного плеврита появление выпота характеризуется уменьшением боле-

вых ощущений, нарастанием общей слабости;

- в отсутствие фибринозного плеврита после периода незначительной слабости и повышения температуры тела происходит постепенное накопление выпота;
- острое начало экссудативного плеврита:
  - быстрое повышение температуры тела до 39—40°С с ознобом;
  - колющая боль в боку (усиливающаяся при вдохе);
  - одышка;
  - выраженные симптомы интоксикации.

#### **Для эмпиемы плевры характерно:**

- интенсивная боль в грудной клетке, одышка;
- повышение температуры тела до гектических цифр с потрясающим ознобом и профузной потливостью;
- выраженные симптомы интоксикации.

## **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

### **Физикальное обследование**

**При фибринозном плеврите выявляют:**

- учащенное или поверхностное дыхание;
- ограничение экскурсии грудной клетки на стороне поражения;
- болезненность при пальпации в точке между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы (при диафрагмальном плеврите);
- аускультативно — шум трения плевры (при диафрагмальном плеврите в большинстве случаев отсутствует);
- при медиастинальном плеврите может выслушиваться плеврокардиальный шум, который синхронен с деятельностью сердца, усиливается на высоте вдоха, не исчезает при задержке дыхания.

### **Для экссудативного плеврита характерно:**

- вынужденное положение на больном боку;
- цианоз и набухание шейных вен (при большом количестве выпота);
- ограничение экскурсии грудной клетки на стороне поражения, сглаженность или выбухание межреберных промежутков;
- ослабление голосового дрожания над областью выпота;
- выраженное притупление перкуторного звука над зоной выпота с косой верхней границей (перкуторно можно определить наличие экссудата при его количестве > 300—500 мл), наличие зоны тимпанического звука над верхней границей экссудата;
- перкуторные признаки смещения органов средостения в здоровую сторону;
- исчезновение пространства Траубе при левостороннем экссудате;
- резко ослабленное дыхание над зоной притупления перкуторного звука, выслушивание у верхней границы экссудата крепитирующих хрипов и шума трения плевры.

При эмпиеме плевры выявляется припухлость тканей на стороне поражения.

### **Клинический анализ крови**

В клиническом анализе крови выявляют лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Изменения в отсутствие выпота непостоянны, наиболее выражены при эмпиеме плевры.

### **Визуализирующие методы исследования**

Малоинформативны при диагностике фибринозного плеврита.

**Рентгенография органов грудной клетки** позволяет с достоверностью выявить выпот при его количестве не менее 500 мл.

Более информативна латероскопия на больном боку, которая позволяет выявить даже небольшое количество жидкости. Осумкованная жидкость в междолевых щелях обычно видна в боковых проекциях и напоминает двояковыпуклую линзу. При массивных выпотах важно обращать внимание на положение средостения. При опухоли или инфильтративном процессе в средостении оно будет фиксировано. Смещение в сторону выпота указывает на то, что поражено легкое с той же стороны и смещение происходит вследствие гиповентиляции легкого или ателектаза.

**Ультразвуковое исследование** позволяет выявить характерные изменения как при фибринозном (интенсивные наложения фибрина на плевре), так и при экссудативном плеврите, является основным методом диагностики ограниченных выпотов. Ультразвуковое исследование позволяет определить не только объем жидкости, но и отличить серозный экссудат от гнойного по показателям эхогенности.

**Компьютерная томография** не имеет существенных преимуществ перед ультразвуковым исследованием в отношении определения небольших количеств жидкости в плевральной полости, однако является наиболее информативным методом в выявлении основной причины плеврита, оценке объема поражения легочной ткани.

**Магнитно-резонансная томография** из-за высокой стоимости не нашла широкого применения в диагностике плевритов. Эта методика может использоваться для уточнения природы плеврита в диагностически неясных ситуациях.

## Торакоцентез

Диагностическая пункция плевральной полости показана пациентам, у которых толщина слоя жидкости на рентгенограммах, выполненных в положении лежа на боку, превышает 10 мм, или имеется осумкованный плевральный выпот,

выявленный с помощью ультразвукового исследования. Оценивают относительную плотность жидкости, проводят ее биохимическое, бактериологическое и цитологическое исследование, что позволяет в большинстве случаев установить характер выпота (с.м. "Дифференциальная диагностика") и установить его природу:

- геморрагический выпот встречается при опухолевом плеврите, туберкулезе плевры;
- холестериновый выпот характерен для длительно существующего процесса (> 3—5 лет), наиболее часто встречается при туберкулезе и ревматоидном артрите;
- преобладание лимфоцитов характерно для плеврита туберкулезной или опухолевой этиологии;
- повышенное содержание эозинофилов в выпоте в сочетании с эозинофилией свидетельствует об аллергической природе плеврита;
- преобладание нейтрофилов является отличительной чертой острого воспалительного процесса; нарастание их количества, появление среди них разрушенных клеток, рН < 7,2, уровень глюкозы < 40 мг/дл, уровень ЛДГ > 1000 МЕ свидетельствуют о формировании эмпиемы плевры;
- при карциноматозном плеврите в выпоте могут быть выявлены атипичные клетки;
- для "ферментативного" выпота характерно повышение уровня амилазы;
- при системных заболеваниях в экссудате могут быть выявлены ревматоидный и антинуклеарный фактор.

## Биопсия плевры

Проводится с целью диагностики туберкулезного и опухолевого плеврита. Применяются методики торакоскопической, интраоперационной и пункционной биопсии.

## Торакоскопия

Показана в тех случаях, когда менее инвазивные методики не позволяют уточнить природу плеврального выпота.

## Дифференциальный диагноз

Плевральный выпот может быть проявлением множества различных патологических состояний (табл. 26.1)

При обнаружении выпота в плевральную полость в первую очередь необходимо проводить дифференциальную диагностику между транссудатом и экссудатом, характерные особенности которых представлены в таблице 26.2.

## Общие принципы лечения

### Основные принципы лечения:

- дезинтоксикационная терапия;
- этиотропная терапия;
- противовоспалительная терапия;

- симптоматическое лечение;
- эвакуация экссудата.

## Дезинтоксикационная терапия

Показана при наличии выраженной интоксикации на фоне экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. Трансфузия свежезамороженной плазмы оказывает дезинтоксикационный эффект и восполняет дефицит белка.

## Этиотропная терапия

Является основным методом лечения плевритов.

При пневмониях и абсцессах легких применяют противомикробные ЛС при туберкулезном плеврите — соответствующую противотуберкулезную терапию.

☒ См.: гл. 24. "Пневмония", гл. 27. "Острый абсцесс и гангрена легкого", гл. 31. "Туберкулез органов дыхания".

При наличии системных заболеваний соединительной ткани и плеврите аллергической этиологии назначают ГКС для системного применения.

**Таблица 26.1. Причины плеврального выпота**

|                          | Основные                               | Менее частые  |
|--------------------------|--|---|
| Транссудаты              | Сердечная недостаточность              | Нефротический синдром<br>Цирроз<br>Перитонеальный диализ<br>Микседема   |
| Экссудаты инфекционные   | Парапневмонический выпот<br>Туберкулез | Поддиафрагмальный абсцесс<br>Вирусная инфекция<br>Грибковая инфекция  |
| Экссудаты неинфекционные | Эмболия легочной артерии               | Коллагенозы<br>Панкреатит<br>Реакция на применение некоторых ЛС<br>Асбестоз<br>Синдром Дресслера<br>Синдром "желтых ногтей" |
| Опухолевый экссудат      | Метастазы рака<br>Лимфома              | Мезотелиома<br>Синдром Мейгса   |
| Гемоторакс               | Травма                                 | Нарушения гемостаза (спонтанный гемоторакс)   |
| Хилоторакс               | Лимфома<br>Карцинома<br>Травма         | Лимфангиолеомиоматоз  |

**Таблица 26.2. Дифференциальная диагностика между трансудатом и экссудатом**

| Показатель  | Трансудат      | Экссудат       |
|---|----------------|----------------|
| Плотность   | < 1,015        | > 1,018        |
| Уровень белка   | < 20,0 г/л     | > 30,0 г/л     |
| Соотношение уровней белка в плевральной жидкости и плазме крови | < 0,5          | > 0,5          |
| Уровень ЛДГ в плевральной жидкости                              | < 200 ЕД/л     | > 200 ЕД/л     |
| Соотношение уровней ЛДГ в плевральной жидкости и плазме крови   | < 0,6          | > 0,6          |
| Уровень глюкозы в плевральной жидкости                          | > 3,33 ммоль/л | < 3,33 ммоль/л |

■ *См. гл. 34. "Лекарственно обусловленные заболевания органов дыхания".*

Проведение системной химиотерапии при раке молочной железы, яичников, мелкоклеточном раке легкого, лимфомах может привести к ликвидации плеврального выпота у 30—60% пациентов.

**Плевриты неясной этиологии следует лечить как туберкулезные.**

### Противовоспалительная терапия

**НПВС** способствуют более быстрому купированию симптомов плеврита, оказывают болеутоляющее действие.

*Диклофенак* внутрь 75—100 мг/сут 10 сут **или**  
*Метамизол натрия* внутрь по 0,5 г 2—3 р/сут 10 сут **или**  
*Парацетамол* внутрь по 0,25—0,5 г 2 р/сут 10 сут

В ряде случаев при недостаточно быстром рассасывании выпота назначают **ГКС для системного применения:**

*Преднизолон* внутрь 10—20 мг/сут

### Симптоматическое лечение

При сухом болезненном кашле на фоне фибринозного плеврита применяются **противокашлевые ЛС** центрального действия:

*Декстрометорфан, сироп, внутрь по 15 мг (1 чайная ложка сиропа) 4 р/сут (до устранения кашля) **или** Кодеин* внутрь по 10 мг 4 р/сут (до устранения кашля)

### Эвакуация экссудата

Удаление выпота преследует две цели: предупреждение развития эмпиемы и устранение функциональных расстройств, связанных со сдавлением жизненно важных органов.

Показания к удалению экссудата:

- большое количество выпота, вызывающее одышку, смещение сердца;
- распространение перкуторных границ притупления до II ребра (при перкуссии передней грудной стенки);
- экссудативный плеврит при неспецифических инфекционных процессах.

Противопоказаниями к проведению торакоцентеза являются:

- нестабильная центральная гемодинамика;
- нарушения гемостаза.

Относительным противопоказанием является буллезная эмфизема легких; с осторожностью следует проводить торакоцентез пациентам, находящимся на искусственной вентиляции легких.

При **инфекционном экссудативном плеврите** неспецифической этиологии после удаления выпота целесообразно введение в плевральную полость противомикробных ЛС.

При **эмпиеме плевры** обязательным элементом терапии является дренирование плевральной полости с последующим введением в нее антисептиков с добавлением протеолитических ферментов и фибринолитических ЛС. **Хирургическое лечение** эмпиемы плевры показано при неэффективности консервативной терапии и хроническом течении заболевания.

В случае неэффективности или невозможности проведения системной химиотерапии **при опухолевом плеврите**, цитостатики после эвакуации экссудата вводят в плевральную полость. Кроме того, возможно внутривидеоплевральное введение склерозирующих веществ (талк, тетрациклин).

### Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является положительная клинико-рентгенологическая динамика.

### Побочные эффекты лечения

- См.: гл. 24. "Пневмония", гл. 27. "Острый абсцесс и гангрена легких", гл. 31. "Туберкулез органов дыхания".

### Ошибки и необоснованные назначения

Удаление при первой пункции > 750 мл плевральной жидкости опасно из-за возможного смещения средостения и активации вагусных рефлексов.

### Прогноз

Прогноз при фибринозном и экссудативном плеврите зависит от течения основного заболевания. Прогноз при эмпиеме плевры серьезный.

### Литература

1. Бычков М.Б. Опухолевые плевриты (дифференциальная диагностика и лечение). *Русский медицинский журнал*. № 10, 1999; т. 7.
2. Розенштраух Л.С., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика плевритов. М.: Медицина, 1968; 304 с.
3. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты. *Пульмонология*. №1, 1999; т. 9.
4. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика плевритов. *Русский медицинский журнал*. № 5, 1999; т. 7.
5. Light R.W. *Pleural disease*, 3<sup>rd</sup> Edn. Williams and Wilkins, 1995.

# Глава 27. Острый абсцесс и гангрена легкого

## Указатель описаний ЛС

### Антибиотики/муколитики

|  |     |
|--|-----|
| Тиамфеникола глицинат<br>ацетилцистеинат |     |
| Флуимуцил-антибиотик<br>ИТ               | 775 |

### Антимикробные ЛС

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Амикацин                    | 612 |
| Селемицин                   | 754 |
| Амоксициллин/<br>клавуланат | 615 |
| Аугментин                   | 624 |
| Медоклав                    | 701 |
| Панклав                     | 730 |
| Бензилпенициллин            |     |
| Ванкомицин                  | 648 |
| Клиндамицин                 | 683 |
| Левифлоксацин               | 693 |
| Таваник                     | 763 |
| Меропенем                   | 704 |
| Метронидазол                | 710 |
| Мипенем                     |     |
| Тикарциллин/клавуланат      |     |
| Тобрамицин                  |     |
| Цефепим                     | 798 |
| Максипим                    | 698 |
| Цефотаксим                  | 802 |

### Муколитики и отхаркивающие ЛС

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Амброксол          | 610 |
| Медовент           | 700 |
| Ацетилцистеин      | 629 |
| Флуимуцил гранулы  | 777 |
| Флуимуцил раствор  | 778 |
| Флуимуцил таблетки | 779 |
| Бромгексин         | 644 |
| Карбоцистеин       | 677 |

### Другие ЛС

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Гамма-глобулин<br>антистафилококковый |  |
| Гепарин натрий                        |  |
| Плазма свежемороженная                |  |

**Острый абсцесс легкого (АЛ)** — гнойно-некротическое поражение легкого, при котором происходит бактериальный и/или аутолитический протеолиз некротических масс и формирование полости, отграниченной от жизнеспособной легочной ткани.

**Гангрена легкого (ГЛ)** — бурно прогрессирующее гнилостно-некротическое поражение доли или всего легкого.

## Эпидемиология

Эпидемиологические исследования по распространенности АЛ и ГЛ в России не проводились.

АЛ и ГЛ чаще встречаются у мужчин среднего возраста (особенно злоупотребляющих алкоголем).

### Факторы, предрасполагающие к развитию АЛ:

- хронические заболевания легких:
  - хронический обструктивный бронхит (у курильщиков);
  - бронхоэктазы;
  - бронхиальная астма;
- пневмония, преимущественно у лиц со сниженным иммунитетом:
  - злоупотребляющих алкоголем;
  - наркоманов;
  - ВИЧ-инфицированных;
- острые респираторные вирусные инфекции;
- сахарный диабет;
- тяжелая черепно-мозговая травма, нахождение в бессознательном состоянии и др.

ГЛ развивается в основном у лиц с тяжелыми нарушениями иммунитета.

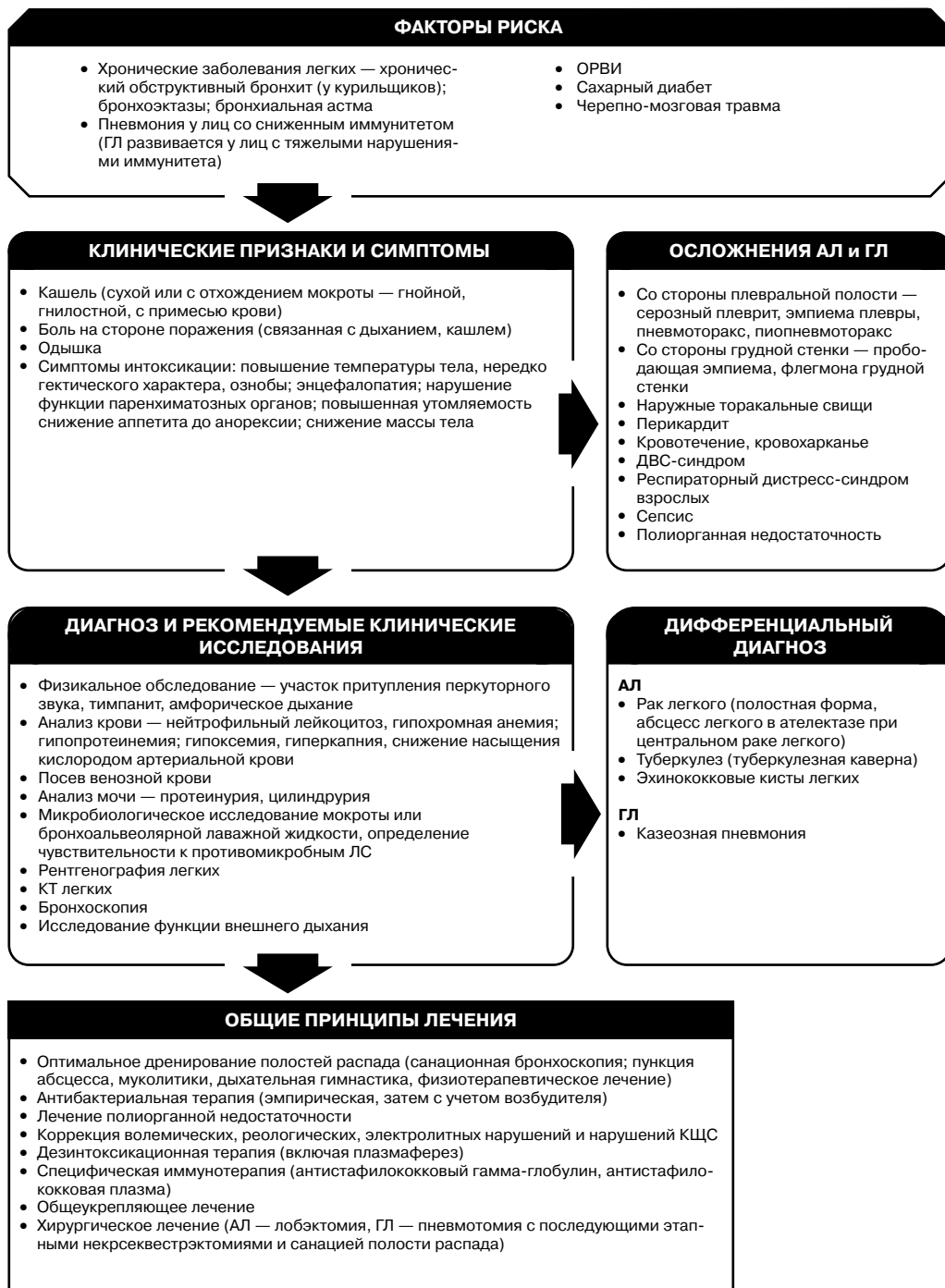
## Классификация

Выделяют следующие клинико-морфологические формы АЛ:

- простой (гнойный);
- гангренозный (с секвестрами).

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

## острый абсцесс и гангрена легкого



**По распространенности процесса различают:**

- односторонние поражения:
  - ◆ абсцесс легкого:
    - одиночный АЛ;
    - множественные АЛ;
  - ◆ гангрена легкого:
    - долевая;
    - субтотальная;
    - тотальная;
- двусторонние поражения:
  - множественные АЛ;
  - гангрены легких;
  - абсцесс одного легкого, гангрена другого;
  - абсцессы и гангрена одного легкого, пневмония с противоположной стороны.

- грамотрицательные палочки:
  - представители семейства *Enterobacteriaceae*;
  - *Pseudomonas aeruginosa*;
- неклостридиальные анаэробные микроорганизмы;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Mycoplasma pneumoniae*;
- грибы.

**ГЛ, как правило, вызывается ассоциациями микроорганизмов, среди которых обязательно присутствует анаэробная микрофлора.**

На основании клинико-морфологической формы и анамнестических данных можно предположить вероятного возбудителя АЛ и ГЛ.

**Основные пути проникновения микрофлоры в легочную ткань:**

- бронхогенный:
  - аспирационный (микроаспирация секрета ротоглотки, аспирация большого количества содержимого верхних дыхательных путей и/или желудка);
  - ингаляционный (вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы);

**Этиология и патогенез****Возбудителями острого АЛ могут быть следующие микроорганизмы:**

- грамположительные кокки:
  - *Staphylococcus aureus*;
  - *Streptococcus pyogenes*;

|   |  |
|---|--|
| Клинико-морфологическая форма (анамнестические данные)<br>Простой абсцесс                     | Вероятные возбудители<br><i>S. pneumoniae</i><br><i>H. influenzae</i><br><i>S. aureus</i><br><i>Enterobacteriaceae</i> |
| Двухсторонние множественные полости (инъекционный сепсис)                                     | <i>S. aureus</i> , включая пенициллин- и метициллин-резистентные штаммы  |
| Множество абсцессов с небольшим уровнем жидкости (часто на фоне гриппа)                       | <i>S. aureus</i>   |
| Абсцесс аспирационного генеза   | Анаэробы<br><i>S. aureus</i><br><i>Enterobacteriaceae</i>  |
| Гангренозный абсцесс (абсцесс с неправильными контурами, деструкция на фоне инфаркта легкого) | Анаэробы<br><i>P. aeruginosa</i><br><i>S. aureus</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Enterobacteriaceae</i>      |
| Гангрена легкого  | Анаэробы<br><i>P. aeruginosa</i><br><i>K. pneumoniae</i><br><i>S. aureus</i>   |

- гематогенный (при сепсисе);
- травматический (непроникающая и проникающая травма грудной клетки);
- из соседних органов и тканей:
  - контактный;
  - лимфогенный.

Кроме того, АЛ может развиваться в случае присоединения вторичной инфекции на фоне:

- обтурации бронха (инородным телом или опухолью);
- тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Заболевание, как правило, начинается на фоне одно- или двусторонней пневмонии, чаще всего аспирационной (см. гл. 24. "Пневмония").

Значительная роль в патогенезе АЛ и ГЛ принадлежит местному нарушению микроциркуляции на фоне гнойно-деструктивных заболеваний легких. Обусловленное микротромбозами снижение перфузии легкого ведет к усилению протеолиза и деструктивного процесса, нарастанию интоксикации и расширению зоны деструкции. Крайним проявлением нарушения гемостаза может явиться развитие ДВС-синдрома.

## Клинические признаки и симптомы

Наиболее характерным симптомом АЛ и ГЛ является кашель с отхождением мокроты.

Кашель может беспокоить преимущественно по утрам (по мере накопления мокроты) или быть сухим, приступообразным, мучительным.

**Мокрота** может быть:

- гнойной, чаще — с запахом, реже — без запаха; белого, грязно-зеленого

или серовато-белого цвета; двух- или трехслойной;

- гнилостной, с резким труднопереносимым запахом; грязно-серого или шоколадного цвета; трехслойной (характерно для ГЛ);
- с примесью крови.

Нередко возникает боль на стороне поражения, связанная с дыханием, кашлем.

Часто у пациентов отмечается одышка. Вначале она обусловлена затруднением дыхания, затем артериовенозным шунтированием крови, уменьшением объема вентилируемой легочной ткани.

Характерны выраженные **симптомы интоксикации**:

- повышение температуры тела, нередко гектического характера, сопровождающееся ознобами;
- энцефалопатия;
- нарушение функций паренхиматозных органов;
- повышенная утомляемость;
- снижение аппетита до анорексии;
- снижение массы тела.

Наряду с вышеназванными симптомами клиническая картина может включать проявления, характерные для развития осложнений АЛ и ГЛ:

- со стороны плевральной полости:
  - серозный плеврит;
  - эмпиема плевры;
  - пневмоторакс;
  - пиопневмоторакс;
- со стороны грудной стенки:
  - прободающая эмпиема;
  - флегмона грудной стенки;
  - наружные торакальные свищи;
  - перикардит:
    - серозный;
    - гнойный;
- кровотечение, кровохарканье;
- ДВС-синдром;

- респираторный дистресс-синдром взрослых;
- сепсис;
- полиорганная недостаточность.

### Варианты течения острого АЛ и ГЛ

- Фазное течение заболевания (более характерно для АЛ):
  - 1-я фаза — нарастающая клиника пневмонии и тяжести интоксикации;
  - 2-я фаза — прорыв в бронхигнойного содержимого с резким усилением кашля и отделением большого количества гнойной мокроты;
  - 3-я фаза — уменьшение выраженности интоксикации, интенсивности кашля и отделения гнойной мокроты.
- Стабильно тяжелое длительное (2—3 недели) течение пневмонии с постепенным нарастанием частоты кашля, увеличивающимся суточным количеством отделяемой гнойной или гнилостной мокроты, возможным присоединением осложнений.
- Постепенное снижение тяжести пневмонии, интоксикации, сменяющееся резко нарастающей интоксикацией, усилением кашля с отделением гнойной или гнилостной мокроты, присоединением осложнений.
- Снижение тяжести пневмонии, интоксикации, урежение кашля с незначительным количеством гнойной мокроты при быстром появлении в легких полостей с незначительными уровнями жидкости.
- Внезапное быстро прогрессирующее течение процесса, тяжелая интоксикация с резким увеличением количества гнойной или гнилостной мокроты, присоединением осложнений (**более характерно для ГЛ**).

**В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют следующие степени тяжести течения АЛ:**

- **легкое** (симптомы поражения НДП без признаков ДН);
- **средней тяжести:**
  - симптомы поражения НДП + ДН;
  - симптомы поражения НДП + ДН + выраженная интоксикация;
  - выраженный протеолиз легочной ткани с быстрым образованием полостей на фоне невыраженных симптомов поражения НДП;
- **тяжелое:**
  - симптомы поражения НДП + ДН + сепсис;
- **крайне тяжелое:**
  - септический шок, сохраняющийся несмотря на адекватную инфузионную терапию;
  - полиорганная недостаточность.

**Для ГЛ характерно тяжелое и крайне тяжелое течение.**

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

#### Анамнез

Чрезвычайно важно выявление вредных привычек и факторов риска, предрасполагающих к развитию АЛ и ГЛ и более тяжелому их течению.

#### Физикальное обследование

**При осмотре** обращает на себя внимание серый оттенок кожных покровов.

Наиболее типичными признаками являются:

- отставание пораженной стороны грудной клетки при дыхании;
- участок притупления перкуторного звука, над которым дыхание вначале резко ослаблено, а при прорыве абсцесса становится жестким, с множеством разнокалиберных хрипов. При расположении полости близко к поверхности легкого может опреде-

ляться тимпанит, амфорическое дыхание.

### **Анализ крови (общий, биохимический, определение газового состава)**

**Характерные изменения в анализе крови:**

- нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (при тяжелой интоксикации количество лейкоцитов может быть нормальным);
- гипохромная анемия;
- гипопроотеинемия;
- гипоксемия, гиперкапния, снижение насыщения кислородом артериальной крови.

Анемия и гипопроотеинемия характеризуют тяжесть гнойного процесса.

### **Посев венозной крови**

Выполняется дважды пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АЛ и ГЛ до начала антибактериальной терапии (кровь берется из разных мест с интервалом в 10 мин и более).

**При тяжелом течении АЛ и ГЛ в анализах мочи могут выявляться следующие изменения:**

- протеинурия;
- цилиндрурия.

### **Микроскопическое и микробиологическое исследования**

При микроскопическом исследовании мокроты выявляются нейтрофильные лейкоциты, бактерии, некротизированные элементы легочной ткани. Бактериоскопия позволяет максимально быстро определить наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек, грибов, что помогает в выборе противомикробного ЛС. Последующее бактериологическое исследование мокроты/бронхоальвеолярной лаважной жидкости позволяет в

ряде случаев выявить возбудителя, определить его чувствительность к противомикробным ЛС и при необходимости внести изменения в проводимую терапию.

### **Лучевые методы исследования Являются основными методами диагностики АЛ и ГЛ.**

**Рентгенография легких** в 2 проекциях позволяет выявить очаг гнойной деструкции и определить его распространенность. В начальной стадии определяется массивное затемнение легочной ткани.

АЛ после прорыва выглядит как округлое полостное образование с толстой стенкой и горизонтальным уровнем жидкости, окруженное зоной перифокальной инфильтрации, более выраженной в нижних отделах. В ранних стадиях полость может принимать овальную форму во время дыхания (максимальный диаметр — вертикальный на вдохе, горизонтальный на выдохе).

При ГЛ воспалительная инфильтрация и затемнение легочной ткани не имеют четких границ и захватывают больше одной доли, нередко все легкое. Иногда появляются разнокалиберные просветления на месте очагов распада, в наиболее крупных из них могут быть хорошо видны участки омертвевшей ткани — легочные секвестры. Характерно быстрое присоединение рентгенологических признаков плеврального выпота, а затем и пиопневмоторакса. **Дополнительную информацию о количестве и локализации абсцессов, наличии секвестров, а также о появлении сопутствующего плеврального выпота, плохо заметного на обычных рентгенограммах, можно получить при компьютерной томографии легких.**

### **Бронхоскопия**

Позволяет определить дренирующий бронх, выраженность "дренажного" бронхита, наличие инородного тела в бронхе,

а также исключить заболевание бронхов, которые могли привести к нагноительному процессу.

### Исследование функции внешнего дыхания

В острой фазе исследование ФВД нередко затруднительно. При стихании острых явлений исследование ФВД помогает осуществить динамический контроль эффективности лечения.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика острого АЛ должна проводиться со следующими заболеваниями:

- рак легкого;
- туберкулез;
- эхинококковые кисты легких.

Прежде всего абсцесс легкого приходится дифференцировать с полостной формой рака легкого и центральным раком легкого с абсцедированием в ателектазе.

**При полостной форме рака легкого** толщина стенок полости неравномерная, наиболее толстая стенка медиальная, в полости незначительное количество жидкости. Перифокальная инфильтрация больше выражена по направлению к корню легкого. Форма полости не изменяется при дыхании.

**Абсцесс легкого в ателектазе при центральном раке легкого** выявляется на фоне гиповентиляции соответствующего отдела, уплотнения легочной ткани. Окончательный диагноз ставится на основании бронхоскопии и биопсии опухоли, а при полостной форме рака — чрезторакальной пункции с цитологическим исследованием материала.

**Туберкулезная каверна** — тонкостенная полость с невыраженной перифо-

кальной инфильтрацией, содержимое чаще всего отсутствует, определяются очаги и петрификаты в других отделах легких, характерна менее выраженная клиническая симптоматика. Окончательный диагноз ставится при выявлении *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте и бронхоальвеолярной жидкости.

**Эхинококковые кисты легких** — являются гомогенные округлые затемнения на фоне невыраженных клинических проявлений. Необходимость в дифференциальной диагностике возникает крайне редко. Основное значение в данном случае имеют положительные серологические пробы.

ГЛ приходится дифференцировать с **казеозной пневмонией**. При этом необходимо учитывать различия характера отделяемой при кашле мокроты: для ГЛ характерно гнилостное отделяемое с труднопереносимым запахом, для туберкулеза — мокрота с крошковидным содержимым. Важнейшая роль принадлежит бактериологическому исследованию.

### Общие принципы лечения

#### Цели лечения:

- предотвратить неблагоприятный исход заболевания;
- остановить деструкцию легкого, сохранить орган полностью или частично;
- максимально возможно восстановить функцию дыхания.

Пациентам с острыми гнойно-деструктивными заболеваниями легких проводится комплексная терапия, основными элементами которой являются:

- оптимальное дренирование полостей распада;
- антибактериальная терапия;
- лечение полиорганной недостаточности;

- коррекция волемиических, реологических, электролитных нарушений и нарушений кислотно-щелочного равновесия;
- дезинтоксикационная терапия (включая плазмаферез);
- специфическая иммунотерапия (антистафилококковый гамма-глобулин, антистафилококковая плазма);
- общеукрепляющее лечение.

## Дренирование полостей распада

**Санационная бронхоскопия**, как правило, позволяет восстановить проходимость дренирующих абсцесс бронхов, выполнить его катетеризацию, промыть и ввести в полость антисептики, протеолитические ферменты, антибиотики. При необходимости лечебные бронхоскопии проводят многократно, что позволяет в большинстве случаев добиться положительного эффекта.

Для улучшения отхождения мокроты используют **муколитики**, лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику, физиотерапевтическое лечение.

*Амброксол внутрь по 30 мг 3 р/сут в течение 2 сут, далее по 30 мг*

*2 р/сут (длительность определяется индивидуально) или*

*Ацетилцистеин внутрь по 200 мг*

*3–4 р/сут (длительность определяется индивидуально) или*

*Бромгексин внутрь по 8–16 мг*

*3 р/сут (длительность определяется индивидуально) или*

*Карбоцистеин внутрь по 750 мг*

*3 р/сут (длительность определяется индивидуально)*

**Пункцию абсцесса** производят при полной непроходимости дренирующего бронха и в случае неэффективности бронхоскопической санации. Существуют методики как трансторакальной, так и транстрахеальной пункции. Дренирование применяют в тех

случаях, когда иными методами невозможно добиться полного опорожнения абсцесса. При больших абсцессах легких используется трансторакальное дренирование с последующей санацией гнойной полости антисептическими растворами и постоянной активной аспирацией содержимого.

## Антибактериальная терапия

При выборе противомикробных ЛС у пациентов с острыми деструктивными заболеваниями необходимо помнить о том, что:

- большинство из них до этого длительно получали массивную антибактериальную терапию;
- высока вероятность микробных ассоциаций.

До выделения возбудителя и определения его чувствительности проводят эмпирическую антибактериальную терапию с учетом предполагаемого возбудителя (см. "Этиология и патогенез"). В дальнейшем подбор антибиотиков зависит от чувствительности к ним идентифицированных возбудителей. Общая длительность антибактериальной терапии составляет 4–6 недель.

## Терапия простого абсцесса

**ЛС выбора:**

### Схема 1

*Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 р/сут*

### Схема 2

*Амикацин в/в 15–20 мг/кг 1 р/сут*

+

*Бензилпенициллин в/в 3 000 000 ЕД 6 р/сут или*

Цефотаксим в/в по 1–2 г 2–3 р/сут

### Альтернативные АС:

#### Схема 1

Левифлоксацин в/в 0,5 г  
1 р/сут

+

Метронидазол в/в по 0,5 г  
3 р/сут

#### Схема 2

Амикацин в/в 15–20 мг/кг  
1 р/сут

+

Цефепим в/в по 1–2 г  
2 р/сут

### Терапия двусторонних множественных абсцессов на фоне инъекционного сепсиса

#### АС выбора:

Цефотаксим в/в по 1–2 г  
2–3 р/сут

#### Альтернативные АС:

Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут  
*или*

Имипенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут  
*или*

Левифлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут  
*или*

Меропенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут

### Терапия множественных абсцессов с небольшим уровнем жидкости, часто на фоне гриппа

#### АС выбора:

Амикацин в/в 15–20 мг/кг  
1 р/сут

+

Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 р/сут

#### Альтернативные АС:

Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут *или*  
Левифлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут *или*  
Цефуроксим в/в по 0,75 г 3 р/сут

### Терапия абсцесса аспирационного генеза

#### АС выбора:

#### Схема 1

Амикацин в/в 15–20 мг/кг  
1 р/сут

+

Тикарциллин/клавуланат в/в по 3,2 г 3 р/сут

#### Схема 2

Клиндамицин в/в по 0,3–0,9 г  
3 р/сут

+

Тобрамицин в/в 2–5 мг/кг/сут в 3–4 введения

#### Альтернативные АС:

#### Схема 1

Имипенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут *или*  
Меропенем в/в по 0,5 г 3–4 р/сут

#### Схема 2

Левифлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут  
*или*

Цефотаксим по 1–2 г 2–3 р/сут

+

Метронидазол в/в по 0,5 г  
3 р/сут

## Терапия гангренозного абсцесса

### АС выбора:

#### Схема 1

Метронидазол в/в по 0,5 г  
3 р/сут

+

Цефотаксим в/в по 1–2 г 2–  
3 р/сут

#### Схема 2

Амикацин в/в 15–20 мг/кг  
1 р/сут

+

Клиндамицин в/в по 0,3–0,9 г  
3 р/сут

### Альтернативные АС:

#### Схема 1

Амикацин в/в 15–20 мг/кг  
1 р/сут

+

Метронидазол по 0,5 г  
3 р/сут

+

Цефепим в/в по 1–2 г  
2 р/сут

#### Схема 2

Меропенем по 0,5 г  
3–4 р/сут

+

Метронидазол по 0,5 г  
3 р/сут

#### Схема 3

Амикацин 15–20 мг/кг  
1 р/сут

+

Тикарциллин/  
клавуланат  
по 3,2 г 3 р/сут

## Терапия гангрены легкого

### АС выбора:

#### Схема 1

Амикацин в/в 15–20 мг/кг  
1 р/сут

+

Клиндамицин в/в по 0,3–0,9 г  
3 р/сут **или**  
Метронидазол в/в по 0,5 г 3 р/сут

+

Левифлоксацин в/в 0,5 г  
1 р/сут

#### Схема 2

Метронидазол в/в по 0,5 г  
3 р/сут

+

Цефотаксим в/в по 1–2 г 2–  
3 р/сут

### Альтернативные АС:

#### Схема 1

Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут **или**  
Клиндамицин в/в по 0,3–0,9 г  
3 р/сут

#### Схема 2

Амикацин в/в 15–20 мг/кг  
1 р/сут

+

Меропенем в/в по 0,5 г 3–  
4 р/сут **или**  
Цефепим в/в по 1–2 г  
2 р/сут

**Лечение полиорганной недостаточности, коррекция волемических, реологических, электролитных нарушений и нарушений кислотно-щелочного равновесия.**

Производится по общим принципам. Учитывая, что в патогенезе АЛ и ГЛ большую роль играет местное нарушение микро-

циркуляции, развивающееся на фоне гнойно-деструктивного процесса, применяют свежезамороженную плазму (от 300 до 1000 мл/сут) в сочетании с гепарином (от 2000 до 30 000 ЕД/сут) и ингибиторами протеаз (до 100 000—200 000 ЕД/сут). Дозы ЛС подбирают в зависимости от тяжести процесса и состояния свертывающей и противосвертывающей системы крови.

## Хирургическое лечение

### Показания к хирургическому лечению:

- осложнения:
  - кровотечение;
  - напряженный пиопневмоторакс;
  - флегмона грудной стенки;
  - угроза асфиксии при большом количестве мокроты;
- отсутствие эффекта от лечения в течение 6—8 недель;
- переход процесса в хронический.

Наиболее часто при АЛ выполняют лобэктомию. Операцией выбора при гангренезном абсцессе является пневмотомия с последующими этапными некрсеквестрэктомиями и санацией полости распада.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается с учетом изменения клинико-лабораторных показателей. В большинстве случаев после клинического излечения при рентгенографии легких выявляют остаточно тонкостенную полость.

## Побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противомикробных ЛС подробно описаны в I и III разделах этой книги.

## Ошибки и необоснованные назначения

Нет данных.

## Прогноз

Комплексное консервативное лечение острых АЛ, включающее эвакуацию содержимого гнойного очага, этиотропную антибактериальную терапию, коррекцию волевических и иммунологических нарушений, позволяет в подавляющем большинстве случаев добиться излечения без применения оперативного вмешательства.

Эффективность консервативной терапии гангренезного абсцесса и ГЛ низкая.

## Литература

1. Гостищев В.К., Харитонов Ю.К. Лечение острых абсцессов легких. *Русский медицинский журнал*. № 3—4, 2001; 9: 103—105.
2. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Очерки парацирургического лечения острых гнойных процессов легких и плевры. Иркутск: РИО ГИУВ, 1998; 283 с.
3. Елыкомов В.А., Шойхет Я.Н., Баркаган З.С. и др. Сравнение лечебного эффекта криосупернатанта и свежезамороженной плазмы у больных острым абсцессом и гангренезом легких. *Пульмонология*. № 3, 2002; 59—64.
4. Овчинников А.А. Острые и хронические гнойные заболевания легких. *Русский медицинский журнал*. № 23, 2002; 10: 1073—1079.
5. Путов И.В. Острые инфекционные деструкции легких. *Лекция. Новые Санкт-*

- Петербургские врачебные ведомости. № 3, 2000; 31—35.
6. Шойхет Я.Н., Роцев И.П. К вопросу о классификации острого абсцесса и гангрены легкого. Актуальные проблемы пульмонологии. Сб. тр. Всероссийского научного общества пульмонологов. М., 2000; 633—637.
  7. Шойхет Я.Н. Лечение острого абсцесса и гангрены легкого (актовая речь). Пульмонология. № 3, 2002; 18—27.
  8. Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Цеймах Е.А., Мальченко Т.Д. Коррекция функций фагоцитов у больных острыми абсцессами и гангреной легких. Пульмонология. № 3, 2002; 36—40.
  9. Шойхет Я.Н., Сметанин А.Г., Кагаловский Г.М. и др. Эффективность внутрилегочного введения антибиотиков с помощью игольно-струйных инъекций и внутрилегочного электрофореза в комплексном лечении абсцесса легкого. Пульмонология. № 3, 2002; 41—44.
  10. Hirshberg B., Sklair-Levi M., Nir-Paz R. et al. Factors Predicting Mortality of Patients With Lung Abscess. Chest. № 3, 1999; 115: 746—750.

# Глава 28. Бронхиальная астма

## Указатель описаний ЛС

|  |     |
|--|-----|
| <b>Адреномиметики</b>  |     |
| Салметерол   | 748 |
| Сальбутамол  | 750 |
| Сальбен  | 749 |
| Сальгим  | 753 |
| Сальтос  | 753 |
| Биастен  | 642 |
| Фенотерол  | 772 |
| Беротек Н  | 638 |
| Формотерол   | 787 |
| Окис Турбухалер  | 726 |
| Форадил  | 785 |
| <b>Газы для лечения заболеваний верхних дыхательных путей</b>              |     |
| Гелиокс  |     |
| Кислород   |     |
| <b>Глюкокортикоиды:</b>  |     |
| Беклометазон   | 632 |
| Беклоджет 250  | 631 |
| Будесонид  |     |
| Бенакорт   | 636 |
| Бенарин  | 636 |
| Пульмикорт   | 739 |
| Гидрокортизон  |     |
| Метилпреднизолон   | 706 |
| Преднизолон  | 736 |
| Медопред   | 702 |
| Флутиказон   | 781 |
| <b>Диметилксантины:</b>  |     |
| Теофиллин  | 765 |
| <b>Комбинированные средства для терапии бронхообструктивного синдрома</b>  |     |
| Будесонид/формотерол   |     |
| Симбикорт Турбухалер   | 755 |
| Ипратропия бромид/фенотерол  |     |
| Беродуал   | 637 |
| Беродуал Н   | 638 |
| <b>Муколитики и отхаркивающие средства</b>                                 |     |
| Сальбутамол/бромгексин/<br>гвайфенезин/ментол                              |     |
| Аскорил экспекторант   | 622 |
| <b>М-холинолитики</b>  |     |
| Ипратропия бромид  | 672 |
| Атровент Н   | 623 |
| <b>Противовоспалительные средства с тропностью к респираторному тракту</b> |     |
| Фенспирид  |     |
| Эреспал  | 813 |
| <b>Стабилизаторы мембран тучных клеток</b>                                 |     |
| Кетотифен  | 678 |
| Кромоглициевая кислота   | 689 |
| Недокромил   | 720 |
| <b>Другие ЛС</b>   |     |
| Магния сульфат   |     |

**Бронхиальная астма** — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы.

Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения.

## Эпидемиология

Общее число больных БА в мире превышает 150 млн. В России, согласно данным эпидемиологических исследований, ею страдают около 7 млн. человек (9% среди детей и 5% среди взрослых), из них примерно у 1 млн. отмечается тяжелое течение. Однако истинная распространенность БА может быть в несколько раз выше, поскольку официально она регистрируется лишь у одного из 4—5 больных.

## Классификация

В зависимости от факторов, провоцирующих обострение, выделяют различные **клинические формы БА**: аллергическая (атопическая), аспириновая, астма физического усилия и др.

В основу разработки единых программ лечения БА положена классификация по **степени тяжести** течения (табл. 28.1, 28.2).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

**Аспириновая БА**

- Полипы носа (ЖКТ, МПС)
- Ринит
- Непереносимость НПВС (при их приеме возникают приступы удушья)

**Аллергическая БА**

- Сочетание ринита, конъюнктивита и бронхоспазма
- Повышение уровня IgE в крови
- Наследственная предрасположенность

**БА физического усилия:**

- Чаще развивается в молодом возрасте
- Удушье возникает в покое через 5—10 мин после физической или эмоциональной нагрузки

**Обострение БА**

- Одышка (пароксизм экспираторного диспноэ, который завершается отхождением вязкой стекловидной мокроты)
- Сухой кашель
- Свистящие хрипы
- Чувство стеснения в груди и нехватки воздуха

## ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Анамнез (частые бронхиты и пневмонии; генетическая предрасположенность; факторы, провоцирующие обострение)
- Физикальное обследование (расширение грудной клетки; свистящее дыхание или удлинение форсированного выдоха; заболевания ВДП; поражения кожи; стойкая тахикардия)
- Общий анализ крови (эозинофилия); исследование газового состава крови
- Микроскопическое исследование мокроты
- Рентгенография легких
- Исследование ФВД

**Дополнительные тесты**

- Кожные пробы с экстрактами аллергенов
- Радиоаллергосорбентный тест
- Провокационный ингаляционный тест с аллергеном
- Проба с физической нагрузкой

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

**Фармакотерапия (в межприступном периоде — ступенчато)**

- Ингаляционные ГКС
- Системные ГКС (при неэффективности ГКС в ингаляциях)
- $\beta_2$ -агонисты длительного действия (в сочетании с ГКС в ингаляциях)
- Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (при обострениях)
- Холиноблокаторы
- Стабилизаторы мембран тучных клеток
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

**Нефармакологические методы лечения**

- Кислородотерапия
- Гелиокс
- Респираторная поддержка (ИВЛ)

**Таблица 28.1. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести<sup>1</sup> на основании клинической картины до начала терапии<sup>2</sup>**

| <b>СТУПЕНЬ 1: Интерmittирующая бронхиальная астма</b>   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Симптомы реже 1 раза в неделю</li> <li>■ Короткие обострения</li> <li>■ Ночные симптомы не чаще двух раз в месяц</li> <li>■ ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ <math>\geq 80\%</math> от должного</li> <li>■ Разброс ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> &lt; 20%</li> </ul>  |
| <b>СТУПЕНЬ 2: Легкая персистирующая бронхиальная астма</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день</li> <li>■ Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон</li> <li>■ Ночные симптомы чаще двух раз в месяц</li> <li>■ ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ <math>\geq 80\%</math> от должного</li> <li>■ Разброс ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> 20—30%</li> </ul>  |
| <b>СТУПЕНЬ 3: Персистирующая бронхиальная астма средней тяжести</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ежедневные симптомы</li> <li>■ Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна</li> <li>■ Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю</li> <li>■ Ежедневное использование ингаляционных <math>\beta_2</math>-агонистов короткого действия</li> <li>■ ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ 60—80% от должного</li> <li>■ Разброс ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> &gt; 30%</li> </ul> |
| <b>СТУПЕНЬ 4: Тяжелая персистирующая бронхиальная астма</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ежедневные симптомы</li> <li>■ Частые обострения</li> <li>■ Частые ночные симптомы</li> <li>■ Ограничение физической активности</li> <li>■ ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ <math>\leq 60\%</math> от должного</li> <li>■ Разброс ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> &gt; 30%</li> </ul>   |

<sup>1</sup> При определении степени тяжести достаточно наличия одного из признаков тяжести: больной должен быть отнесен к самой тяжелой степени, при которой встречается какой-либо признак. Отмеченные в данной таблице характеристики являются общими и могут перекрываться, поскольку течение БА крайне вариабельно, более того, со временем степень тяжести у конкретного больного может меняться

<sup>2</sup> Больные с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У ряда больных с интерmittирующей БА наблюдаются тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией

**Таблица 28.2. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести с учетом объема поддерживающей терапии и ответа на лечение<sup>1</sup>**

| <b>Симптомы и функция внешнего дыхания на проводимой терапии</b>  | <b>Степень тяжести</b>         |                                     |  |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|--|
|   | Ступень 1:<br>Интерmittирующая | Ступень 2:<br>Легкая персистирующая | Ступень 3:<br>Персистирующая средней тяжести |
| <b>Ступень 1:<br/>Интерmittирующая бронхиальная астма</b>   | Интерmittирующая               | Легкая персистирующая               | Персистирующая средней тяжести               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Симптомы реже чем раз в неделю</li> <li>■ Короткие обострения</li> <li>■ Ночные симптомы не более двух раз в месяц</li> <li>■ Нормальные показатели функции внешнего дыхания в промежутках между приступами</li> </ul> |                                |                                     |  |

| Симптомы и функция внешнего дыхания на проводимой терапии   | Степень тяжести                |                                     |  |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|--|
|   | Степень 1:<br>Интермиттирующая | Степень 2:<br>Легкая персистирующая | Степень 3:<br>Персистирующая средней тяжести |
| <b>Степень 2: Легкая персистирующая</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ Симптомы чаще, чем раз в неделю, но реже, чем один раз в день</li> <li>■ Ночные симптомы чаще, чем два раза в месяц, но реже, чем раз в неделю</li> <li>■ Нормальные показатели функции внешнего дыхания между приступами</li> </ul>  | Легкая персистирующая          | Персистирующая средней тяжести      | Тяжелая персистирующая                       |
| <b>Степень 3: Персистирующая средней тяжести</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ежедневные симптомы</li> <li>■ Обострения могут нарушать физическую активность и сон</li> <li>■ Ночные симптомы, по меньшей мере, 1 раз в неделю</li> <li>■ <math>60\% &lt; \text{ОФВ}_1 &lt; 80\%</math> от должного или</li> <li>■ <math>60\% &lt; \text{ПСВ} &lt; 80\%</math> от лучших персональных показателей</li> </ul> | Персистирующая средней тяжести | Тяжелая персистирующая              | Тяжелая персистирующая                       |
| <b>Степень 4: Тяжелая персистирующая</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ежедневные симптомы</li> <li>■ Частые обострения</li> <li>■ Частые ночные симптомы</li> <li>■ <math>\text{ОФВ}_1 \leq 60\%</math> от должного или</li> <li>■ <math>\text{ПСВ} \leq 60\%</math> от лучших персональных показателей</li> </ul>   | Тяжелая персистирующая         | Тяжелая персистирующая              | Тяжелая персистирующая                       |

<sup>1</sup> Объем терапии соответствующей ступени, как указано в таблицах 28.9, 28.10 и 28.11

Тяжелая БА характеризуется рядом проявлений, при которых снижена эффективность бронхорасширяющих препаратов (вплоть до проявления их парадоксального действия) и развиваются угрожающие жизни обострения (табл. 28.3).

**Таблица 28.3. Тяжелая бронхиальная астма**

| Вид тяжелой БА                        | Характеристика   |
|---------------------------------------|--|
| <b>Нестабильная</b>                   |  |
| <b>Первый тип</b>                     | Превалируют симптомы внезапного обострения на фоне выбранного лечения. Нестабильность может быть связана с фреонсодержащими ингаляторами, поэтому значительного улучшения состояния можно добиться при назначении тех же ЛС в виде ингаляций порошка |
| <b>Второй тип</b>                     | Внезапное развитие тяжелого обострения на фоне индивидуально выбранного эффективного лечения   |
| <b>Хроническая тяжело протекающая</b> | Течение болезни иногда не удается полностью контролировать ингаляционными ГКС, возникает необходимость назначения системных ГКС  |
| <b>Острая тяжелая</b>                 | Обострение БА, наличие маркеров тяжести БД   |
| <b>Фатальная</b>                      | Внезапная смерть (вследствие аритмии или гипоксии)   |
| <b>Угрожающее жизни обострение</b>    | Обострение БА<br>Наличие маркеров угрозы жизни больному  |

## Патогенез

Согласно современным представлениям, БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. Воспаление может быть индуцировано контактом с аллергеном, поллютантом, промышленным фактором или острой вирусной инфекцией. Оно носит персистирующий характер вне зависимости от степени тяжести заболевания.

Воспалительный процесс протекает по типу IgE-обусловленных аллергических реакций, которые условно подразделяют на острые и хронические. В патогенезе различных форм БА важную роль играют нейрогенные механизмы воспаления. Исходом воспалительного процесса являются необратимые морфологические изменения легочной ткани (ремоделирование).

Основные этапы развития аллергической реакции включают:

- нарушение соотношения субпопуляций лимфоцитов (Th1- и Th2-клеток), приводящее к поляризации Th2-клеток;
- синтез Th-клетками цитокинов (интерлейкины IL-4, IL-5, IL-10);
- стимулирование интерлейкинами внутриклеточной продукции IgE, индукция под их влиянием активности и пролиферации эозинофилов и созревания тучных клеток;
- вовлечение в аллергическую реакцию других клеток (базофилы, макрофаги, эпителиальные клетки, фибробласты);
- высвобождение активированными клетками провоспалительных медиаторов: гистамина, цистеиниловых лей-

котриенов, эйкозаноидов, активных форм кислорода и др.<sup>1</sup>;

- высвобождение нейротрансмиттеров и активация афферентных нервов.

Воспалительный процесс, возникший в результате аллергической реакции, приводит к целому ряду патоморфологических изменений:

- спазму гладких мышц (острая бронхоконстрикция);
- гипертрофии гладких мышц;
- гипертрофии слизистых желез, гиперсекреции слизи и образованию слизистых пробок в просвете бронхов;
- отеку слизистой оболочки, ее инфильтрации активированными клетками;
- дилатации и пролиферации сосудов, повышению их проницаемости;
- перестройке (ремоделированию) морфологических структур легочной ткани — гибели эпителиального покрова, утолщению стенок бронхов, изменению размеров со стороны базальной мембраны, гипертрофия гладкой мускулатуры, васкуляризации слизистых оболочек дыхательных путей.

**Генетический фактор** играет особую роль в генезе заболевания. У людей с наследственной предрасположенностью болезнь начинается в раннем детском возрасте и носит более тяжелый характер. Обострения могут быть спровоцированы воздействием широкого спектра аллергенов, а также других факторов. Вследствие полиморфизма генов формируется резистентность к ГКС, агонистам адренергических рецепторов, ингибиторам лейкотриеновых рецепторов. Часто развиваются побочные реакции ЛС.

**Фенотипические** проявления болезни формируются под влиянием:

- возраста;
- аэроаллергенов;
- поллютантов;

<sup>1</sup> Полагают, что цистеиниловые лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) являются универсальными медиаторами воспаления и играют особую патогенетическую роль при развитии непереносимости к аспирину и НПВС

- метеорологических условий;
- перенесенных инфекций дыхательных путей (прежде всего вирусных);
- психоэмоциональных факторов.

## Клинические признаки

Клиническая картина БА рассматривается с фенотипических позиций. Выделяют следующие **фенотипы**:

- экзема;
- поллиноз;
- феномен гиперреактивности бронхов;
- нарушение синтеза общего и специфического IgE.

В последнее время обсуждается новый фенотип, обусловленный ролью оксида азота в воспалительном процессе дыхательных путей. Оксид азота рассматривают в качестве биологического маркера. Его концентрацию в выдыхаемом воздухе определяют с целью ранней диагностики БА и оценки эффективности противовоспалительной терапии.

Клиническая картина БА характеризуется многообразием симптомов, а также вовлечением в патологический процесс не только дыхательных путей, но и кожных покровов, желудочно-кишечного тракта, психоэмоциональной сферы, органов кровообращения и зрения.

Частота проявления и выраженность симптомов сильно варьируют и зависят от степени обструкции дыхательных путей, формы и характера течения заболевания. Можно выделить два основных варианта течения БА:

- **интермиттирующий** — характеризуется длительными ремиссиями (межприступными периодами), продолжающимися иногда десятки лет;
- **персистирующий** — характеризуется постоянными рецидивами, невозможностью получения стойкой ремиссии.

## Симптомы бронхиальной астмы

При легком течении БА симптоматика обычно отсутствует. У отдельных больных при усиленном выдохе или после физической нагрузки прослушиваются сухие, жужжащие и свистящие хрипы (особенно в нижнебазальных отделах легких). Могут наблюдаться остаточные явления ограничения воздушного потока, обусловленные наличием слизистых пробок в периферических бронхах. У небольшой группы пациентов выявляется стойкая тахикардия, часто сопровождающаяся пульсацией в предсердечной области.

Для **обострения** БА характерно нарастание следующих симптомов:

- одышки (приобретает характер приступа удушья, протекающего по типу пароксизма экспираторного диспноэ);
- сухого кашля;
- свистящих хрипов;
- ощущения стеснения в груди и нехватки воздуха.

Возможно различное сочетание этих симптомов. Приступ удушья нередко завершается отхождением вязкой стекловидной мокроты, приносящим облегчение больному.

Обострение обычно происходит вследствие недостаточного лечения или контакта с причинно значимым фактором риска. Приступы чаще возникают в утреннее или ночное время, могут быть спровоцированы контактами с аллергеном. Обычно ухудшение состояния нарастает в течение нескольких часов или дней, иногда — в течение нескольких минут.

Выделяют три степени тяжести обострения БА — легкую, среднетяжелую и тяжелую. Клинико-лабораторные показатели, характерные для обострения разной степени тяжести, представлены в **таблице 28.4**.

**Таблица 28.4. Клинико-лабораторные показатели, характерные для обострения бронхиальной астмы разной степени тяжести**

| Показатели  | Степень тяжести обострения БА         |  |  |  |
|---|---------------------------------------|--|--|--|
|   | Легкая                                | Среднетяжелая                              | Тяжелая (ТОА)  | Угрожающая жизни   |
| <b>Клиническая картина</b>  |                                       |  |  |  |
| Физическая активность   | Сохранена                             | Ограничена                                 | Резко ограничена   | Отсутствует  |
| Сфера сознания  | Могут быть возбуждены                 | Возбуждение, иногда агрессивность          | Выраженное возбуждение, испуг, "дыхательная паника"      | Спутанное сознание, вялость, заторможенность             |
| Разговор  | Предложения                           | Отдельные фразы                            | Отдельные слова  | Больной не разговаривает                                 |
| Частота сердечных сокращений  | Умеренная тахикардия, < 100 уд/мин    | Выраженная тахикардия, 100—200 уд/мин      | Выраженная тахикардия, > 120 уд/мин                      | Брадикардия  |
| Парадоксальный пульс  | Отсутствует, < 10 мм рт. ст           | Может быть, 10—25 мм рт. ст                | Часто бывает, > 25 мм рт. ст.; 20—40 мм рт. ст. у детей  | Отсутствие говорит о развитии утомления дыхательных мышц |
| Частота дыхания   | Повышена (экспираторная одышка)       | Повышена (выраженная экспираторная одышка) | Более 25 дых/мин (резко выраженная экспираторная одышка) | Аускультативно-немое легкое                              |
| Свистящее дыхание   | Умеренное, обычно в конце выдоха      | Громкое                                    | Обычно громкое   | Отсутствие свистов                                       |
| Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры                             | Обычно нет                            | Обычно да                                  | Обычно да  | Парадоксальное дыхание <sup>1</sup>                      |
| Втяжение яремной ямки   | Обычно нет                            | Обычно да                                  | Обычно да  |  |
| <b>Результаты лабораторных исследований</b>                               |                                       |  |  |  |
| ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> от нормального или лучшего значения <sup>2</sup> | > 80 %                                | 50—80%                                     | < 50%  | < 33%  |
| P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>   | Норма                                 | Более 60 мм рт. ст.                        | < 60 мм рт. ст.  | < 60 мм рт. ст.  |
| P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>  | < 45 мм рт. ст.; тест обычно не нужен | < 45 мм рт. ст.                            | > 40 мм рт. ст.  | > 45 мм рт. ст.  |
| S <sub>at</sub> O <sub>2</sub>  | > 95%                                 | 91—95%                                     | < 92 %   | < 92%  |
| pH  | Норма                                 | Норма                                      | Норма  | < 7,35   |

<sup>1</sup> Инспираторное втяжение передней брюшной стенки (признак утомления дыхательных мышц)<sup>2</sup> Изменения ПСВ и ОФВ<sub>1</sub> более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических проявлений

Наиболее объективно тяжесть обострения отражают степень снижения ПСВ и ОФВ<sub>1</sub>.

### Особенности клинической картины разных форм бронхиальной астмы

**Атопическая (аллергическая).** Часто сочетается с аллергическим ринитом, конъюнктивитом и атопическим дерматитом. Отмечается гиперчувствительность к различным аллергенам (бытовым, эпидермальным, клещевым, пылевым, грибковым и т.д. Уровень IgE обычно повышен. Нередко протекает с затяжными обострениями. Часто можно проследить наследственную предрасположенность к атопическим заболеваниям. Может протекать по типу эпидемической вспышки.

**Аспириновая.** Характерна непереносимость НПВС, нередко отмечается триада симптомов (бронхиальная астма, полипозный риносинусит, непереносимость НПВС). Полипы могут также локализоваться в желудочно-кишечном и урогенитальном трактах. Для аспириновой астмы характерно тяжелое течение. Смертность может достигать 10%, что связано с внезапным развитием анафилактоидных реакций после приема НПВС или пищевых продуктов, содержащих высокие концентрации салицилатов (в составе консервантов).

**Астма физического усилия.** Характерна для детского и молодого возраста. Затруднение дыхания провоцируется быстрой ходьбой, бегом, смехом, испугом и другими проявлениями физической нагрузки или эмоций. Симптомы бронхиальной астмы возникают не во время действия провоцирующего фактора, а через 5—40 минут после него.

## Диагностика

### Анамнез

При сборе информации о природе заболевания, причинах его возникновения, сопутствующих и провоцирующих факторах особое внимание следует уделять:

- беспричинной одышке;
- приступообразному кашлю (особенно обостряющемуся в ночное время);
- частым бронхитам и пневмониям (особенно у детей).

Необходимо уточнять последовательность возникновения симптомов (кашель → хрипы в грудной клетке → удушье → кашель → отхождение вязкого бронхиального секрета) и выявлять:

- **генетическую предрасположенность:** аллергические заболевания родителей и близких родственников (особенно БА, атопический дерматит, аллергический конъюнктивит, отек Квинке, анафилактический шок, ринит, синусит, ятрогенные заболевания);
- **факторы риска**, провоцирующие обострение болезни: аллергены (растительные, животные, пищевые, промышленные, профессиональные и др.), инфекции (особенно дыхательных путей), аэрополлютанты, ЛС (особенно ацетилсалициловая кислота и другие НПВС, антибиотики, сульфаниламиды, вакцины и сыворотки), метеорологические и психоэмоциональные факторы, физическая нагрузка и др.;
- **сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта** (дисбактериоз, эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, дискинезия желчного пузыря), встречающиеся более чем у 90% больных БА;
- **эффективность и переносимость** ранее назначенной **противоастматичес-**

**кой терапии** (симпатомиметиков, холинолитиков, теофиллина, глюкокортикоидов, стабилизаторов мембран тучных клеток).

### Физикальное обследование

БА является системным заболеванием, поэтому изменения при общеклиническом исследовании могут быть найдены практически во всех системах и органах. Однако в межприступный период при неосложненной БА физикальное обследование обычно не позволяет выявить существенных отклонений от нормы. Следует обращать внимание на:

- расширение грудной клетки;
- свистящее дыхание в норме или удлинение форсированного выдоха;
- усиление назальной секреции, отек слизистой оболочки носа, синусит, ринит или полипы носа;
- поражения кожи (атопический дерматит, крапивница, отек Квинке; атрофия, возникающая при длительном тяжелом течении БА или при длительной терапии глюкокортикоидами; грибковое поражение ногтей и кожи);
- стойкую тахикардию (может сопровождаться пульсацией в предсердечной области).

### Лабораторные и инструментальные исследования

Обязательные исследования при БА включают:

#### Исследование крови

- **эозинофилия** (более  $0,40 \times 10^9/\text{л}$ ) — характерный признак БА. Ее выраженность часто коррелирует с тяжестью заболевания. Степень подавления эозинофилии глюкокортикоидами используют для подбора адекватной дозы последних;

- **газовый состав артериальной крови и рН** играют существенную роль в определении тяжести астматического приступа (табл. 28.3).

#### Исследование мокроты

При микроскопическом исследовании обнаруживаются эозинофилы, кристаллы Шарко—Лейдена. В случае присоединения бактериальной инфекции мокрота приобретает желтоватый оттенок, определяется большое число нейтрофильных лейкоцитов и бактерий.

#### Рентгенография органов грудной клетки

При рентгенографии легких определяется усиление легочного рисунка, при обострении — мелкие сегментарные ателектазы легких.

#### Функциональное исследование легких (определение ОФВ<sub>1</sub>)

Проводится для оценки степени обструкции дыхательных путей, результатов провокационных тестов, количественной оценки эффекта лечения, а также для дифференциальной диагностики БА.

Важнейшим показателем при БА является ОФВ<sub>1</sub>. Особую диагностическую ценность имеет средне-эспираторный поток, позволяющий судить о степени обструкции малых дыхательных путей. По крайней мере за 12 ч до спирометрии следует прекратить введение препаратов теофиллина и не менее чем за 4 ч — ингаляции адренергических бронхолитиков.

Показатели ПСВ в утренние часы используют для определения степени тяжести обострения БА (при легкой степени тяжести утренние показатели ПСВ отклоняются от физиологической нормы на 20%, при тяжелой — более чем на 30%). С этой целью можно также применять показатели суточного колебания ПСВ.

## Дополнительные тесты

- Кожные пробы с экстрактами аллергенов позволяют выявить IgE-зависимую чувствительность к внешним факторам (пыльца, споры плесени, домашняя пыль, перхоть животных и т.д.). Перед проведением кожных проб следует отменить адренергические бронхолитики и антигистаминные средства.
- Радиоаллергосорбентный тест позволяет определять специфические IgE-антитела *in vitro*.
- Провокационный ингаляционный тест с аллергеном помогает в диагностике атипичных случаев заболевания, например, кашлевой астмы (постоянный кашель без сухих хрипов).
- Проба с физической нагрузкой наиболее часто применяется для подтверждения диагноза БА у детей. После 7-минутных физических упражнений более чем у 90% детей с БА наблюдается снижение ОФВ<sub>1</sub>.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика БА проводится с учетом клинических особенностей, характеризующих кашель, отхождение мокроты и одышку (одышка, бронхоспастический синдром). С целью дифференциальной диагностики также определяют биологические маркеры воспаления (эозинофилия, уровень общего и специфического IgE, концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе).

### Кашель

Кашель возникает при всех формах поражения гортани, трахеи и крупных бронхов.

**Трахеальный кашель** характеризуют как битональный или "лающий". Кризисные эпизоды битонального кашля (осо-

бенно у мужчин-гиперстеников) сопровождаются покраснением лица с цианотичным оттенком. Кашель непродуктивный, плохо поддается лечению противокашлевыми препаратами или бронхолитиками. Прервать приступ кашля иногда помогает выдох под повышенным давлением (через сомкнутые губы, РЕР-маску и другие приспособления для повышения давления на выдохе).

Причиной возникновения пароксизмов кашля может быть **экспираторный стеноз трахеи**. Признаки экспираторного стеноза встречаются у ряда больных БА. Он также может развиваться у больных, перенесших острое вирусное респираторное заболевание (наиболее часто после парагриппа, вирусной респираторно-синтициальной или аденовирусной инфекции). Экспираторный стеноз трахеи может иметь и органическую причину.

**Ларингеальный кашель** обычно сопровождается осиплостью голоса. С увеличением интенсивности спазма голосовых связок развивается клиническая картина стридорозного дыхания. Дисфония и стридор — симптомы метастатического процесса при раке легкого. Острое появление стридорозного дыхания возможно при отеке Квинке. Преходящее стридорозное дыхание может наблюдаться при истерических реакциях.

Кашель **асфиксического характера** вызывает инородное тело, попадающее в дыхательные пути. Затруднение интерпретации кашля обычно возникает в хронической стадии, когда инородное тело проникает в нижние отделы дыхательных путей.

### Одышка

Одышка, развивающаяся в результате бронхоспазма, описана при многих болезнях (**табл. 28.5**), но только для БА ха-

**Таблица 28.5. Болезни, при которых описаны проявления бронхоспазма, имитирующие БА**

| <b>I. Ретрофарингеальные абсцессы и опухоли</b> |   |
|---|---|
| <b>II. Болезни гортани</b>                      |   |
| Ларингеальный спазм                             | Спастический круп<br>Сифилис  |
| Воспалительные заболевания                      | Острый ларингит<br>Хронический ларингит (туберкулезный, сифилитический)   |
| Отек Квинке                                     |   |
| Инородное тело                                  |   |
| Опухоль   | Доброкачественная<br>Злокачественная  |
| <b>III. Болезни трахеи и бронхов</b>            |   |
| Внутренние процессы                             | Острый и хронический бронхит<br>Стеноз (туберкулез, сифилис)<br>Энфизема<br>Пневмоторакс<br>Опухоль (доброкачественная и злокачественная)<br>Бронхиолит<br>Инородное тело       |
| Внешние процессы                                | Зоб (ретростеральная локализация)<br>Тимома<br>Аневризма аорты, сердца<br>Туберкулез трахеобронхиальных лимфатических узлов<br>Опухоль средостения<br>Инородное тело в пищеводе |
| <b>IV. Болезни легких</b>                       |   |
| Болезни с известной этиологией                  | Пневмония<br>Туберкулез<br>Коклюш<br>Дифтерия<br>Муковисцидоз   |
| Другие болезни легких                           | Эозинофильная пневмония (Синдром Леффера)<br>Пневмокопиоз<br>Интерстициальные заболевания легких<br>Бронхоэктазы  |
| Смешанные причины                               | Сердечная астма<br>Синдром гипервентиляции<br>Карциноидный синдром  |

рактально ее сочетание с пароксизмальным кашлем и последующим отхождением стекловидной мокроты.

Для правильной оценки одышки необходимо тщательное клиническое обследование, проведение рентгенологической оценки состояния органов грудной клетки, анализа функции внешнего дыхания и нарушенного транспорта кислорода.

Обнаружение при рентгенологическом исследовании интерстициального фиброза, пневмонического инфильтрата, скопления жидкости в плевральной полости, увеличения в размерах сердечной тени предопределяет поиск болезней, которые исключают БА, или при которых она выступает как сопутствующее заболевание. Рентгенологические и трахеобронхоскопические обследования позволяют оценить степень участия трахеи в формировании диспноэ и выявить экспираторный стеноз и опухоль трахеи.

Анализ функции дыхания дает важную информацию о типе нарушения дыхания — **рестриктивный** или **обструктивный**. Рестриктивный тип вентиляционных расстройств характерен для интерстициальных и паренхиматозных легочных патологических процессов, в то время как обструктивный тип свойственен БА, бронхиту. При исследовании кривой объем—поток обнаруживаются изменения, характерные для трахеальной дискинезии, проксимального и дистального бронхита.

В понимании природы одышки важную роль играет определение уровня нарушений транспорта кислорода: альвеолярная гипоксия, легочная гипертензия, артериальная гипоксемия или нарушения на этапе отдачи кислорода в ткань.

Бронхоспазм, имитирующий БА, может развиваться при воспалительных заболеваниях легких. Особый вид пневмонии, при

**Таблица 28.6. Основные дифференциально-диагностические критерии хронического обструктивного бронхита и БА**

| Признаки                            | Хронический обструктивный бронхит БА                              |   |
|-------------------------------------|---|---|
| Аллергия                            | Не характерна   | Характерна  |
| Кашель                              | Постоянный, разной интенсивности                                  | Приступообразный  |
| Одышка                              | Постоянная, без резких колебаний выраженности                     | Приступы экспираторной одышки                                       |
| Суточные колебания ОФV <sub>1</sub> | < 10% нормальных значений   | > 15% нормальных значений   |
| Бронхиальная обструкция             | Обратимость не характерна, прогрессивное ухудшение функции легких | Обратимость характерна, прогрессивного ухудшения функции легких нет |
| Эозинофилия крови и мокроты         | Не характерна   | Не характерна   |

котором повышено содержание эозинофилов, известен как эозинофильная пневмония. Она может носить летучий или стойкий (с признаками системного поражения) характер. **Бактериальная пневмония**, протекающая с высокой лихорадкой, напротив, может приводить к прекращению приступов удушья у больных БА.

БА как синдром может наблюдаться при ряде иммунопатологических заболеваний, некоторых формах васкулитов, интерстициальной пневмонии, включая идиопатический интерстициальный фиброз, экзогенный аллергический альвеолит. Расстройства дыхания при системных заболеваниях имеют разнообразные проявления — от невыраженной одышки до астматического состояния. Узелковый периартериит дебютирует как БА, при прогрессировании заболевания появляются признаки системного поражения.

Основные дифференциально-диагностические критерии хронического обструктивного бронхита и БА представлены в **таблице 28.6**.

Следует дифференцировать сердечную и БА, поскольку при обоих состояниях наблюдается чувство удушья (**табл. 28.7**). В типичных случаях диагностическая ошибка маловероятна. Большую помощь оказывает анамнез, который различен у больных сердечной и БА. При

смешанной, так называемой "микст-астме", терапию следует начинать с ингаляций кислорода и внутривенного введения небольших доз эуфиллина, возможно назначение глюкокортикоидов. Дальнейшая тактика ведения больного определяется в зависимости от клинической картины и ответа на терапию.

## Общие принципы лечения

### Цели лечения:

- достижение и поддержание контроля над симптомами;
- предотвращение обострений, потребности в вызовах "Скорой помощи" и в госпитализациях;

**Таблица 28.7. Дифференциальная диагностика сердечной и БА**

| Сердечная астма                                     | БА  |
|---|---|
| Инспираторная одышка                                | Экспираторная одышка  |
| Тахипноэ  | Вынужденное сидячее положение больного                      |
| Акроцианоз  |   |
| Влажные хрипы                                       | Свистящие и жужжащие хрипы                                  |
| Невыраженный кашель с отхождением пенистой жидкости | Выраженный кашель с отхождением вязкой стекловидной мокроты |
| Порок сердца  |   |

- поддержание показателей функции внешнего дыхания как можно ближе к нормальному уровню;
- отсутствие ограничения физической активности, включая занятия физкультурой и спортом;
- отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений от лекарственных препаратов при наименьшем эффективном объеме терапии;
- предотвращение формирования необратимой бронхиальной обструкции;
- предотвращение смертности от астмы;
- удовлетворение больных и их родственников результатами лечения БА.

Отсутствие клинических проявлений болезни не исключает текущего воспалительного процесса в дыхательных путях, поэтому базисную противовоспалительную терапию необходимо проводить вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений БА на данный момент.

### Основные группы ЛС

- **Ингаляционные глюкокортикоиды.** С пониманием центральной роли воспалительного процесса в генезе БА изменились подходы к назначению ИГКС: сегодня они рекомендуются как ЛС первой линии практически для всех больных БА, в том числе и с легкой степенью БА. По сравнению с оральными стероидами, ИГКС имеют более безопасный клинический профиль, т.е. при сравнимой эффективности они значительно реже вызывают побочные эффекты. Многочисленные исследования доказали способность ИГКС подавлять продолжающийся воспалительный процесс дыхательных путей и предотвращать развитие структурных изменений (фиброз, гиперплазия гладких мышц и др.), наступающие в результате хронического воспаления. Эффектив-

ность ИГКС подтверждается уменьшением симптомов и обострений БА, улучшением функциональных легочных показателей, уменьшением бронхиальной гиперреактивности, снижением потребности в приеме бронхорасширяющих ЛС короткого действия, а также улучшением качества жизни больных БА.

**А** | Все ИГКС обладают противовоспалительным действием.

ИГКС различаются по силе действия и биодоступности при ингаляционном введении, а также по средствам доставки. В **таблице 28.8** представлены примерные эквивалентные дозы различных ИГКС.

Все побочные эффекты, связанные с приемом ИГКС, можно разделить на местные (охриплость голоса, кандидоз) и системные (истончение кожных покровов, ломкость кожных капилляров, петехии, катаракта).

- **Системные глюкокортикоиды.** Доза системных стероидов должна быть минимальной, так как прием данных препаратов ассоциирован с высоким риском развития побочных эффектов. Пациенты, которые постоянно принимают системные глюкокортикоиды, должны быть расценены как страдающие тяжелой БА, и им должны быть назначены высокие дозы ИГКС. Следует оценить комплаенс к ингаляционной терапии, ингаляционную технику и средства доставки. Иногда уменьшение или полное прекращение приема оральных стероидов может быть достигнуто при использовании ИГКС с помощью небулайзеров.
- **$\beta_2$ -агонисты длительного действия** (сальметерол и формотерол), благодаря улучшенному фармакологическому профилю, имеют особые преимущества при терапии больных БА. Препараты обладают бронходилати-

**Таблица 28.8. Расчетные эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикоидов**

| <b>Взрослые</b>          |                    |                     |                     |
|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Препарат</b>          | <b>Низкие дозы</b> | <b>Средние дозы</b> | <b>Высокие дозы</b> |
| Беклометазон дипропионат | 200—500 мкг        | 500—1000 мкг        | > 1000мкг           |
| Будесонид                | 200—400 мкг        | 400—800 мкг         | > 800 мкг           |
| Флунизолид               | 500—1000 мкг       | 1000—2000 мкг       | > 2000 мкг          |
| Флутиказон               | 100—250 мкг        | 250—500 мкг         | > 500мкг            |
| Триамсинолон ацетонид    | 400—1000 мкг       | 1000—2000 мкг       | > 2000 мкг          |
| <b>Дети</b>              |                    |                     |                     |
| <b>Препарат</b>          | <b>Низкие дозы</b> | <b>Средние дозы</b> | <b>Высокие дозы</b> |
| Беклометазон дипропионат | 100—400 мкг        | 400—800 мкг         | > 800мкг            |
| Будесонид                | 100—200 мкг        | 200—400 мкг         | > 400 мкг           |
| Флунизолид               | 500—750 мкг        | 1000—1250 мкг       | > 1250 мкг          |
| Флутиказон               | 100—200 мкг        | 200—500 мкг         | > 500 мкг           |
| Триамсинолон ацетонид    | 400—800 мкг        | 800—1200 мкг        | > 1200 мкг          |

**Примечание:**

- Наиболее важным фактором, определяющим соответствующую дозировку, является клиническая оценка ответа пациента на терапию. Клиницисты должны мониторировать ответ пациента по нескольким клиническим параметрам и в соответствии с этим корректировать дозу. Ступенчатый подход к терапии подчеркивает, что, как только достигнут контроль над бронхиальной астмой, доза препарата должна быть осторожно оттитрована до минимальной дозы, необходимой для поддержания контроля, таким образом уменьшая возможность нежелательных побочных эффектов
- Некоторые дозировки, указанные в таблице, могут не совпадать с указанными на упаковке
- Дозировки для дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ, MDI) указываются как количество препарата, выходящее из флакона, при этом не все оно доставляется пациенту. Дозы порошковых ингаляторов (DPI) выражаются как количество препарата в ингаляторе после активации

рующим и бронхопротективным эффектом продолжительностью 12 ч, что дает возможность назначать эти препараты для терапии ночной астмы. Кроме того, пролонгированные препараты обеспечивают лучший контроль симптомов и функциональных легочных показателей у больных БА по сравнению с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия, улучшают качество жизни больных БА, обладают выраженным протективным эффектом при астме физического усилия. Салметерол выпускается в виде дозированного ингалятора и в виде порошковых ингаляторов, формотерол — только в форме порошковых ингаляторов. Согласно современным международным согласительным документам,  $\beta_2$ -агонисты длительного действия относятся к классу средств длительной превентивной терапии БА и рекомендованы для терапии больных с персистирующей БА (начиная с 3-й

ступени по классификации GINA). Исследования последних лет показали, что формотерол, обладая быстрым началом действия, может назначаться с целью купирования симптомов бронхиальной астмы. При недостаточном контроле симптомов бронхиальной астмы терапевтически более выгодным является назначение комбинации невысоких доз ингаляционных глюкокортикоидов и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов, чем удвоение дозы стероидов. Назначение пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов показано больным БА, течение заболевания у которых не контролируется стандартными дозами ИГКС. Поскольку воспалительный процесс слизистой дыхательных путей играет центральную роль при БА, а пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты не обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом, их всегда следует назначать в комбинации с ИГКС.

- **Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия** применяют с целью устранения бронхоспазма и восстановления проходимости дыхательных путей.
- **Холиноблокирующие ЛС** (ипратропия бромид) являются препаратами второго ряда и могут применяться при непереносимости  $\beta_2$ -агонистов или совместно с ними для усиления эффекта.
- **Комбинированная терапия (продолгованные  $\beta_2$ -агонисты + ИГКС).** Часто, когда БА не контролируется назначенными дозами ИГКС, возникает вопрос: следует ли повысить дозы ИГКС либо добавить другое ЛС. Крупные, хорошо спланированные рандомизированные исследования доказали, что добавление продолгованных  $\beta_2$ -агонистов и ИГКС у больных с персистирующей БА любой степени тяжести является более эффективной схемой терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС, и такая комбинация становится новым "золотым стандартом" терапии БА. Высокая эффективность при БА **комбинированной терапии  $\beta_2$ -агонистов длительного действия с ИГКС** послужила предпосылкой к созданию фиксированных комбинаций препаратов, таких как, будесонид/формотерол и сальметерол/флутиказон. Комбинация будесонид/формотерол имеет дополнительные преимущества, поскольку обеспечивает одновременно противовоспалительный эффект и быстрое купирование симптомов за счет входящего в состав быстродействующего формотерола, может приниматься однократно и позволяет назначать гибкие схемы лечения (от 1 до 4 ингаляций в сутки) в зависимости от течения заболевания с помощью 1 ингалятора.

❖ При базисном лечении бронхиальной астмы добавление пролонгированного  $\beta_2$ -агониста формотерола (**Форадил**) к ингаляционным кортикостероидам является более эффективным по сравнению с двукратным увеличением дозы глюкокортикоидов. При использовании формотерола в крупном исследовании показано улучшение симптомов бронхиальной астмы, снижение случаев использования короткодействующих агонистов днем и ночью, более выраженное повышение пиковой скорости выдоха [N. Eng. J. Med 1997; 337: 1405—1411]. Рандомизированные сравнительные исследования доказали, что показатели качества жизни больных бронхиальной астмой улучшаются при приеме формотерола [Eur. Respir. J. 1997; 10: 3, Respir Med 2001; 95: 64—70, Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001; 86: 19—27]. Это связано с тем, что продолжительное действие препарата определяет меньшую кратность ингаляций и эффективный контроль при ночной астме.

### Нефармакологические методы лечения

- **Кислородотерапия.** Для коррекции гипоксемии требуется назначение небольших доз кислорода (1—4 л/мин через носовые канюли). Оксигенотерапия позволяет повысить напряжение  $O_2$  в альвеолах, уменьшить работу дыхательных мышц и повысить насыщение крови кислородом.
- **Гелиокс** — это смесь гелия и кислорода с содержанием гелия от 60 до 80%. Достоинством такой смеси является более низкая плотность газа по сравнению с воздухом или кислородом. Дыхание гелиоксом позволяет снизить сопротивление потоку в дыхательных

путях, что ведет к снижению работы дыхательная и уменьшению риска утомления дыхательной мускулатуры.

- **Респираторная поддержка** (искусственная вентиляция легких) требуется больным с астматическим статусом в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными.

## Фармакотерапия БА в межприступный период

Современные рекомендации по лечению БА основаны на:

- концепции болезни и степени ее тяжести;
- ступенчатом подходе к базисной и симптоматической терапии.

**Ступенчатый** подход заключается в том, что:

- терапию начинают со ступени, соответствующей тяжести заболевания;
- впоследствии интенсивность терапии (выбор ЛС, дозу и частоту введения) меняют в зависимости от изменения тяжести состояния.

Разграничение степеней тяжести течения БА привело к разработке дифференцированных схем лечения, конечной целью которого является ослабление выраженности отдельных симптомов и болезни в целом.

Схему лечения необходимо пересматривать каждые 3—6 мес. При стабилизации состояния интенсивность поддерживающей терапии следует уменьшать постепенно. Переход на ступень вниз проводят при сохранении стойкой ремиссии клинических проявлений БА в течение как минимум 3 мес. Однако если лечение начато со ступени 4 (или больной принимает ГКС внутрь), пере-

ход на более низкую ступень можно провести раньше.

Схемы ступенчатой терапии БА у взрослых и детей представлены в **таблицах 28.9, 28.10, 28.11**. На начальном этапе лечение бронходилататорами должно проводиться под тщательным контролем врача. Некоторым больным, которые не могут эффективно лечиться ингаляционными аэрозолями, необходимо назначение ЛС для парентерального введения. Короткий курс преднизолона можно провести при обострении болезни на любой ступени.

❖ При ингаляции бронходилататора важно обеспечить не только синхронность со вдохом, но и точность дозирования, а также независимость объема вдыхаемого препарата от скорости вдоха, что достижимо при использовании средства доставки **Форадила** (формотерола) — аэролайзера. При пользовании аэролайзером больные всегда могут контролировать процесс ингаляции по принципу "Слышу! Вижу! Чувствую!" [J. Aerosol. Med 2001; 14: 495—501]. Также показано, что благодаря особенности конструкции, обеспечивающей синхронность ингаляции и вдоха, больные реже ошибаются, правильно выполняют технику ингаляций [Int. J. Clin. Pract. 2001; 55(3): 164—170].

## Фармакотерапия обострений БА

**Цели** лечения обострения БА:

- максимально быстрое уменьшение бронхообструкции;
- уменьшение гипоксемии;
- максимально быстрое восстановление нормальных показателей функции внешнего дыхания;

**Таблица 28.9. Рекомендуемые лекарственные средства в зависимости от степени тяжести заболевания у взрослых и детей старше 12 лет**

**На любой ступени: в дополнение к базисной терапии — ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты с быстрым началом действия по потребности для облегчения симптомов, но не более 3–4 раз в день**

| <b>Степень тяжести</b>  | <b>Препараты базисной терапии</b>  | <b>Другие варианты терапии</b>   |
|---|--|--|
| <b>Ступень 1</b><br>Интермиттирующая бронхиальная астма               | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Не требуются</li> </ul>   |  |
| <b>Ступень 2</b><br>Легкая персистирующая бронхиальная астма          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (<math>\leq 500</math> мкг беклометазона дипропионата или эквивалент)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Теофиллины медленного высвобождения <b>или</b></li> <li>■ Кромоны <b>или</b></li> <li>■ Антагонисты лейкотриенов</li> </ul>   |
| <b>Ступень 3</b><br>Персистирующая бронхиальная астма средней тяжести | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (200—1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент) + ингаляционные <math>\beta_2</math>-агонисты длительного действия</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (500—1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент) + теофиллины медленного высвобождения <b>или</b></li> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (500—1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент) + пероральные <math>\beta_2</math>-агонисты длительного действия <b>или</b></li> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды в более высокой дозе (<math>&gt; 1000</math> мкг беклометазона дипропионата или эквивалент) <b>или</b></li> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (500—1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент) + антагонисты лейкотриенов</li> </ul> |
| <b>Ступень 4</b><br>Тяжелая персистирующая бронхиальная астма         | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (<math>&gt; 1000</math> мкг беклометазона дипропионата или эквивалент) + ингаляционные <math>\beta_2</math>-агонисты длительного действия + при необходимости один или несколько из нижеперечисленных: <ul style="list-style-type: none"> <li>— теофиллины медленного высвобождения</li> <li>— антагонисты лейкотриенов</li> <li>— пероральные <math>\beta_2</math>-агонисты длительного действия</li> <li>— пероральные глюкокортикоиды</li> </ul> </li> </ul> |  |

**На любой ступени: если контроль над бронхиальной астмой достигнут и сохраняется по меньшей мере 3 месяца, следует предпринять попытку ступенчатого уменьшения объема поддерживающей терапии для определения минимального объема терапии, необходимого для контролирования заболевания.**

**Таблица 28.10. Рекомендации по использованию лекарственных средств в зависимости от степени тяжести БА у детей с 5 до 12 лет**

**На любой ступени: в дополнение к базисной терапии — ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты с быстрым началом действия по потребности для облегчения симптомов, но не более 3–4 раз в день**

| Степень тяжести   | Препараты базисной терапии   | Другие варианты терапии  |
|---|--|--|
| <b>Ступень 1</b><br>Интермиттирующая бронхиальная астма               | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Не требуются</li> </ul>   |  |
| <b>Ступень 2</b><br>Легкая персистирующая бронхиальная астма          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (100—400 мкг будесонида или эквивалент)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Теофиллины медленного высвобождения <b>или</b></li> <li>■ Кромоны <b>или</b></li> <li>■ Антагонисты лейкотриенов</li> </ul>   |
| <b>Ступень 3</b><br>Персистирующая бронхиальная астма средней тяжести | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (400—800 мкг будесонида или эквивалент)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (&lt; 800 мкг будесонида или эквивалент) + теофиллины медленного высвобождения <b>или</b></li> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (&lt; 800 мкг будесонида или эквивалент) + ингаляционные <math>\beta_2</math>-агонисты длительного действия <b>или</b></li> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды в более высокой дозе (&gt; 800 мкг будесонида или эквивалент) <b>или</b></li> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (&lt; 800 мкг будесонида или эквивалент) + антагонисты лейкотриенов</li> </ul> |
| <b>Ступень 4</b><br>Тяжелая персистирующая бронхиальная астма         | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды (&gt; 800 мкг будесонида или эквивалент) + один или несколько из нижеперечисленных, при необходимости:</li> <li>■ Теофиллины медленного высвобождения</li> <li>■ Ингаляционные <math>\beta_2</math>-агонисты длительного действия</li> <li>■ Антагонисты лейкотриенов</li> <li>■ Пероральные глюкокортикоиды</li> </ul> |  |

**На любой ступени: если контроль над бронхиальной астмой достигнут и сохраняется по меньшей мере 3 месяца, следует предпринять попытку ступенчатого уменьшения объема поддерживающей терапии для определения минимального объема терапии, необходимого для контролирования заболевания**

**Таблица 28.11. Рекомендации по использованию лекарственных средств в зависимости от степени тяжести БА у детей 5 лет и младше**

| Степень тяжести   | Препараты базисной терапии   | Препараты для быстрого облегчения симптомов   |
|---|--|---|
| <b>Степень 1</b><br>Интермиттирующая бронхиальная астма   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Не требуются</li> </ul>   | <p>Ингаляционные бронходилататоры короткого действия: <math>\beta_2</math>-агонисты короткого действия или ипратропия бромид по потребности, но не чаще 3 раз в нед</p> <p>Интенсивность лечения зависит от тяжести приступов</p>                 |
| <b>Степень 2</b><br>Легкая персистирующая бронхиальная астма  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные глюкокортикоиды 200—400 мкг или кромогликат (использовать ДАИ со спейсером или лицевой маской, или небулайзер)</li> </ul>   | <p>Ингаляционные бронходилататоры короткого действия: <math>\beta_2</math>-агонисты короткого действия или ипратропия бромид, или пероральный <math>\beta_2</math>-агонист в таблетках или в сиропе по потребности, но не чаще 3—4 раз в день</p> |
| <b>Степень 3</b><br>Персистирующая бронхиальная астма средней тяжести   | <p>Ингаляционные глюкокортикоиды:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 400—800 мкг, использовать ДАИ со спейсером или лицевой маской</li> <li>■ Небулизированный будесонид <math>\leq 1</math> мг два раза в день</li> </ul>   | <p>Ингаляционные бронходилататоры короткого действия: <math>\beta_2</math>-агонисты короткого действия или ипратропия бромид, или пероральный <math>\beta_2</math>-агонист в таблетках или в сиропе по потребности, но не чаще 3—4 раз в день</p> |
| <b>Степень 4</b><br>Тяжелая персистирующая бронхиальная астма   | <p>Ингаляционные глюкокортикоиды:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <math>&gt; 1</math> мг/сут; ДАИ со спейсером и лицевой маской</li> <li>■ Небулизированный будесонид <math>&gt; 1</math> мг два раза в день</li> <li>■ При необходимости — пероральные стероиды в наименьшей возможной дозе по альтернирующей схеме, в ранние утренние часы</li> </ul> | <p>Ингаляционные бронходилататоры короткого действия: <math>\beta_2</math>-агонисты короткого действия или ипратропия бромид, или пероральный <math>\beta_2</math>-агонист в таблетках или в сиропе по потребности, но не чаще 3—4 раз в день</p> |
| <p><b>На любой ступени: если контроль над бронхиальной астмой достигнут и сохраняется по меньшей мере 3 месяца, следует предпринять попытку ступенчатого уменьшения объема поддерживающей терапии для определения минимального объема терапии, необходимого для контролирования заболевания</b></p> |  |   |

- составление плана дальнейшего лечения с целью предотвращения последующих обострений;
- обсуждение и разработка совместно с больным плана действий на случай обострений. Для купирования приступов БА, не угрожающих жизни больного, показано введение  $\beta_2$ -аго-

нистов с помощью небулайзеров или дозированных ингаляторов со спейсерами.

Системное применение ГКС при первых признаках обострения снижает частоту госпитализации и возникновение рецидивов, уменьшает применение  $\beta_2$ -

агонистов и не сопровождается повышением риска развития побочных эффектов. В качестве альтернативы системным стероидам возможно использование ИГКС будесонида с помощью небулайзерной терапии.

При обострениях БА у взрослых больных с тяжелой обструкцией дыхательных путей регулярное применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия с помощью небулайзеров более эффективно, чем их использование по необходимости.

При тяжелых приступах БА комбинированное применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия и ипратропия бромид статистически значимо снижает частоту госпитализации и улучшает функцию легких.

Кислородотерапия при обострении БА имеет жизненно важное значение.

При тяжелых приступах БА дополнительное внутривенное введение магния сульфата может снижать частоту госпитализации.

ИВЛ следует назначать только по жизненным показаниям. Это вмешательство можно применять лишь у небольшой части больных с тяжелыми приступами БА.

Специализированная помощь при обострениях БА более эффективна, чем лечение, осуществляемое врачами общей практики.

Обучение больных БА навыкам само-лечения снижает частоту госпитализации, а также уменьшает число внеплановых обращений к врачу и дней нетрудоспособности.

До начала лечения на основании анамнеза и физикального обследования (клиническая картина, частота сердечных сокращений и дыхания, данные аускультации) проводят **оценку тяжести** обострения и (по возможности) первое измерение ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>. Клинико-лабораторные показатели, характерные

для обострений разной тяжести, см. в **таблице 28.2**.

Лечение начинают как можно раньше, не дожидаясь результатов лабораторных и инструментальных исследований, необходимых для выявления осложнений:

- рентгенологическое исследование грудной клетки и ЭКГ при подозрении на сердечно-легочное заболевание, осложняющее течение обострения;
- измерение газового состава артериальной крови для выявления дыхательной недостаточности у больных со значением ПСВ от 30 до 50 % нормальных величин. (Оно также показано в случае сохранения тяжелого состояния после начала лечения.) Измерение насыщения крови кислородом с помощью пульсоксиметрии (сатурация).

---

### Фармакотерапия обострения бронхиальной астмы на амбулаторном этапе

---

У больных с тяжелым обострением могут проявляться далеко не все симптомы. Наличие хотя бы одного из них должно привлечь пристальное внимание врача, а каждую экстренную консультацию больного БА следует рассматривать как обострение, пока не будет доказано обратное. Необходима осведомленность больного о ранних признаках обострения с целью самостоятельного начала терапии.

На **начальном этапе лечения** назначают:

- ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол) — для быстрого уменьшения бронхиальной обструкции; альтернативные средства — М-холиноблокаторы (ипратропия бромид), комбинированные бронхолитики (ипратропия бромид + фенотерол);

- системные ГКС (или возможно небулайзерная терапия будесонидом) для подавления воспаления в случае если:
  - обострение средней тяжести или тяжелое;
  - нет немедленного ответа на лечение (применение ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия не привело к улучшению);
  - обострение развилось несмотря на то, что больной находился на длительном лечении пероральными ГКС (3 и более курсов в год);
  - для купирования предыдущих обострений требовались пероральные ГКС;
  - больной находится на ИВЛ;
  - ранее были угрожающие жизни обострения;
- кислородотерапию для уменьшения гипоксемии (при сатурации меньше 90%).

Для оценки эффективности терапии каждый час проводят измерение ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>. При неэффективности лечения больного экстренно направляют в стационар. Больных с дыхательной недостаточностью ( $P_aO_2 < 60$  мм рт. ст. и  $P_aCO_2 > 45$  мм рт. ст.) госпитализируют в отделение интенсивной терапии.

❖ Учитывая быстрое наступление эффекта формотерола (**Форадил**) в течение 1—3 минут после ингаляции [Thogax 1993; 48: 611—614], целесообразно у больных бронхиальной астмой, уже принимающих формотерол в качестве базисной терапии, принимать его же в качестве лекарства по потребности, снимающего обострение бронхоспазма. Такой подход позволяет использовать один и тот же препарат, который пациент всегда имеет при себе, как

для основной терапии, так и для купирования обострений, что улучшает контроль над течением заболевания [Lancet 2001; 357: 257—261].

Алгоритмы лечения легкого и средне-тяжелого приступов БА на амбулаторном этапе у взрослых пациентов и детей представлены на **рисунках 28.1, 28.2**.

### Фармакотерапия тяжелого обострения БА

Лечение тяжелого обострения астмы (ТОА) целесообразно проводить в **стационаре**, где можно обеспечить необходимые лечебные мероприятия. Клиническая оценка больного должна быть проведена очень быстро, но при этом надо сохранять достаточную тщательность.

К факторам, которые могут быть ассоциированы с развитием жизнеугрожающей БА, относятся:

- угрожающие жизни обострения БА в анамнезе;
- ИВЛ по поводу обострения БА в анамнезе;
- пневмоторакс или пневмомедиастинум в анамнезе;
- госпитализация по поводу БА в течение последнего года;
- психологические проблемы (отрицание заболевания);
- социоэкономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов);
- недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приема ГКС;
- слабая приверженность лечению.

С точки зрения прогноза наиболее неблагоприятными факторами являются ТОА и ИВЛ в анамнезе.



**Рисунок 28.1 Фармакотерапия легкого обострения БА у взрослых пациентов на амбулаторном этапе**

При сборе анамнеза следует выяснять **причины** тяжелого обострения БА:

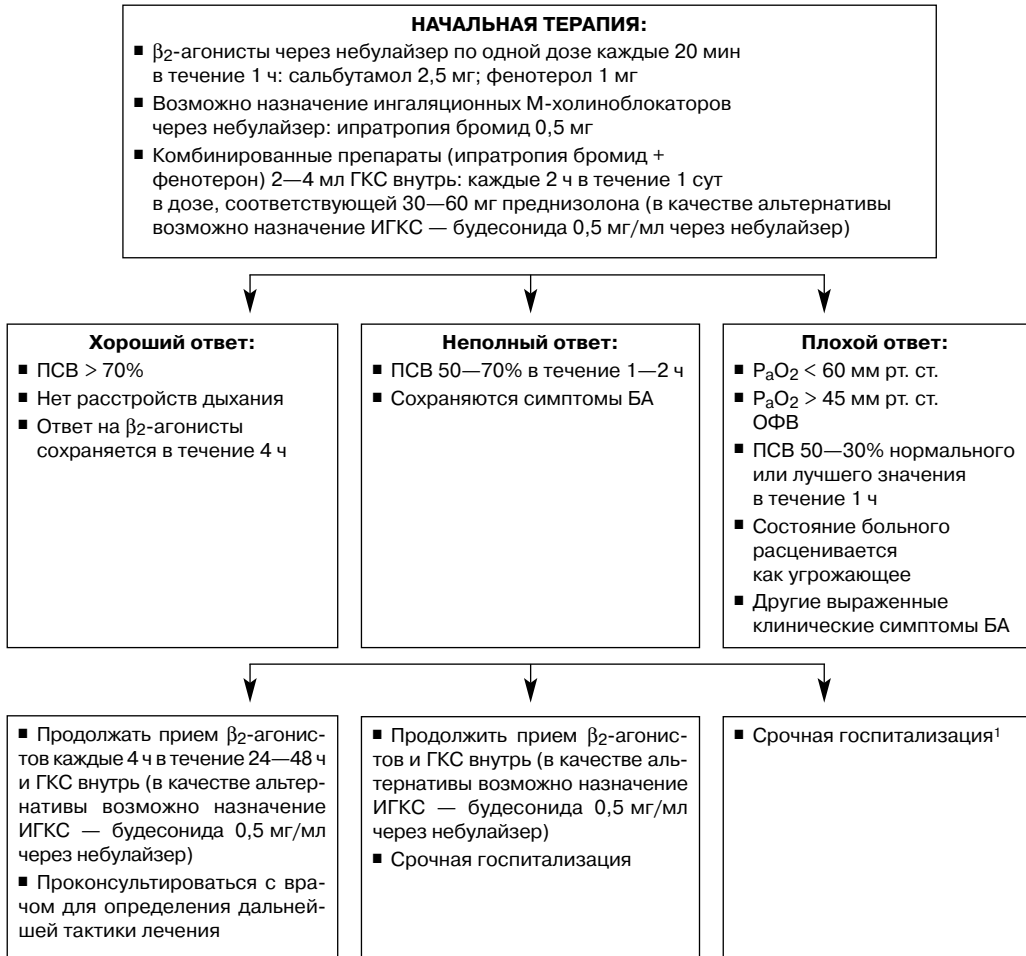
- аллергены;
- инфекции (вирусные, бактериальные);
- лекарственные средства;
- аэрополлютанты;
- психоэмоциональные факторы;
- метеорологические факторы;
- недостаточная терапия.

Выяснение причин важно с точки зрения внесения изменений в схему терапии: например, при бактериальной инфекции необходимо назначать антибиотики, а при ТОА, вызванном приемом β-адреноблокаторов, — антихолинергические препараты. Кроме того, в зависимости от факторов, спровоцировавших тяжелое обострение БА, может быть предсказана ско-

рость его развития. Молниеносное течение тяжелого обострения БА чаще всего связано с массивным контактом с аллергенами, приемом лекарственных средств, психоэмоциональными стрессами. Напротив, при инфекции трахеобронхального дерева и недостаточной стероидной терапии, ТОА развивается медленно.

Клинико-лабораторные показатели при тяжелом обострении БА см. **табл. 28.12**.

Основными компонентами лечения больных тяжелого обострения БА являются ингаляционные бронходилататоры, глюкокортикоиды и оксигенотерапия. В ряде случаев может потребоваться назначение дополнительных бронхорасширяющих препаратов (препараты второй линии), а в особо тяжелых ситуациях — респираторная поддержка.

**<sup>1</sup> Мероприятия в стационаре:**

- Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты через небулайзер с кислородом: сальбутамол 2,5 мг; фенотерол 1 мг
- Добавить ингаляционные М-холинолитики через небулайзер: ипратропия бромид 0,5—1 мг
- Комбинированные препараты: ипратропия бромид + фенотерол 2—4 мл
- Продолжить прием ГКС внутрь или в/в (преднизолон, гидрокортизон или метилпреднизолон по 200 мг каждые 6 ч)
- Возможно назначение ИГКС — будесонида 0,5 мг/мл через небулайзер
- Решить вопрос о назначении теофиллинов короткого действия (если больной не получает пролонгированные теофиллины)
- Оксигенотерапия
- При угрожающем состоянии проведение ИВЛ

**Рисунок 28.2 Фармакотерапия среднетяжелого обострения БА у взрослых пациентов на амбулаторном этапе**

**Таблица 28.12. Фармакотерапия тяжелого обострения БА у детей**

| Оценка симптомов  | Схема лечения   |
|---|---|
| Выраженная одышка (не может говорить и есть)<br>ЧДД > 50 дых/мин (> 40 дых/мин у детей старше 5 лет)<br>ЧСС > 140 уд/мин (> 120 уд/мин у детей старше 5 лет)<br>Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры<br>У детей старше 5 лет — ПСВ < 50% нормальных или лучших величин | Немедленная госпитализация  |
| <b>Угрожающее жизни обострение БА (угроза остановки дыхания)</b>  |   |
| Цианоз<br>"Немое легкое"<br>Ослабление дыхания, общая слабость<br>У детей старше 5 лет — ПСВ < 33% нормальных или лучших величин  | Немедленная госпитализация в отделение интенсивной терапии для проведения интубации и ИВЛ |

### Лечение больных, перенесших тяжелое обострение БА, после выписки из стационара

Значения ПСВ при выписке должны составлять не менее 75% нормальных или лучших значений, а вариабельность показателя ПСВ — не превышать 25%. Не менее чем за 1 сут до выписки из стационара больного следует перевести на прием препаратов для длительного контроля БА (ГКС и бронходилататоры). Рекомендуют прием тех ГКС, которые больной принимал до госпитализации (внутри или ингаляционно в больших дозах). Прием ГКС внутри прекращают через 2—3 дня после достижения нормальных показателей ПСВ. При отсутствии контроля симптомов БА или при снижении ПСВ прием ГКС прекращать не следует. Рекомендуют обеспечивать больных индивидуальным пикфлоуметром и планом самоконтроля. В течение 1 нед после выписки следует предусмотреть посещение участкового или семейного врача.

### Особенности фармакотерапии ночной астмы

Ночная астма (НА) является значимой клинической проблемой и требует самого пристального внимания. Наиболее простым и доступным методом для оценки суточных изменений функциональных показателей в дневное и ночное время является пикфлоуметрия. У больных с НА необходим поиск и коррекция таких факторов, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ночное апноэ, контакт с аллергенами.

Схемы лечения НА представлены на рисунках 28.3, 28.4.



**Рисунок 28.3** Схема лечения НА при легкой БА



**Рисунок 28.4** Схема лечения НА при среднетяжелой и тяжелой БА

### Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под редакцией академика РАМН Чучалина А.Г. М.: Атмосфера, 2002; 1–160.
2. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С., Сенкевич Я.Ю., Дидковский Н.А., Волков А.И. (рук.). Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (Формулярная система). Пульмонология. Приложение, 1999; 3–40.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 1985–158.
4. Beveridge R.C., Grunfeld A.F., Hodder R.V., Verbeek P.R., for the CAEP/CTS Asthma Advisory Committee. Guidelines for the emergency management of asthma in adults. Canadian Medical Association Journal. 1996; 155: 25–37.
5. British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. Thorax 1997; 52 (Suppl 1): 1–21.
6. Cobridge T.C., Hall J.B. The assessment and management of adults with status asthmaticus. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 151: 1296–1316.
7. Global Initiative for asthma. Pocket Guide for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 1998. NIH Publication №96-3659B.
8. National Heart, Lung, and Blood Institute. Highlights of the Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: Bethesda, Md: Department of Health and Human Services, NIH publication № 97–4051A, 1997.
9. USP Therapy. Asthma. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1997.



## Симбикорт Турбухалер: новые возможности в лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенные пульмонологические заболевания, приводящие к значительному снижению качества жизни пациентов и высоким расходам системы здравоохранения, поэтому поиск эффективных и безопасных лекарственных

средств для их лечения относится к наиболее актуальным вопросам современной медицины.

В настоящее время доказано, что самыми эффективными препаратами для контроля БА являются ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС). Согласно рекомендациям международных экспертов

(GINA), они показаны всем больным с персистирующей БА, в том числе и при легком течении заболевания (NIH/NHLBI, 1998). Наряду с ИГКС важную роль в терапии БА играют  $\beta_2$ -агонисты пролонгированного действия. В клинических исследованиях доказана большая эффективность комбинаций ИГКС с  $\beta_2$ -агонистами пролонгированного действия по сравнению с повышенными дозами ИГКС.

ИГКС и пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты оказывают комплементарное действие. Глюкокортикоиды повышают экспрессию гена  $\beta_2$ -рецептора и уменьшают его потенциальную десенситизацию, в то время как  $\beta_2$ -агонисты активируют глюкокортикоидные рецепторы, повышая их чувствительность к стероидзависимой активации. Кроме того,  $\beta_2$ -агонисты угнетают сокращение гладкой мускулатуры бронхов в ответ на бронхоконстрикторные стимулы, препятствуют пропотеванию плазмы в просвет дыхательных путей, притоку воспалительных клеток во время обострений БА, а также повышают депозицию ИГКС в дыхательных путях.

Одной из наиболее эффективных комбинаций является препарат **СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР**, в состав которого входят  $\beta_2$ -агонист пролонгированного действия формотерол (4,5 мкг) и глюкокортикоид с выраженным местным противовоспалительным действием будесонид (160 мкг). Формотерол отличается от других адренормиметиков улучшенными фармакокинетическими свойствами и высокой селективностью к  $\beta_2$ -рецепторам. Его бронхорасширяющий эффект начинается так же быстро (через 1—3 мин), как у салбутамола, и продолжается так же длительно (12 часов), как у салметерола. Функциональные легочные показатели у больных БА под влиянием формотерола начинают улучшаться в течение первого часа после введения, маркеры воспаления — в течение 3—5 часов. Добавление формотерола к

будесониду уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы, улучшает функцию легких и уменьшает частоту обострений заболевания.

В крупном мультицентровом исследовании FASET, включавшем 852 больных БА, комбинация формотерола и будесонида превосходила по эффективности высокие дозы будесонида и приводила к повышению качества жизни больных. В другом рандомизированном контролируемом исследовании показано, что сочетанное применение формотерола (24 мг/сут) и будесонида (200 мкг/сут) так же эффективно снижает маркеры воспаления индуцированной мокроты у больных БА, как и будесонид в высокой дозе (800 мкг/сут).

К важным достоинствам Симбикорта Турбухалера относится возможность гибкой адаптации дозы препарата в зависимости от выраженности симптомов и течения БА. Начальная доза препарата составляет 2 ингаляции 2 раза в сутки. После улучшения симптомов БА возможен переход на 1 ингаляцию 2 раза в сутки или даже однократный прием одной дозы препарата. При ухудшении симптомов, например, во время острой респираторной вирусной инфекции, дозы могут быть опять увеличены без необходимости перехода на новый препарат. Кроме того, Симбикорт Турбухалер обеспечивает эффективную доставку лекарственных средств в дыхательные пути благодаря порошковому ингалятору Турбухалер. Данная система доставки проста в обращении, снабжена счетчиком доз и более эффективна, чем обычные дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), поскольку депозиция препарата в легких при использовании Турбухалера достигает 32% от введенной дозы, что превышает таковую при применении ДАИ в 2 раза. Поэтому один вдох через Турбухалер равен двум вдохам через ДАИ.

Симбикорт — единственная комбинация ИГКС и пролонгированного  $\beta_2$ -агониста, которая обеспечивает быстрое начало действия препарата. В двойном слепом перекрестном исследовании было показано более быстрое наступление эффекта Симбикорта Турбухалера (одна и две ингаляции в сутки), чем комбинации салметерола и флутиказона (50/250 мкг) в порошковом ингаляторе. Преимущество Симбикорта проявлялось уже через 3 минуты после ингаляции и сохранялось на протяжении 3 часов. Через 3 часа у больных, получавших будесонид/формотерол в обеих дозировках, наблюдались более высокие показатели ОФВ<sub>1</sub>, чем при применении салметерола/флутиказона.

Более того, в двух крупных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших 523 и 616 больных, доказано, что однократное введение Симбикорта больным с легкой и среднетяжелой БА не уступает по эффективности двухкратному приему препарата и превосходит по эффективности будесонид. Возможность одно-

кратного введения Симбикорта позволяет улучшить приверженность больных лечению, которая в целом у больных БА не превышает 40%.

Высокая эффективность Симбикорта Турбухалера была доказана в клинических исследованиях и при ХОБЛ. В двойном слепом многоцентровом исследовании с участием 812 пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ лечение Симбикортом (2 ингаляции 2 раза в день) приводило к большему снижению числа тяжелых обострений по сравнению с плацебо и монотерапией будесонидом и формотеролом. У пациентов с тяжелой ХОБЛ на фоне приема препарата наблюдалось значительное снижение частоты обострений заболевания по сравнению с монотерапией формотеролом.

Безопасность и переносимость составных компонентов Симбикорта Турбухалера основана на опыте применения будесонида в течение 9 млрд человекоднев и формотерола — 345 млн человекоднев, в том числе у детей, начиная с 6-летнего возраста.



## Как можно избежать рецидива респираторной инфекции при бронхиальной астме

Большой проблемой для больных, страдающих бронхиальной астмой, являются рецидивирующие респираторные инфекции — доказанные триггеры обострения заболевания.

Применение иммуномодуляторов микробного происхождения позволяет оказывать воздействие на различные звенья иммунной системы. **РИБОМУНИЛ** обладает уникальным сочетанием

свойств пероральной вакцины и неспецифического иммунокорректора. В состав препарата входят рибосомы (*Klebsiella pneumoniae* — 35%, *Str. pneumoniae* — 30%, *Str. pyogenes* — 30%, *Haemophilus influenzae* — 5%) и селективные мембранные фракции (протеогликаны мембранной части *Klebsiella pneumoniae*). Рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бакте-

рий, и при попадании в организм вызывают образование специфических антител к этим возбудителям, обеспечивая **эффект вакцины**. Мембранные протеогликианы стимулируют неспецифический иммунитет, усиливая активность фагоцитирующих клеток, стимулируя функцию Т- и В-лимфоцитов, продукцию иммуноглобулинов типа IgA, интерлейкина-1, а также альфа-интерферона. Главными отличиями рибомунила от бактериальных лизатов являются более выраженная иммуногенность, а также возможность переключения Th2-типа иммунного ответа на Th1-тип, что и позволяет применять этот препарат у пациентов, страдающих atopическими заболеваниями.

Свойства рибомунила обеспечили препарату хорошую эффективность в клинической практике, подтвержденную в 19 европейских двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях и обобщенных в метаанализе (n=2117: 902 взрослых пациента, 1215 детей; n=1062 — прием рибомунила, n=1055 — плацебо).

После курса терапии рибомунилом у 14 пациентов с неатопической бронхиальной астмой и рецидивирующими респираторными инфекциями (5—10 эпизодов в год) отмечено значительное снижение продукции моноцитами интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6 и увеличение продукции интерлейкина-2 лимфоцитами.

Использование рибомунила у 36 детей с бронхиальной астмой позволило добиться достоверного (p < 0,05) снижения заболеваний ОРВИ с 6—8 до 2—3 раз в год, а так-

же существенного (p < 0,01) уменьшения частоты приступов астмы, что привело к снижению интенсивности базисной терапии [Лебеденко А.А. с соавт. 1996]. Значительное клиническое улучшение течения бронхиальной астмы: уменьшение числа рецидивов респираторной инфекции и потребности антибиотиков (p < 0,0001 в сравнении с исходным, p < 0,05 в сравнении с плацебо), отмечено у 80 детей в возрасте от 3 до 12 лет. Применение рибомунила также способствует уменьшению потребности в симпатомиметиках и глюкокортикоидах (n=2021).

Бактериальный иммунокорректор рибомунил можно использовать в комплексе терапевтических мероприятий у больных, страдающих бронхиальной астмой.

#### Литература:

1. Караулов А.В. с соавтр. *Российский журнал иммунологии* 1999; 4 (4): 315—18.
2. Bellanti J.A., et al. *BioDrugs* 2003; 17(5): 355—67.
3. Bene M.C. et al. *Adv Exp Med Biol.* 1995; 371B: 1563—6.
4. Galioto G.B. et al. *Int J Immunotherapy* 2001; 17: 31—40.
5. Giovannini M. et al. *Int J Immunotherapy* 2000; 16: 67—75.
6. Menardo J.I. et al. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* 1990.
7. Moniuszko T. et. Al. *Pneumonol Alergol Pol* 1995; 63 Suppl 2: 71—5.
8. Pietraszek J. et al. Abst 697. *The IPA World Congress of paediatrics* 1998.

# Глава 29. Хроническая обструктивная болезнь легких

## Указатель описаний ЛС

|  |     |
|--|-----|
| <b>Адреномиметики</b>  |     |
| Салметерол   | 748 |
| Сальбутамол  | 750 |
| Сальбен  | 749 |
| Сальгим  | 753 |
| Сальгос  | 753 |
| Биастен  | 642 |
| Фенотерол  | 772 |
| Беротек Н  | 638 |
| Формотерол   | 787 |
| Оксис Турбухалер   | 726 |
| Форадил  | 785 |
| <b>Антибиотики/муколитики</b>  |     |
| Тиаменфикола глицинат  |     |
| ацетилцистеинат  |     |
| Флуимуцил-антибиотик ИТ  | 775 |
| <b>Антимикробные ЛС</b>  |     |
| Азитромицин  | 606 |
| Зитролид   | 668 |
| Хемомицин  | 794 |
| Амоксициллин   | 614 |
| Флемоксин Солютаб  | 774 |
| Амоксициллин/клавуланат  | 615 |
| Аугментин  | 624 |
| Медоклав   | 701 |
| Панклав  | 730 |
| Кларитромицин  | 680 |
| Клабакс  | 680 |
| Клацид СР  | 682 |
| Клеримед   | 683 |
| Фромилид   | 788 |
| Левифлоксацин  | 693 |
| Таваник  | 763 |
| Моксифлоксацин   | 715 |
| Авелокс  | 606 |
| Спарфлоксацин  | 757 |
| Спарфло  | 756 |
| Цефотаксим   | 802 |
| Цефтриаксон  | 804 |
| Медаксон   | 700 |
| Офрамакс   | 728 |
| Ципрофлоксацин   | 806 |
| Ципролет   | 808 |
| Цифран   | 809 |
| Цифран ОД  | 810 |
| <b>Глюкокортикоиды</b>   |     |
| Беклометазон   | 632 |
| Беклоджет 250  | 631 |
| Будесонид  |     |
| Бенакорт   | 636 |
| Бенарин  | 636 |
| Пульмикорт   | 739 |
| Метилпреднизолон   | 706 |
| Флутиказон   | 781 |
| <b>Диметилксантины</b>   |     |
| Теофиллин  | 765 |
| <b>Комбинированные средства</b>  |     |
| Будесонид/формотерол   |     |
| Симбикорт Турбухалер   | 755 |
| Ипратропия бромид/фенотерол  |     |
| Беродуал   | 637 |
| Беродуал Н   | 638 |
| <b>Муколитики и отхаркивающие ЛС</b>   |     |
| Амброксол  | 610 |
| Медовент   | 700 |
| Ацетилцистеин  | 629 |
| Флуимуцил гранулы  | 777 |
| Флуимуцил раствор  | 778 |
| Флуимуцил таблетки   | 779 |
| Бромгексин   | 644 |
| Карбоцистеин   | 677 |
| Сальбутамол/бромгексин/<br>гваифенезин/ментол                                  |     |
| Аскорил экспекторант   | 622 |
| <b>М-холинолитики</b>  |     |
| Ипратропия бромид  | 672 |
| Атровент Н   | 623 |
| <b>Противовоспалительные средства с<br/>тронностью к респираторному тракту</b> |     |
| Фенспирид  |     |
| Эреспал  | 813 |

Хроническая обструктивная болезнь легких — экологически опосредованное хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы, которое характеризуется развитием сначала частично обратимой, а в итоге — необратимой бронхиальной обструкции. ХОБЛ, как правило, является первично хроническим заболеванием, которое развивается у предрасположенных лиц и характеризуется длительным, неуклонно прогрессирующим течением с исходом в хроническую ДН и легочное сердце.

## Эпидемиология

ХОБЛ относится к распространенным заболеваниям человека. Во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ХОБЛ: только за период с 1990 по 1997 г. этот показатель увеличился на 25% у мужчин и на 69% у женщин. В ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост заболеваемости.

Эпидемиологические данные о заболеваемости и смертности часто недооценивают значение и распространенность ХОБЛ, так как обычно она не диагностируется до развития клинически выраженных и относительно тяжелых стадий заболевания. По данным Европейского респираторного общества, только 25% случаев заболевания диагностируется своевременно. В России диагностика ХОБЛ находится на еще более низком уровне. По официальным данным Министерства здравоохранения РФ, в стране насчитывается около 1 000 000 пациентов с ХОБЛ (по расчетным данным > 11 000 000 человек). В США заболеваемость ХОБЛ приближается к 15 000 000 человек.

## Классификация

В настоящее время принята классификация ХОБЛ, в которой основным показателем тяжести заболевания

**СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**

**хроническая обструктивная болезнь легких**

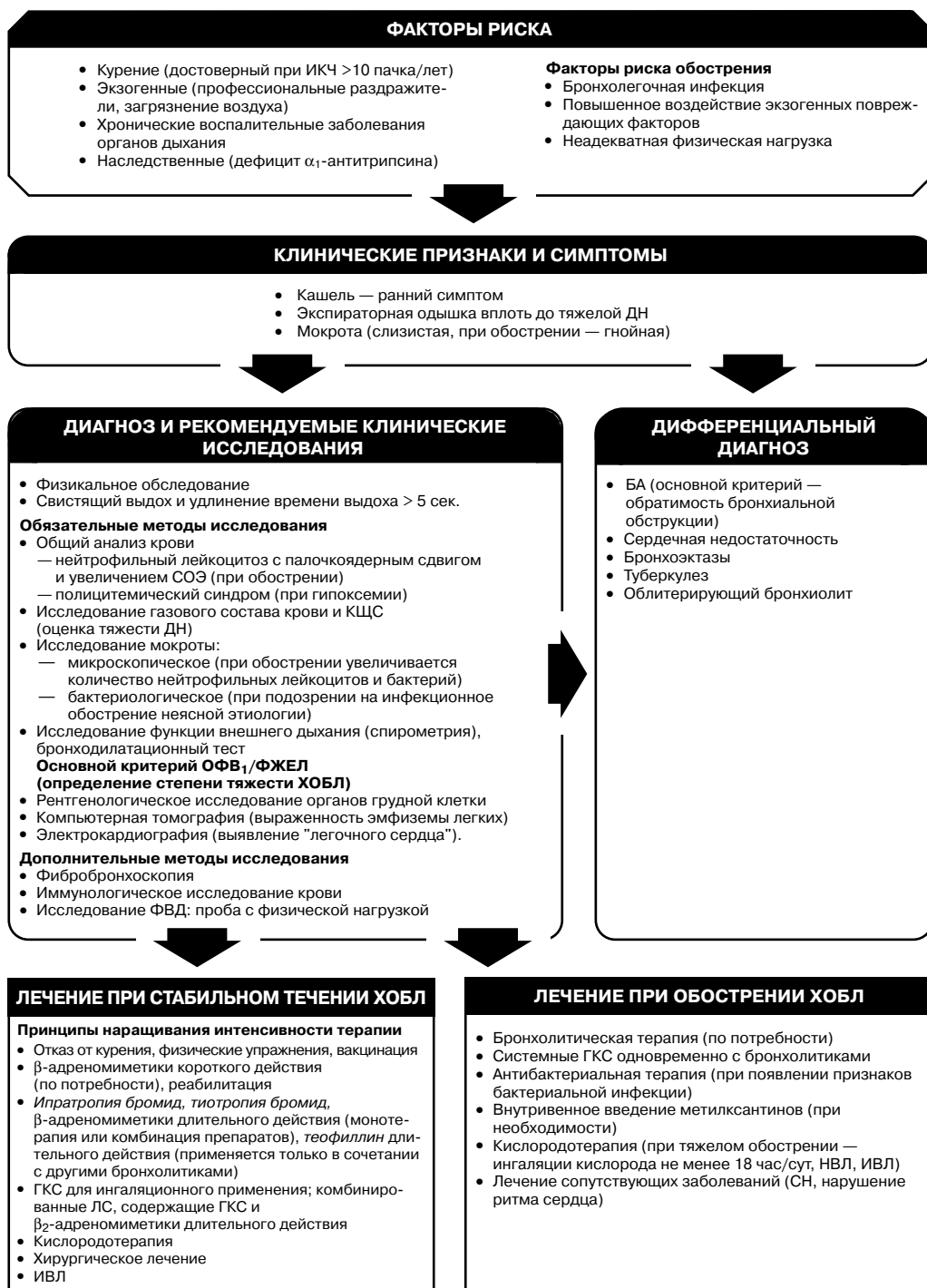


Таблица 29.1. Классификация ХОБЛ по степени тяжести заболевания (GOLD 2003 г.)

| Стадия                               | Характеристика   |
|--------------------------------------|--|
| <b>Повышенный риск развития ХОБЛ</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ нормальные показатели спирометрии</li> <li>■ хронические симптомы (кашель, продукция мокроты)</li> </ul>  |
| <b>I Легкое течение</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math></li> <li>■ <math>ОФВ_1 \geq 80\%</math> от должных величин</li> <li>■ хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда</li> </ul>  |
| <b>II Среднетяжелое течение</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math></li> <li>■ <math>50\% \leq ОФВ_1 &lt; 80\%</math> от должных величин</li> <li>■ хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда</li> </ul>  |
| <b>III Тяжелое течение</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math></li> <li>■ <math>30\% \leq ОФВ_1 &lt; 50\%</math> от должных величин</li> <li>■ хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда</li> </ul>  |
| <b>IV Крайне тяжелое течение</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math></li> <li>■ <math>ОФВ_1 &lt; 30\%</math> от должных величин или</li> <li>■ <math>ОФВ_1 &lt; 50\%</math> от должных величин в сочетании с ХДН или правожелудочковой недостаточностью</li> </ul> |

является значение  $ОФВ_1$  — все его значения относятся к постбронходилатационным (табл. 29.1).

У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания на основании преобладания тех или иных проявлений выделяют 2 клинические формы ХОБЛ: эмфизематозную и бронхитическую.

## Этиология и патогенез

### Факторы, предрасполагающие к развитию ХОБЛ:

- A** ■ курение (как активное, так и пассивное);
- длительное воздействие профессиональных раздражителей (пыль, химические раздражающие вещества, пары кислот и щелочей);
  - загрязнение воздуха;
  - хронические воспалительные заболевания органов дыхания, возникающие в детском и продолжающиеся в подростковом и взрослом возрасте (особенно облитерирующий бронхолит);
  - наследственные факторы (дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина).

### Факторы, провоцирующие обострение заболевания:

- бронхолегочная инфекция;
- повышенное воздействие экзогенных повреждающих факторов;
- неадекватная физическая нагрузка.

Согласно современной концепции, ХОБЛ имеет воспалительную природу.

Действие факторов внешней среды приводит:

- к нарушению мукоцилиарного клиренса, в результате чего возникает мукостаз и обструкция мелких бронхиол;
- непосредственному повреждению слизистой оболочки бронхов, которое сопровождается повышением тонуса блуждающего нерва, и, как следствие, усилению бронхоспастической реакции.

Одновременно происходит миграция в легкие нейтрофилов, Т-лимфоцитов, активация легочных макрофагов:

- нейтрофилы выделяют непомерно большое количество свободных радикалов, обладающих мощным повреждающим действием на эпителий ДП;
- медиаторы воспаления, продуцируемые макрофагами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами также способны оказы-

вать повреждающее действие и поддерживать воспаление;

- в условиях высокой концентрации нейтрофилов нарушается баланс протеазы/антипротеазы. В результате преобладания протеолитической активности происходит разрушение структурных элементов альвеол, развивается эмфизема. **Наиболее быстро этот процесс происходит у пациентов с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина.**

Весь комплекс вышеописанных механизмов приводит к формированию двух основных клинических синдромов, характеризующих ХОБЛ: **нарушению бронхиальной проходимости и развитию центрилобулярной или панлобулярной эмфиземы.**

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Длительное время ХОБЛ протекает без выраженных клинических проявлений.

**Д** ■ **Кашель** является наиболее ранним симптомом заболевания (появляется обычно в возрасте 40—50 лет). К этому же времени в холодные сезоны начинают возникать эпизоды респираторной инфекции, не связываемые сначала в одно заболевание.

**Д** ■ **Одышка**, ощущаемая впервые при физической нагрузке, возникает в среднем на 10 лет позже появления кашля (крайне редко дебют заболевания может начинаться с одышки) и может варьироваться в очень широких пределах — от ощущения нехватки воздуха при стандартных физических нагрузках до тяжелой ДН.

**Д** ■ **Мокрота** (непостоянный симптом) выделяется в небольшом (редко > 50 мл в/сут) количестве, имеет слизистый характер.

Эти симптомы наиболее выражены утром.

**Выраженность клинических проявлений зависит от:**

- стадии заболевания;
- фазы процесса;
- скорости прогрессирования заболевания.

В **первой стадии** пациентов может беспокоить кашель с отхождением небольшого количества мокроты; одышки, как правило, нет. Она нарастает по мере увеличения тяжести заболевания и является **ведущим симптомом в III и IV стадиях.**

**Обострения ХОБЛ** проявляются усугублением всех клинических симптомов заболевания, появлением гнойной мокроты и увеличением ее количества. Наиболее тяжело протекают обострения у пациентов с  $ОФВ_1 < 50\%$ , а в IV стадии заболевания могут быть угрожающими для жизни.

**По мере прогрессирования ХОБЛ промежутки между обострениями становятся короче, а клинические проявления в фазы ремиссии и обострения более выраженными**, появляются стойкие признаки ДН, нарастает легочная гипертензия, формируется “легочное сердце”.

Более чем в 90% случаев у пациентов с ХОБЛ имеются сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта, которые оказывают влияние на тяжесть основного процесса и выбор комплексной фармакотерапии.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Пациенты, как правило, обращаются к врачу на II стадии ХОБЛ в связи с его

частыми обострениями или возникновением одышки при физической нагрузке.

### Анамнез

При расспросе пациента необходимо обратить внимание на следующие факторы:

- Наличие и сочетание факторов риска (одновременное наличие нескольких факторов риска значительно утяжеляет течение заболевания). Если пациент курит или курил, то рассчитывается индекс курящего человека:

$ИКЧ \text{ (пачка/лет)} = [\text{число выкуренных сигарет (сутки)} \times \text{стаж курения (годы)}] / 20.$

**ИКЧ > 10 пачка/лет является достоверным фактором риска развития ХОБЛ.**

- Наличие факторов, провоцирующих обострение.
- Наличие сопутствующих заболеваний.
- Эффективность и переносимость ранее проводимого лечения, соблюдение пациентом предписаний врача.

### Физикальное обследование

О бронхиальной обструкции свидетельствует свистящий выдох и удлинение времени выдоха > 5 сек.

Однако общая роль физикального обследования в диагностике ХОБЛ и определении степени тяжести заболевания невелика.

### Обязательные лабораторные и инструментальные методы исследования

#### Общий анализ крови

При обострении ХОБЛ обычно наблюдается **нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и увеличением СОЭ.**

С развитием гипоксемии формируется полицитемический синдром, который характеризуется:

- повышением числа эритроцитов;
- высоким уровнем гемоглобина;
- низкой СОЭ;
- повышением гематокрита (у женщин > 47%, у мужчин > 52%);
- повышением вязкости крови.

### Исследование газов крови и КЩС

Проводится у пациентов с ДН для оценки степени ее тяжести.

### Исследование мокроты

**Микроскопическое исследование** мокроты дает информацию о характере воспалительного процесса и его выраженности. Главными клеточными элементами вне обострения заболевания являются макрофаги. При обострении мокрота становится более вязкой, приобретает гнойный характер (увеличивается количество нейтрофильных лейкоцитов и бактерий). Учитывая преобладание среди пациентов с ХОБЛ лиц пожилого возраста, целесообразно также исследование мокроты на атипичные клетки.

**Бактериологическое исследование** мокроты проводят при подозрении на инфекционное обострение неясной этиологии.

### Исследование функции внешнего дыхания

Для выявления ХОБЛ на ранних этапах его развития всем пациентам с хроническим кашлем и продукцией мокроты, наличием в анамнезе факторов риска, даже при отсутствии одышки, должна выполняться спирография.

Наиболее чувствительным критерием нарушения бронхиальной проходимости является отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ .

$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ , определенное в период ремиссии болезни, свидетельствует об обструктивных нарушениях и характерно для всех пациентов с ХОБЛ, независимо от стадии заболевания. Обструкция считается хронической, если, не-

смотря на проводимую терапию, она регистрируется  $\geq 3$  р/год. Этот показатель является ранним признаком ограничения воздушного потока даже при сохранении  $ОФВ_1 \geq 80\%$  от должных величин.


$ОФВ_1$ , оцененный после ингаляции стандартных доз бронхолитиков (**бронходилатационный тест**), является не только показателем тяжести заболевания, но и критерием эффективности лечения ингаляционными ГКС или комбинированными препаратами (ингаляционный ГКС+ $\beta_2$ -адреномиметик длительного действия).

По протоколу **бронходилатационный тест** выполняется после вдыхания 400 мкг  $\beta_2$ -адреномиметика и/или 80 мкг М-холиноблокатора. Бронхолитики должны вводиться с помощью дозированного ингалятора через спейсер или, если нет уверенности в том, что пациент может вдохнуть точно установленную дозу, через небулайзер. Оценивается прирост  $ОФВ_1$  по отношению к исходной величине после вдыхания  $\beta_2$ -адреномиметика короткого действия через 15—30 мин или после вдыхания М-холиноблокатора короткого действия через 45 мин. Прирост  $ОФВ_1$  рассчитывают по формуле:

$$[ОФВ_1, \text{исх.}(\%) =$$

$$ОФВ, \text{дилат. (мл)} - ОФВ, \text{исх. (мл)} \times 100\%] / ОФВ, \text{исх.}$$

### Рентгенологическое исследование органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки позволяет исключить заболевания, имеющие сходные клинические проявления  См. "Дифференциальный диагноз".

При легкой степени ХОБЛ существенные рентгенологические изменения, как правило, не обнаруживаются.

### Компьютерная томография

Компьютерная томография (в меньшей степени — рентгенография органов грудной клетки) позволяет выявить и оценить степень выраженности эмфиземы легких.

### Электрокардиография

Данные ЭКГ позволяют исключить заболевания сердца, которые могут сопровождаться развитием сходных клинических проявлений и выявить признаки гипертрофии правых отделов сердца (проявление такого осложнения ХОБЛ, как "легочное сердце").

## Дополнительные методы исследования

### Фибробронхоскопия

Проводится с целью:

- дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления;
- оценки состояния слизистой оболочки бронхов;
- микробиологического исследования бронхиального содержимого (при прицельной биопсии или бронхоальвеолярном лаваже).

### Иммунологическое исследование крови

Оценка иммунного статуса выполняется при неуклонном прогрессировании заболевания.

### Проба с физической нагрузкой

Проводится для оценки степени бронхиальной обструкции у пациентов при:

- несоответствии выраженности одышки снижению значений  $ОФВ_1$  (когда одышка более выражена, чем снижение  $ОФВ_1$ );
- для отбора пациентов на реабилитационные программы.

Предпочтение отдается выполнению шаговой пробы (тест с 6-минутной ходьбой). Перед началом и в конце исследования оценивается выраженность одышки.

### Качество жизни

Оценивается по специальным анкетам и позволяет уточнить следующие моменты:

- характер течения заболевания;
- степень адаптации пациента к наличию болезни;
- степень нарушения повседневной активности пациента.

**Диагноз ХОБЛ считается достоверным при наличии и сочетании следующих признаков:**

- факторов риска;
- клинических проявлений, главными из которых являются кашель и экспираторная одышка;
- неуклонно прогрессирующего нарушения бронхиальной проходимости, оцениваемого по данным спирометрии;
- отсутствия других заболеваний, которые могут привести к появлению аналогичных симптомов.

Диагностические и прогностические критерии бронхитической и эмфизематозной формы ХОБЛ при тяжелом и

крайне тяжелом течении представлены в **таблице 29.2.**

### Дифференциальный диагноз

Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между ХОБЛ и БА (табл. 29.3).

**Наиболее важным дифференциально-диагностическим признаком** является обратимость бронхиальной обструкции. Известно, что у больных ХОБЛ при бронходилатационном тесте прирост  $ОФВ_1 \leq 12\%$  (или  $\leq 200$  мл) от исходного, а у пациентов с БА, как правило, он  $\geq 15\%$  (или  $>200$  мл).

Примерно 10% пациентов с ХОБЛ страдают также и БА. Как правило, это пациенты, имеющие в анамнезе длительный стаж курения и/или профессиональные вредности. В клинической картине заболевания, наряду с кашлем, выделением

**Таблица 29.2. Сравнительная характеристика основных клинических форм ХОБЛ при среднетяжелом и тяжелом течении**

| Симптомы заболевания                          | Бронхитическая форма (центрилобулярная эмфизема) "синие отечники" | Эмфизематозная форма (панлобулярная эмфизема) "розовые пыхельщики" |
|---|---|--|
| Соотношение выраженности основных симптомов   | Кашель > одышка   | Одышка > кашель  |
| Обструкция бронхов                            | Выражена  | Выражена   |
| Гиперинфляция (повышенная воздушность) легких | Слабо выражена  | Сильно выражена  |
| Кожный покров                                 | Диффузный синий   | Розово-серый   |
| Кашель  | С гиперсекрецией мокроты  | Малопродуктивный   |
| Изменения на рентгенограмме грудной клетки    | Диффузный пневмосклероз   | Эмфизема легких  |
| "Легочное сердце"                             | В среднем и пожилом возрасте, более ранняя декомпенсация          | В пожилом возрасте, более поздняя декомпенсация                    |
| Полицитемия, эритроцитоз                      | Часто выражена, вязкость крови повышена                           | Не характерна  |
| Кахексия                                      | Не характерна   | Часто имеется  |
| Вес больного                                  | Тучные больные  | Снижение веса  |
| Функциональные нарушения                      | Признаки прогрессирующей ДН и СН                                  | Преобладание ДН  |
| Нарушения газообмена                          | $< P_{aO_2}$ ; возможно $\geq P_{aCO_2}$                          | $< P_{aO_2}$ ; $\leq P_{aCO_2}$                                    |
| Смерть  | В среднем возрасте  | В пожилом возрасте   |

**Таблица 29.3. Основные критерии дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА**

| Признаки                                     | ХОБЛ   | БА   |
|--|--|--|
| Появление клинических проявлений заболевания | Как правило, у лиц $\geq 40$ лет                                       | Чаще детский и молодой <sup>1</sup>                |
| Курение в анамнезе                           | Характерно   | Не характерно                                      |
| Внелегочные проявления аллергии <sup>2</sup> | Не характерны  | Характерны   |
| Клинические проявления (кашель и одышка)     | Постоянны, медленно прогрессируют                                      | Появляются приступообразно                         |
| Наличие БА у родственников                   | Не характерно  | Характерно   |
| Бронхиальная обструкция                      | Мало обратима или необратима<br>Бронходилатационный тест отрицательный | Обратима<br>Бронходилатационный тест положительный |
| Суточная вариабельность ПСВ                  | < 15 %   | > 15 %   |
| Наличие "легочного сердца"                   | Характерно при тяжелом течении   | Не характерно                                      |
| Тип воспаления <sup>3</sup>                  | Преобладают нейтрофилы   | Преобладают эозинофилы                             |
| Эффективность ГКС                            | Низкая   | Высокая  |

<sup>1</sup> БА может начинаться в среднем и пожилом возрасте

<sup>2</sup> Аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит, крапивница

<sup>3</sup> Тип воспаления ДП наиболее часто определяется путем микроскопического исследования мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа

мокроты и одышкой, отмечаются приступы удушья или затрудненного дыхания. У этих пациентов нередко отмечается более высокая обратимость бронхиальной обструкции, эозинофилия бронхиального секрета и чувствительность к ГКС.

В ряде случаев возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики ХОБЛ и с другими заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления.

**Для сердечной недостаточности характерны:**

- хрипы в нижних отделах легких (при аускультации);
- значительное снижение фракции выброса левого желудочка и расширение полостей сердца (по данным ультразвукового исследования);
- расширение границ сердца, застойные явления вплоть до отека легких (при рентгенографии органов грудной клетки);
- при исследовании ФВД определяются нарушения по рестриктивному типу, обструктивные нарушения не характерны.

**При наличии бронхоэктазов отмечается:**

- отделение большого количества гнойной мокроты;
- частая связь с бактериальной инфекцией;
- грубые влажные разнокалиберные хрипы (при аускультации);
- изменение пальцев по типу "барабанных палочек";
- расширение бронхов, утолщение их стенок (на рентгенограммах грудной клетки или КТ легких).

**Для туберкулеза характерно:**

- заболевание в любом возрасте;
- очагово-инфильтративные изменения при рентгенографии;
- выявление в мокроте *Mycobacterium tuberculosis*;
- высокая заболеваемость туберкулезом в данном регионе.

**Облитерирующий бронхолит:**

- развивается в молодом возрасте;
- отсутствует связь с курением;
- имеется указание на контакт с парами, дымом;
- сочетается с ревматоидным артритом;

- на КТ легких при выдохе определяют очаги пониженной плотности.

## Общие принципы лечения

### Основные цели лечения:

- предотвращение прогрессирования заболевания;
- уменьшение выраженности клинических проявлений;
- предупреждение развития обострений;
- профилактика и лечение осложнений;
- снижение смертности;
- повышение толерантности к физической нагрузке;
- улучшение качества жизни.

Учитывая вышеназванные цели, существуют следующие направления лечения ХОБЛ:

- снижение влияния факторов риска;
- лечение при стабильном течении ХОБЛ;
- лечение при обострении ХОБЛ.

### Снижение влияния факторов риска

**А** ■ **Прекращение курения** — первый обязательный шаг в программе лечения ХОБЛ. Прекращение курения является единственным наиболее эффективным и экономически обоснованным способом, позволяющим сократить риск развития ХОБЛ и предотвратить прогрессирование заболевания.

**А** ■ Снижение риска неблагоприятного влияния других раздражающих факторов.

## Лечение при стабильном течении ХОБЛ

**Основной принцип лечения:** ступенчатое увеличение объема терапии в зависимости от тяжести течения заболевания.

Используются следующие подходы:

- немедикаментозное лечение;
- фармакотерапия;
- хирургическое лечение.

### Немедикаментозное лечение:

- исключение факторов риска;
- кислородотерапия;
- реабилитационные программы.

**А** | **Кислородотерапия** применяется у пациентов с ДН. Использование кислорода у пациентов с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях. Такая форма терапии называется ДКТ.

### Постоянная кислородотерапия показана при:

- $P_{aO_2} < 55$  мм рт. ст. или  $S_{aO_2} < 88\%$  в покое;
- $P_{aO_2} 56—59$  мм рт. ст. или  $S_{aO_2} = 89\%$  при наличии ХЛС и/или эритроцитоза ( $Ht > 55\%$ ).

### "Ситуационная" кислородотерапия показана при:

- $P_{aO_2} < 55$  мм рт. ст. или  $S_{aO_2} < 88\%$  при физической нагрузке;
- $P_{aO_2} < 55$  мм рт. ст. или  $S_{aO_2} < 88\%$  во время сна.

**Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, должны оцениваться только во время стабильного состояния пациентов** (через 3—4 нед после завершения обострения ХОБЛ).

**Целью ДКТ** является повышение  $P_{aO_2} \geq 60$  мм рт. ст. в покое и/или  $S_{aO_2} \geq 90\%$ . Оптимальным считается поддержание  $P_{aO_2}$  в пределах 60—65 мм рт. ст.

**Перед назначением ДКТ необходимо убедиться в неэффективности фармакотерапии** (максимально возможное лечение не приводит к повышению концентрации кислорода в крови выше пороговых значений).

**Эффекты ДКТ:**

- А** ■ является единственным методом терапии, способным снизить летальность при ХОБЛ с ДН (ДКТ  $\geq$  15 ч/сут повышает продолжительность жизни пациентов с ДН);
- А** ■ обратное развитие и предотвращение прогрессирования легочной гипертензии;
- С** ■ уменьшение одышки и повышение толерантности к физическим нагрузкам;
- А** ■ снижение уровня гематокрита;
- С** ■ улучшение функции и метаболизма дыхательных мышц;
- С** ■ улучшение нейропсихологического статуса пациентов;
- С** ■ снижение частоты госпитализации пациентов.

**В** ДКТ противопоказана пациентам с умеренной гипоксемией ( $P_{aO_2} > 60$  мм рт. ст.).

Убедительных доказательств эффективности ИВЛ в рутинной терапии стабильной ХОБЛ в настоящее время не получено.

**Полноценная программа легочной реабилитации должна включать в себя:**

- обучение пациентов;
- оценку и коррекцию питания;
- физические упражнения.

Абсолютных противопоказаний к **легочной реабилитации** не существует, хотя следует подчеркнуть, что отсутствие мотивации пациента и неспособность им выполнять назначения врача могут служить серьезным препятствием для завершения предложенных программ и достижения значимого эффекта от них. Идеальными кандидатами для включения в реабилитационные программы являются пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

**К доказанным эффектам легочной реабилитации относятся:**

- улучшение физической работоспособности;
- снижение интенсивности одышки;
- улучшение качества жизни;
- снижение числа госпитализаций и дней, проведенных в стационаре;
- снижение выраженности депрессии и тревоги, связанных с ХОБЛ;
- снижение уровня смертности;
- тренировка дыхательной мускулатуры приносит положительный эффект, особенно в сочетании с физическими упражнениями общей направленности.

Программы легочной реабилитации позволяют улучшить состояние больных на длительное время.

**Образовательные программы** должны включать лекционный материал, предназначенный для пациентов и членов их семей. Темами таких занятий являются популярное освещение проблем физиологии ХОБЛ, возможностей терапии и способов коррекции образа жизни пациентов. Основным аспектом образовательных программ является пропаганда отказа от курения.

Наиболее рациональным **режимом питания** больных ХОБЛ является частый прием небольших порций пищи, так как при ограниченном вентиляционном резерве привычный объем пищи может приводить к заметному усилению одышки вследствие смещения диафрагмы. Оптимальным способом коррекции дефицита питания является сочетание дополнительного питания с **физическими упражнениями**, обладающими неспецифическим анаболическим эффектом.

**А** **Физические упражнения** показаны пациентам на всех стадиях заболевания:

- "Идеальная" длительность тренировочных программ пока точно не установлена, оптимальным сроком тренировок считается срок в 8 недель.
- Длительность одной физической тренировки, в зависимости от состояния больного, варьирует от 10 до 45 мин, кратность занятий — от 1 до 5 раз в неделю и интенсивность — от 50 %  $VO_{2max}$  до максимально переносимых нагрузок.

## Фармакотерапия

Применяются ЛС следующих групп:

- бронхолитики;
- ГКС;
- вакцины;
- муколитические ЛС.

**А** | **Бронхолитики** занимают главное место в комплексной терапии ХОБЛ, являясь основой симптоматического лечения.

Для уменьшения бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ применяются следующие группы ЛС:

- М-холиноблокаторы короткого и длительного действия;
- $\beta_2$ -адреномиметики короткого и длительного действия;
- метилксантины длительного действия;
- комбинированные ЛС.

**Бронхолитики**, в зависимости от тяжести заболевания, могут использоваться как "по потребности", так и постоянно. Наиболее обоснованно ингаляционное применение этих ЛС (необходимо обучать пациентов технике ингаляций). Приблизительно у 40% пациентов применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симптомов ХОБЛ, а также увеличить то-

лерантность к физической нагрузке. Бронхолитики пролонгированного действия (формотерол, салметерол, тиотропия бромид,) более эффективны и удобны при длительном приеме по сравнению с короткодействующими препаратами.

**А** | **М-холиноблокаторы** являются ЛС выбора в лечении среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (II—IV стадии болезни), как в составе монотерапии, так и в составе комплексной бронхолитической терапии, в том числе у пациентов, имеющих сопутствующие соматические заболевания (из-за меньшего спектра неблагоприятных воздействий на сердечно-сосудистую систему).

**А** | Применение **комбинации бронхолитических ЛС** повышает эффективность и снижает риск развития побочных эффектов в сравнении с повышением дозы одного ЛС.

## Лечение ХОБЛ I стадии (легкое течение)

### ЛС выбора:

*Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 1—2 дозы по потребности **или***

*Ипратропия бромид/фенотерол 50 мкг/20 мкг в ингаляциях 1—2 дозы по потребности **или***

*Сальбутамол 100 мкг в ингаляциях 1—2 дозы по потребности **или***

*Фенотерол 100 мкг в ингаляциях 1—2 дозы по потребности*

### Альтернативные ЛС:

*Сальбутамол внутрь 2—4 мг по потребности*

## Лечение ХОБЛ II стадии (среднетяжелое течение)

### АС выбора:

#### Схема 1

- A** | Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях по 2 дозы 4 р/сут постоянно **или**  
Салметерол 25 мкг в ингаляциях по 2 дозы 2 р/сут постоянно **или**  
Тиотропия бромид 18 мкг в ингаляциях 1 доза 1 р/сут постоянно **или**  
Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях по 1 дозе 2 р/сут постоянно

#### Схема 2

- A** | Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях по 2 дозы 4 р/сут постоянно **или**  
Тиотропия бромид 18 мкг в ингаляциях 1 доза 1 р/сут постоянно
- ±
- A** | Салметерол 25 мкг в ингаляциях по 2 дозы 2 р/сут постоянно **или**  
Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях по 1 дозе 2 р/сут постоянно
- ±
- Теофиллин (пролонгированная форма) внутрь по 0,2–0,3 г 2 р/сут постоянно

### Альтернативные АС:

- A** | Ипратропия бромид/фенотерол 50 мкг/20 мкг в ингаляциях по 2 дозы 4 р/сут постоянно
- ±
- Теофиллин (пролонгированная форма) внутрь по 0,2–0,3 г 2 р/сут постоянно

## Лечения ХОБЛ III и IV стадии (тяжелое и крайне тяжелое течение)

#### Схема 1

- A** | Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях по 2 дозы 4 р/сут постоянно **или**  
Тиотропия бромид 18 мкг в ингаляциях 1 доза 1 р/сут постоянно
- +
- A** | Салметерол 25 мкг в ингаляциях по 2 дозы 2 р/сут постоянно **или**  
Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях по 1 дозе 2 р/сут постоянно
- ±
- Теофиллин (пролонгированная форма) внутрь по 0,2–0,3 г 2 р/сут постоянно

#### Схема 2

- A** | Ипратропия бромид/фенотерол 50 мкг/20 мкг в ингаляциях по 2 дозы 4 р/сут постоянно

❖ Высокоselectивный  $\beta_2$ -агонист формотерол (**Форадил**) обладает уникальным сочетанием большой продолжительности бронхорасширяющего действия (12 часов) и быстрого начала действия — эффект наступает через 1–3 минуты после ингаляции [Eur Respir J 1997; 10: 2484–2489]. Сравнительные исследования также показали, что у больных с ХОБЛ формотерол обладает преимуществами более выраженного бронходилатирующего эффекта [Amer J Respir Crit Care Med 2001; 164: 778–784], быстрее и эффективнее повышает ОФВ<sub>1</sub> [Chest 2002; 121: 1058–669], эффективен даже при необратимой обструкции бронхов.

±

Теофиллин (пролонгированная форма) внутрь по 0,2–0,3 г 2 р/сут постоянно

**Бронхолитики короткого действия при II–IV стадии ХОБЛ** применяются по потребности, но не чаще чем через 6 ч:

- А** Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 2 дозы по потребности **или**  
Ипратропия/фенотерол бромид 50 мкг/20 мкг в ингаляциях 2 дозы по потребности **или**  
Сальбутамол 100 мкг в ингаляциях 2–4 дозы по потребности **или**  
Фенотерол 100 мкг в ингаляциях 2–4 дозы по потребности

Необходимость в применение высоких доз бронхолитиков через небулайзер возникает у пациентов с тяжелым ХОБЛ при неэффективности обычных ингаляционных способов применения ЛС. Эффективность небулайзерного применения бронхолитиков оценивается через 2 нед после начала терапии.

**В** Длительное применение ингаляционных ГКС или комбинаций ингаляционных ГКС с  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия показано при ежегодных или более частых обострениях ХОБЛ **тяжелого или крайне тяжелого течения** за последние три года.

**А** Использование ингаляционных ГКС (особенно в сочетании с  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия и/или М-холинолитиками длительного действия) может снизить частоту обострений и улучшить качество жизни больных ХОБЛ.

Эффективность применения ингаляционных ГКС при ХОБЛ менее выражена, чем при БА. Лишь у 10–30% пациен-

тов происходит существенное улучшение бронхиальной проходимости при длительном их использовании, число тяжелых и среднетяжелых обострений снижается на 25%.

В отличие от монотерапии ИГКС, комбинированная терапия ИГКС с добавлением  $\beta_2$ -агониста пролонгированного действия продемонстрировала высокую эффективность в терапии ХОБЛ.

К настоящему моменту проведены крупные международные исследования, которые продемонстрировали, что комбинированная терапия (ИГКС + пролонгированный бронходилататор, например будесонид/формотерол) значительно более эффективна, чем монотерапия ИГКС, особенно для пациентов, имеющих частые обострения в анамнезе:

- А** Беклометазон в ингаляциях 1500 мкг/сут в 4 приема **или**  
Будесонид в ингаляциях 1000 мкг/сут в 2 приема **или**  
Салметерол/флутиказон порошковый ингалятор 50 мкг/250 мкг по 1 дозе 2 р/сут **или**  
50 мкг/500 мкг в ингаляциях по 1 дозе 2 р/сут **или**  
Флутиказон в ингаляциях 1000 мкг/сут в 2 приема **или**  
Формотерол/будесонид 4,5 мкг/160 мкг в ингаляциях по 2 дозы 2 р/сут

Эффективность лечения ингаляционными ГКС или комбинированными препаратами (ингаляционный ГКС +  $\beta_2$ -адреномиметик длительного действия) оценивается с помощью бронходилатационного теста через 6–12 нед. Прирост ОФВ<sub>1</sub> более 15% и более 200 мл к исходной величине по результатам постбронходилататорной пробы является основанием для продолжения назначенного лечения.

**▣** См. методику проведения бронхо-дилатационного теста в разделе "Исследование функции внешнего дыхания").

С целью профилактики обострения ХОБЛ во время эпидемических вспышек гриппа применяются **вакцины**, которые назначаются однократно (осенью) или дважды (осенью и зимой) ежегодно.

**А** Гриппозная вакцина на 50% способна уменьшить тяжесть течения и снизить уровень смертности у больных ХОБЛ.

**В** Применяется также пневмококковая вакцина.

Бактериальные вакцины показаны для профилактики тяжелых обострений ХОБЛ II—IV стадий, повторяющихся более двух раз в год.

**Муколитические ЛС** при ХОБЛ назначают только пациентам с вязкой мокротой:

**Д** Амброксол внутрь по 30 мг  
3 р/сут в течение 2 сут, далее  
по 30 мг 2 р/сут (до устранения  
симптомов)

Для уменьшения частоты обострений и выраженности симптомов обострения рекомендуется назначение ацетилцистеина, который обладает антиоксидантным эффектом:

**В** Ацетилцистеин внутрь по  
600 мг/сут однократно или по  
200 мг 3 р/сут в течение 3—6 мес

В качестве дополнительной противовоспалительной терапии возможно назначение фенспирида при легком течении (I стадии) ХОБЛ:

Фенспирид внутрь по 80 мг 2 р/сут  
3—6 мес

Применение фенспирида при лечении ХОБЛ требует дальнейшего изучения.

## Хирургическое лечение

**С** Буллэктомия приводит к снижению одышки и улучшению функции легких у пациентов с ХОБЛ.

Оперативная коррекция легочного объема остается паллиативной хирургической процедурой. В настоящее время эффективность и стоимость этого метода по сравнению с активно проводимой терапией продолжает изучаться и не может быть широко рекомендована.

**С** Трансплантация легкого улучшает качество жизни и функциональные показатели у тщательно отобранных пациентов с очень тяжелым течением ХОБЛ.

Критериями отбора считаются  $ОФВ_1 < 35\%$  от должной величины,  $P_aO_2 < 55-60$  мм рт. ст.,  $P_aCO_2 > 50$  мм рт. ст. и признаки вторичной легочной гипертензии.

## Алгоритм лечения при стабильном течении ХОБЛ

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>I степень</b>   | Отказ от курения, физические упражнения, вакцинация   |
| <b>II степень</b>  | $\beta$ -адреномиметики короткого действия или М-холинолитики короткого действия (по потребности), реабилитация   |
| <b>III степень</b> | Ипратропия бромид, тиотропия бромид, $\beta$ -адреномиметики длительного действия, (моно- или комбинация препаратов); теofilлин длительного действия <sup>1</sup> |
| <b>IV степень</b>  | ГКС для ингаляционного применения; комбинированные ЛС, содержащие ГКС и $\beta_2$ -адреномиметики   |
| <b>V степень</b>   | Кислородотерапия  |
| <b>VI степень</b>  | Хирургическое лечение   |
| <b>VII степень</b> | ИВЛ   |

<sup>1</sup> Теофиллин длительного действия может применяться только в комбинации с другими бронхолитиками

## Лечение при обострении ХОБЛ

Лечение пациентов с обострением ХОБЛ можно проводить как в амбулаторных, так и стационарных условиях.

**Показаниями для госпитализации** служат следующие критерии:

- усиление тяжести клинических проявлений (например, внезапное развитие одышки в покое);
- исходно тяжелое течение ХОБЛ;
- появление новых симптомов, характеризующих степень выраженности ДН и СН (цианоз, периферические отеки);
- отсутствие положительной динамики от амбулаторного лечения или ухудшение состояния пациента на фоне лечения;
- тяжелые сопутствующие заболевания;
- впервые возникшее нарушение сердечного ритма;
- необходимость в проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями;
- пожилой возраст больного с отягощенным соматическим статусом;
- невозможность лечения в домашних условиях.

При этом **показаниями для лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии** являются следующие факторы:

- ЧД  $\geq 30$ /мин или ЧД  $< 12$ /мин;
- ЧД 23—25/мин в сочетании с одним из нижеперечисленных симптомов:
  - ослабленное дыхание;
  - признаки утомления дыхательных (абдоминальный парадокс, альтернирующее дыхание, участие вспомогательных мышц в акте дыхания);
  - гиперкапния ( $P_aCO_2 > 45$  мм рт. ст.) и/или гипоксемия ( $P_aO_2 < 55$  мм рт. ст.), респираторный ацидоз ( $pH < 7,3$ );
  - полицитемия;
  - застойная сердечная недостаточность;
- нарушение сознания.

**А** | Основное место в лечении обострения ХОБЛ занимают бронхолитики и ГКС.

## Лечение при легком и среднетяжелом обострении ХОБЛ

*Ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях по 3—6 доз 4—6 р/сут до купирования симптомов обострения **или***

*Ипратропия бромид/фенотерол 50 мкг/20 мкг в ингаляциях по 2—4 дозы 4—6 р/сут до купирования симптомов обострения **или***

*Фенотерол 100 мкг по 2—4 дозы 4—6 р/сут до купирования симптомов обострения **или***

*Формотерол по 4,5—9,0—12 мкг 2 р/сут*

❖ По данным многоцентровых рандомизированных исследований пролонгированный эффект формотерола (**Форадил**) при приеме как в дозе 12 мкг, так и 24 мкг обеспечивает хороший контроль бронхиальной обструкции, что значительно улучшает показатели качества жизни пациентов, требует меньшей кратности ингаляций, улучшает сон, достоверно снижает частоту и выраженность обострений ХОБЛ легкой и средней степени тяжести [Amer J Respir Crit Care Med 2001; 164: 778—84; Chest 2002; 121: 1058—669].

При ОФВ<sub>1</sub> < 50% используются комбинации бронхолитических ЛС с ГКС для системного применения:

**А** Метилпреднизолон внутрь 2–4 мг/сут 10–14 сут  
*или*  
Преднизолон внутрь 30 мг/сут 10–14 сут

**В** Противомикробные ЛС применяются при обострении ХОБЛ в следующих случаях:

- наличие 2 или 3 следующих критериев:
  - усиление одышки;
  - увеличение количества мокроты;
  - гнойный характер мокроты;
- наличие одного из вышеперечисленных критериев в сочетании с одним или несколькими из нижеперечисленных критериев:
  - симптомы поражения верхних ДП;
  - лихорадка;
  - усиление кашля;
  - повышение ЧД и ЧСС > 20%.

К возбудителям инфекционных осложнений у пациентов с ХОБЛ, имеющим наибольшее клиническое значение, относят:

- *Haemophilus influenzae*;
- *Haemophilus parainfluenzae*;
- *Streptococcus pneumoniae*;
- *Moraxella catarrhalis*.

Выделяют две схемы антибактериальной терапии (в зависимости от предполагаемой чувствительности возбудителя):

- **при неосложненном обострении ХОБЛ** (возможна устойчивость к β-лактамам антибиотикам).

**ЛС выбора:**

Амоксициллин внутрь по 0,5–1 г 3 р/сут 7–14 сут

**Альтернативные ЛС:**

Азитромицин внутрь 500 мг  
1 р/сут 3 сут *или*

Амоксициллин/клавуланат  
внутри по 625 мг 3 р/сут 7–14 сут *или*

Кларитромицин внутрь по 500 мг  
2 р/сут 7–14 сут;  
продолжительная форма 500 мг  
1 р/сут 7–14 сут *или*

Левифлоксацин внутрь 500 мг  
1 р/сут 7–10 сут *или*

Моксифлоксацин внутрь 400 мг  
1 р/сут 7–10 сут

- **при осложненном обострении ХОБЛ** (вероятна устойчивость к β-лактамам антибиотикам). К этой группе относятся пациенты в возрасте > 65 лет, с ОФВ<sub>1</sub> < 50% и частотой обострений > 4 р/год.

**Схема 1**

Амоксициллин/клавуланат  
внутри по 625 мг 3 р/сут 7–14 сут *или*

Левифлоксацин внутрь 500 мг  
1 р/сут 7–14 сут *или*

Моксифлоксацин внутрь 400 мг  
1 р/сут 7–14 сут

**Схема 2**

Цефотаксим в/в по 1 г 3 р/сут 3–4 сут *или*

Цефтриаксон в/в 1–2 г 1 р/сут  
3–4 сут,

**затем**

Цефуроксим внутрь по 750 мг  
2 р/сут 7–10 сут *или*

Цефиксим внутрь 400 мг 1 р/сут  
7–10 сут

**Схема 3**

Ципрофлоксацин в/в по 400 мг 2–3 р/сут 3–4 сут,

**затем**

**Ципрофлоксацин внутрь по 400 мг**  
2—3 р/сут 7—10 сут

Показаниями для парентерального применения антибиотиков являются:

- отсутствие пероральной формы ЛС;
- заболевания желудочно-кишечного тракта;
- тяжелое обострение заболевания;
- ИВЛ;
- невозможность соблюдения предписаний врача.

**В случае госпитализации пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ** применяется следующая тактика лечения:

- **кислородотерапия** (ингаляции кислорода не менее 18 ч/сут, НВЛ, ИВЛ);
- **бронхолитическая терапия** (по потребности);
- **терапия ГКС** для системного применения (назначаются одновременно с бронхолитиками);
- **внутривенное введение метилксантинов** (при необходимости);
- антибактериальная терапия (при появлении признаков бактериальной инфекции);
- лечение сопутствующих заболеваний (СН, нарушение ритма сердца).

**А Кислородотерапия** является одним из ключевых направлений комплексного лечения больных с обострением ХОБЛ в условиях стационара.

Адекватный уровень оксигенации (см. "Лечение при стабильном течении ХОБЛ"), как правило, достигается быстро при неосложненном обострении ХОБЛ. После начала ингаляции кислорода через назальные катетеры (скорость потока — 1—2 л/мин) или маску (содержание кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси 24—28%), газовый состав крови должен контролироваться через

каждые 30—45 мин (адекватность оксигенации, исключение ацидоза, гиперкапнии). Если эффект ингаляции кислорода минимальный или отсутствует, показана **НВЛ** (особое внимание уделяется НВЛ с созданием положительного давления). Эффективность этого метода лечения ДН достигает 80—85% и сопровождается повышением рН, снижением уровня гиперкапнии, уменьшением одышки уже в первые 4 ч лечения, а также снижением длительности госпитального периода лечения. НВЛ с перемежающимся положительным давлением улучшает газовый состав крови и рН, снижает госпитальную смертность, потребность в ИВЛ и интубации и продолжительность госпитального лечения.

#### **Показания к ИВЛ:**

- выраженная одышка с участием вспомогательной мускулатуры;
- ЧД > 35/мин;
- угрожающая  $P_{aO_2} < 40$  мм рт. ст. или  $P_{aO_2}/F_iO_2 < 200$  мм рт. ст.;
- тяжелый ацидоз  $pH < 7,25$  и гиперкапния ( $P_aCO_2 > 60$  мм рт. ст.);
- остановка дыхания;
- сонливость, нарушение сознания;
- сердечно-сосудистые осложнения (гипотония, шок, СН);
- другие осложнения (метаболические, сепсис, пневмония, эмболия легочной артерии, баротравма, массивный плевральный выпот);
- неэффективность НВЛ.

### **Бронхолитики**

#### **Схема 1**

**А** | *Иpratропия бромид/фенотерол по 1 мг (2 мл) каждые 30 мин в течение первых 1,5 ч, далее каждые 2—4 ч по потребности*

#### **Схема 2**

**А** | *Иpratропия бромид, небулизованный раствор, в ингаляциях*

по 0,5 мг (2 мл) каждые 30 мин в течение первых 1,5 ч, далее каждые 2–4 ч по потребности

+

**А** Сальбутамол, небулизированный раствор, в ингаляциях по 2,5–5 мг (1–2 мл) каждые 20 мин в течение первого часа, далее по 2,5–10 мг (1–4 мл) каждые 1–4 ч по потребности **или**

Фенотерол, небулизированный раствор, по 0,5–1 мг (0,5–1 мл) каждые 20 мин в течение первого часа, далее по 0,5–1 мг (0,5–1 мл) каждые 1–4 ч по потребности

+

**А** Преднизолон внутрь 30 мг/сут 10–14 сут **или**  
Метилпреднизолон в/в 0,5 мг/кг 4 р/сут

±

Аминофиллин в/в капельно (со скоростью введения 0,5 мг/кг/час) 240 мг/час (до 960 мг/сут) (под контролем ЭКГ) или другие метилксантины

После улучшения состояния регулярные ингаляции комбинаций бронхолитиков через небулайзер продолжают до устранения симптомов обострения:

### Схема 1

**А** Ипратропия бромид, небулизированный раствор, в ингаляциях по 0,5 мг (2 мл) 4 р/сут

+

**А** Сальбутамол, небулизированный раствор, в ингаляциях по 2,5–5 мг (1–2 мл) 4–6 р/сут

### Схема 2

**А** Ипратропия бромид/фенотерол, небулизированный раствор, в ингаляциях по 0,75–1 мг/0,375–0,5 мг (1,5–2 мл) 4 р/сут

В качестве противовоспалительной терапии при обострении ХОБЛ I–II стадии дополнительно можно назначить фенспирид:

Фенспирид внутрь по 80 мг 2–3 р/сут в течение 14 дней

Применение фенспирида при обострении ХОБЛ требует дальнейшего уточнения.

**Критерии возможной выписки пациента с обострением ХОБЛ из стационара:**


- потребность в ингаляционных  $\beta_2$ -агонистах не более чем через 4–6 ч;
- стабильное состояние больного за последние 24 ч;
- стабильные показатели газов крови за последние 24 ч;
- способность передвигаться в пределах палаты, самостоятельно принимать пищу и спать без частых приступов одышки;
- осознание и возможность соблюдения всех рекомендаций врача, касающихся режимов терапии;
- соблюдением необходимых условий наблюдения и ухода в домашних условиях.

Перед выпиской обсуждают меры по профилактике обострения заболевания; особое внимание уделяют вакцинации против гриппа, знанию и пониманию назначенной терапии, включая технику ингаляций, умению оценить симптомы, свидетельствующие об обострении. При сохраняющейся нетрудоспособности обсуждают социальные проблемы. Лечение после выписки из стационара включает отказ от курения, мониторингирование спирометрических показателей и эффективности лечения.

## Оценка эффективности лечения

Положительный эффект от проводимой терапии ингаляционными ГКС или комбинированными ЛС (ингаляционные ГКС и  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия) оценивается по результатам **бронходилатационной пробы**. Прирост ОФВ<sub>1</sub> в бронходилатационной пробе > 15% или > 200 мл свидетельствует об эффективности лечения.

Лечение считается тем эффективнее, чем больше оно соответствует своим целям.

 См. "Общие принципы лечения".

## Побочные эффекты лечения

При применении  $\beta_2$ -адреномиметиков может развиваться тахикардия, аритмия, тремор и гипокалиемия.

**Дозы метилксантинов, обеспечивающие бронхолитическое действие, близки к токсическим. Риск развития нежелательных реакций требует повышенного внимания врача, постоянного контроля ЧСС, уровня калия в сыворотке крови и анализа ЭКГ. Однако стандартных процедур оценки безопасности применения этих ЛС в клинической практике не существует.**

## Ошибки и необоснованные назначения

Длительное лечение системными ГКС при стабильном течении ХОБЛ не рекомендуется в связи с неблагоприятным соотношением эффективности/риска.

Применение системных ГКС > 14 сут при обострении ХОБЛ не приводит к повышению эффективности лечения.

ГКС для ингаляционного применения неприемлемы в качестве монотерапии ХОБЛ.

При стабильном течении ХОБЛ использование антибиотиков не рекомендуется. Профилактическое применение антибиотиков неэффективно.

## Прогноз

На сегодняшний день ни одно из имеющихся ЛС для лечения ХОБЛ не предотвращает прогрессирование заболевания и не влияет на долгосрочный прогноз.

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является острая ДН.

Снижение индекса массы тела является независимым фактором риска летальности пациентов с ХОБЛ.

## Профилактика обострения ХОБЛ

В настоящее время получены многочисленные доказательства того, что отказ от курения и оптимальная бронхолитическая терапия обуславливают снижение частоты и степени тяжести обострений ХОБЛ.

Ревакцинации пневмококковой вакциной подлежат пациенты в возрасте старше 65 лет, если первая доза вакцины вводилась по крайней мере 5 лет назад и в тот период они были моложе 65 лет.

## Литература

1. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М., 2001; 40 с.
2. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика ХОБЛ, вызванной курением табака. Методические рекомендации. М., 2002.
3. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1995; 152: 77–120.

4. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000; 320: 1297—1303.
5. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449—456.
6. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral cortico-steroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456—460.
7. Enright P.L., Sherill D.L. "Reference equations for the six minute walk in healthy adults" *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384—1387.
8. Geddes D., Davies M., Koyama H. et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343: 239—245.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Workshop Report. 2001 (National Institutes of Health Publ. № 2701, April 2001). Bethesda 2001: 1—96.
10. "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" National Institutes of Health 2001; 100.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)). Date update: 1 July 2003.
12. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000; 22: 209—221. Search date 1995; primary sources Medline, hand searches of reference list, and personal contact with two experts.
13. Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M. The Registry of the international Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J. Heart Lung Transplant* 1998; 17: 656—668.
14. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Med* 2001; 163: 283—291.
15. Isada C.M., Stoller J.K. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niedeman M.S., Sarosi G.A. Glassroth J. eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders 1994: 621—633.
16. Lyseng-Williamson K.A., Keating G. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Med* 2002; 1 (4): 273—283.
17. Mahon J.L., Laupacis A., Hodder R.V. et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; 115: 38—48.
18. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: (8): 1084—1091.
19. Mehran R.J., Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5: 717—734.
20. Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J., Von Steenberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in

- the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778—784.
21. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941—1947.
  22. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L. A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948—1953.
  23. Peter Barnes, Simon Godfrey "Chronic obstructive pulmonary disease" Martin Dunitz. Ltd 2000; 5—7.
  24. Peter J. Barnes "Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease" Science Press Ltd 1999; 3.
  25. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev* 2000; 2. Available from: URL: [www.update-software.com](http://www.update-software.com).
  26. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Cochrane Airways Group Register and hand searched references. [www.update-software.com/abstracts/ab001287.htm](http://www.update-software.com/abstracts/ab001287.htm).*
  27. Regueiro C.R., Hamel M.B., Davis R.B. et al. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. *SUPPORT investigators. Fm J Med* 1998; 105: 366—372.
  28. Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, Johnson PA, Friedman M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996; 110: 62—70.
  29. Samet J., Utell M.J. Ambient air pollution. In: Rosenstock L., Cullen M. eds. *Textbook of occupational and environmental medicine.* Philadelphia: WB Saunders Co 1994: 53—60.
  30. Sestini P. et al. Short-acting  $\beta_2$ -agonist for stable COPD (Cochran Review). In: *The Cochran Library. Issue 4, 2001. Oxford Update Software.*
  31. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77—121.
  32. Stoller J.K., Lange P.A. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998; 4: 425—438.
  33. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74—81.
  34. Tashkin D.P., Bleecker E., Braun S. et al. Results of multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med* 1996; 100: 62—69.
  35. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (Suppl) 5: 1—28.
  36. Thompson W.N., Nielson C.P., Carvalho P., Charan N.B., Crowley J.J. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:407—12.
  37. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819—1823.



## Длительная терапия Флуимуцилом при хронической обструктивной болезни легких: исследование BRONCUS<sup>1</sup>

Результаты исследования BRONCUS были изложены на 13-м ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества (27 сентября — 1 октября 2003 г., Вена, Австрия) проф. М. Decramer (Бельгия).

В исследовании BRONCUS (Bronchitis Randomised On NAC Cost Utility Study) изучалось влияние длительной терапии **ФЛУИМУЦИЛОМ (N-ацетилцистеином)** при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) средней и тяжелой стадии.

В этом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании с параллельными группами приняло участие 523 пациента. Пациенты были разделены на две группы. Помимо стандартной терапии ХОБЛ, в одной из них (n = 256) проводилось лечение Флуимуцилом в дозе 600 мг в сутки, а в другой — плацебо (n = 267). В отличие от других испытаний, проводившихся при ХОБЛ, в исследовании BRONCUS пациентам разрешали продолжать лечение, начатое до рандомизации.

Наблюдение за больными длилось в течение 3 лет. Первичными конечными точками исследования были динамика функции внешнего дыхания (ФВД) и ча-

стота обострений. Вторичными конечными точками являлись качество жизни и фармакоэкономическая эффективность. Параметры ФВД измеряли каждые 3 мес, качество жизни оценивали через 6 мес.

### Характеристика пациентов

Изучавшаяся группа состояла из курильщиков (или бывших курильщиков), у которых за последние 2 года было по крайней мере два обострения.

По критериям GOLD 75% пациентов страдали ХОБЛ II стадии (среднетяжелой), а 25% — ХОБЛ III стадии (тяжелой). Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) после ингаляции бронходилататора составлял в среднем 57% от должных величин.

Ингаляционные глюкокортикоиды получало большинство больных (71%).

### Динамика ФВД

Хотя скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> за год была одинаковой в обеих группах, однако в группе Флуимуцила произошло значительное снижение функциональной остаточной емкости легких (на 374 мл), тогда как в группе плацебо этот показатель несколько увеличился (на 8 мл). Различия между группами были статистически достоверными (p = 0,008). Таким образом, Флуимуцил способен существенно уменьшать легочную гиперинфляцию.

Более выраженные положительные эффекты Флуимуцила проявились у больных с III (тяжелой) стадией ХОБЛ

<sup>1</sup> Научное обозрение подготовил Вознесенский Н.А. Перепечатывается с разрешения издательства "Атмосфера" и редакции журнала "Атмосфера. Пульмонология и аллергология". Впервые опубликовано в журнале "Атмосфера. Пульмонология и аллергология" № 4, 2003; 44—46.

по классификации GOLD. У этой подгруппы прием Флуимуцила обусловил среднее увеличение ОФВ<sub>1</sub> на 94 мл (достоверное отличие от группы плацебо,  $p = 0,036$ ). Такая же тенденция отмечена и при оценке жизненной емкости легких (ЖЕЛ). При добавлении к терапии ХОБЛ III стадии Флуимуцила наблюдался достоверный прирост ЖЕЛ (в среднем на 187 мл,  $p = 0,02$ ).

У больных с тяжелой стадией ХОБЛ отмечалось и более выраженное положительное влияние Флуимуцила на функциональную остаточную емкость легких: в опытной группе она уменьшилась на 509 мл, а в группе плацебо возросла на 254 мл ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, Флуимуцил может использоваться для уменьшения гипервоздушности легких.

### Частота обострений ХОБЛ

В данном исследовании показано положительное влияние Флуимуцила на частоту обострений у пациентов, не получающих ингаляционные глюкокортикоиды. В этой подгруппе при приеме Флуимуцила число обострений снижалось на 22% в год ( $p = 0,02$  по сравнению с плацебо). Эти данные еще раз подтверждают правильность выводов предшествовавших метаанализов [Stey *et al.*, 2000].

### Качество жизни

Для оценки качества жизни использовались вопросник госпиталя Св. Георгия и вопросник Euro-QoL.

В течение первого года лечения качество жизни улучшилось в обеих группах — как по данным вопросника госпиталя Св. Георгия, так и по показателям Euro-QoL. После этого срока наблюдалось ухудшение до уровня более низкого, чем до начала исследования. По шкале симптомов ухудшение сохранялось

на протяжении всего срока лечения. На практике это означает, что усиление симптомов ХОБЛ происходит достаточно быстро.

При анализе по подгруппам у пациентов, не получавших ингаляционные глюкокортикоиды, качество жизни по шкале симптомов вопросника госпиталя Св. Георгия было выше. Эти данные находятся в соответствии со снижением частоты обострений в этой группе при приеме Флуимуцила.

### Фармакоэкономическая эффективность

Несмотря на различную стоимость лечения Флуимуцилом в разных странах, обнаружено определенное влияние такой терапии на стоимость госпитализации и сопутствующего лечения. В группе Флуимуцила затраты на стационарное лечение оказались меньше, чем в группе плацебо. Эти данные подтверждают выводы *Gerrits et al.* (2003) о том, что при лечении Флуимуцилом снижается риск повторной госпитализации вследствие обострения ХОБЛ.

В целом можно сказать, что назначение Флуимуцила не приводит к значимому увеличению прямых затрат на лечение, а у пациентов с тяжелой стадией ХОБЛ наблюдается даже тенденция к их уменьшению.

### Выводы

По заключению профессора M. Decramer, результаты исследования BRONCUS ясно свидетельствуют о месте Флуимуцила в терапии ХОБЛ. Эти результаты говорят о необходимости изменения существующих терапевтических руководств и включения Флуимуцила в схемы ведения больных ХОБЛ.

Теперь существуют доказательства положительного действия Флуимуци-

ла у больных с III (тяжелой) стадией ХОБЛ по классификации GOLD. Препарат может служить при ХОБЛ определенной альтернативой ингаляцион-

ным глюкокортикоидам. Особенно это относится к пациентам с частыми обострениями ХОБЛ или с низким ОФВ<sub>1</sub> (менее 50% от должной величины).



## Использование рибомунила при ХОБЛ: эффективная возможность предотвратить обострение

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) часто связаны с участием инфекционных агентов, что в большинстве случаев требует назначения антибактериальных препаратов. Основными возбудителями респираторных инфекций при ХОБЛ являются *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Str. pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, а также вирусы (респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа) и атипичные возбудители (микоплазмы и хламидии).

В патогенезе обострений значительную роль играет несостоятельность специфического и неспецифического противоинфекционного иммунного ответа: снижение фагоцитарной активности макрофагов, уменьшение титров Ig A, G и M, повышение уровня IgE. К тому же частое и длительное использование антибиотиков способствует появлению резистентных штаммов возбудителей, снижая клиническую эффективность антибактериальной терапии и ослабляя реакции иммунной системы. Профилактика инфекции при ХОБЛ более предпочтительна, чем лечение развившегося инфекционного процесса. Поэтому есть основания для использования иммунокорректирующей терапии, в частности, иммуномодуляторов микробного происхождения, с целью профилактики респираторной инфекции.

**РИБОМУНИЛ** (препарат из рибосомальных фракций бактерий) обладает уникальным сочетанием свойств пероральной вакцины и неспецифического иммунокорректора. Анализ этиологической структуры бактериальных инфекций респираторного тракта позволил создать препарат с оптимальным антигенным спектром. В состав рибомунила входят рибосомы (*Klebsiella pneumoniae* — 35%, *Str. pneumoniae* — 30%, *Str. pyogenes* — 30%, *Haemophilus influenzae* — 5%) и селективные мембранные фракции (протеогликаны мембранной части *Klebsiella pneumoniae*). Компоненты препарата содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, и при попадании в организм вызывают образование специфических антител к этим возбудителям, обеспечивая **эффект вакцины**. Мембранные протеогликаны стимулируют неспецифический иммунитет, усиливая активность фагоцитирующих клеток, стимулируя функцию Т- и В-лимфоцитов, продукцию иммуноглобулинов типа IgA, интерлейкина-1, а также альфа-интерферона. Назначение рибомунила не требует исходного определения иммунного статуса пациента.

Свойства рибомунила обеспечивают препарату хорошую эффективность, подтвержденную в 19 европейских двой-

ных слепых плацебоконтролируемых исследованиях и обобщенную в метаанализе ( $n=2117$ : 902 взрослых пациента, 1215 детей;  $n=1062$  — прием рибомунила,  $n=1055$  — плацебо). Прием рибомунила позволяет уменьшить число рецидивов респираторных инфекций на 54—78%, длительность рецидива на 42—79% и необходимость использования антибиотиков на 38%.

Проведено рандомизированное двойное слепое исследование влияния рибомунила на клиническую картину и показатели иммунитета больных хроническим бронхитом с частыми (более 3 раз в год) и длительными (21 день и более) обострениями. Пациенты получали рибомунил или плацебо, наблюдение осуществлялось в течение 2 лет с момента начала исследования.

В ходе исследования отмечены хорошая переносимость и отсутствие значимых побочных эффектов. У 35% больных хроническим бронхитом, получавших рибомунил, наблюдалась стойкая ремиссия заболевания в течение года с момента начала приема препарата, у 49% пациентов — достоверное снижение количества и длительности обострений. В группе, получавшей рибомунил, среднее количество обострений до лечения составило  $4,2 \pm 0,6$  раза, после курса терапии рибомунилом —  $2,5 \pm 0,4$  раза. Средняя длительность обострений до лечения составляла  $21,2 \pm 1,6$  дня, после курса рибомунила —  $2,5 \pm 0,4$  дня. Наблюдалось также более легкое течение обострений заболевания, что выражалось в уменьшении потребности в антибактериальной терапии для их купирования. Уменьшение числа обострений на фоне приема рибомунила установлено как в период приема препарата, так и в течение 6 месяцев после окончания курса лечения. У 30% пациентов стойкая ремиссия хронического бронхита

после курса терапии рибомунилом сохранялась более 3 лет.

Исследования зарубежных коллег [Galimoto G.B. et al. *Int J Immunotherapy* 2001; 17: 31—40] показали достоверное снижение числа инфекционных эпизодов на 82% по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с ХОБЛ ( $p < 0,02$ ,  $n=180$ , 44% курильщики). Среди лиц, принимавших рибомунил, значительно улучшились показатели ФВД.

Применение рибомунила оказывает иммунокорректирующее действие на измененные показатели системного и местного иммунитета респираторного тракта. В результате приема рибомунила достоверно нормализовалось количество  $CD5^+$ - и  $CD4^+$ -лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), а также функциональная активность макрофагов и нейтрофилов бронхиального лаважа ( $p < 0,05$ ). Выраженное влияние рибомунил оказал и на нормализацию продукции иммуноглобулинов слизистой оболочки бронхов ( $p < 0,05$ ).

Исследования показали, что хороший эффект от лечения достигается преимущественно у пациентов, начавших прием рибомунила в фазе ремиссии ХОБЛ, что связано с вакциноподобным действием препарата.

Применение рибомунила возможно в том числе в острой стадии инфекции. При одновременном применении с антибиотиками рибомунил увеличивает адгезию нейтрофилов, оказывает иммуностимулирующее действие, увеличивает выработку интерферона и гуморальных факторов неспецифической защиты, что уменьшает тяжесть заболевания и длительность антибактериальной терапии.

Не имеющая аналогов рибосомальная вакцина рибомунил может служить клинически и экономически обоснованной альтернативой частому приему антибактериальных средств при рецидивирующей

щих инфекциях респираторного тракта у пациентов с ХОБЛ.

Рибомунил применяется в дозе: 3 таблетки или содержимое 1 пакетика один раз в сутки натошак; в первый месяц приема — первые 4 дня недели, затем в течение 2—5 месяцев в первые 4 дня месяца.

#### **Литература:**

1. Борисова А.М. с соавт. *Терапевтический архив* 1994; 66 (3): 46—50.
2. Караулов А.В. с соавтр. *Российский журнал иммунологии* 1999; 4 (4): 315—18.
3. Хорошилова Н.И. с соавт. *Иммунология* 2001; 4: 37—41.
4. Bellanti J.A. et al. *BioDrugs* 2003; 17(5): 355—67.
5. Bellanti J.A. et al. *Drugs* 1997; 54 Suppl 1: 1—4.
6. Galioto G.B. et al. *Int J Immunotherapy* 2001; 17: 31—40.
7. Giovannini M. et al. *Int J Immunotherapy* 2000; 16: 67—75.
8. Gramiccioni E. et al. *J Clin Research* 2001; 4: 53—63.
9. Hoberman A. et al. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41: 373—90.
10. Pryjma J. et al. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 167—73.

# Глава 30. Муковисцидоз

## Указатель описаний ЛС

|   |     |
|---|-----|
| <b>Антибиотики/муколитики</b>                                 |     |
| Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат                         |     |
| Флуимуцил-антибиотик ИТ                                       | 775 |
| <b>Антимикробные ЛС</b>                                       |     |
| Азитромицин   | 606 |
| Зитролид  | 668 |
| Хемомицин   | 794 |
| Амикацин  | 612 |
| Селемицин   | 754 |
| Амоксициллин  | 614 |
| Флемоксин Солютаб   | 774 |
| Ванкомицин  | 648 |
| Доксицилин  | 662 |
| Юнидокс Солютаб   | 821 |
| Кларитромицин   | 680 |
| Клабакс   | 680 |
| Клацид СР   | 682 |
| Клеримед  | 683 |
| Фромилид  | 788 |
| Клиндамицин   | 683 |
| Ко-тримоксазол  | 687 |
| Меропенем   | 704 |
| Оксациллин  | 723 |
| Рифампицин  | 743 |
| Тобрамицин  |     |
| Фузидиевая кислота  | 790 |
| Цефазолин   | 796 |
| Цефаклор  | 797 |
| Цефепим   | 798 |
| Максигим  | 698 |
| Цефиксим  | 799 |
| Супракс   | 761 |
| Цефтазидим  | 803 |
| Цефтриаксон   | 804 |
| Медаксон  | 700 |
| Офрамекс  | 728 |
| Цефуроксим  | 805 |
| Аксетин   | 609 |
| Ципрофлоксацин  | 806 |
| Ципролет  | 808 |
| Цифран  | 809 |
| Цифран ОД   | 810 |
| Эритромицин   | 814 |
| <b>Газы для лечения заболеваний верхних дыхательных путей</b> |     |
| Геликос   |     |
| <b>Глюкокортикоиды</b>  |     |
| Преднизолон   | 736 |
| Медопред  | 702 |
| <b>Муколитики и отхаркивающие ЛС</b>                          |     |
| Дорназа альфа   | 664 |
| Пульмозим   | 740 |
| Амброксол   | 610 |
| Медовент  | 700 |
| Ацетилцистеин   | 629 |
| Флуимуцил гранулы   | 777 |
| Флуимуцил раствор   | 778 |
| Флуимуцил таблетки  | 779 |
| <b>Противогрибковые ЛС</b>                                    |     |
| Итраконазол   | 675 |
| <b>Другие ЛС</b>  |     |
| Витамин Е   |     |
| Витамин К   |     |
| Домперидон  |     |
| Лактулоза   |     |
| Метоклопрамид   |     |
| Омепразол   |     |
| Ранитидин   |     |
| Ретинол   |     |
| Сукральфат  |     |
| Урсододексихолевая кислота                                    |     |
| Фамотидин   |     |
| Эргокальциферол (колекальциферол)                             |     |

Муковисцидоз — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное моногенной мутацией и характеризующееся поражением экзокринных желез в жизненно важных органах и системах.

## Эпидемиология

Распространенность МВ варьирует в зависимости от популяции. В большинстве стран Европы и Северной Америки МВ заболевают от 1:2000 до 1:4000 новорожденных. По данным Медико-генетического научного центра РАМН, распространенность МВ в России составляет 1:12 000 новорожденных. Ежегодно в Москве рождается 10, в России — 300, в США — 2000, во Франции, Англии, Германии — от 500 до 800, а в мире — более 45 000 детей, больных МВ.

В России до сих пор большинство случаев заболевания не диагностируется или диагноз ставится в поздние сроки заболевания.

## Классификация

### I. Формы МВ

- Смешанная (легочно-кишечная) с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75—80%).
- Легочная (15—20%).
- Кишечная (5%).

### II. Фаза и активность процесса

- Фаза ремиссии:
  - ◆ активность:
    - малая;
    - средняя.
- Фаза обострения.

## Этиология и патогенез

МВ обусловлен мутацией гена МВТП (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимос-

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

муковисцидоз

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

**Желудочно-кишечный тракт**

- Дефицит жирорастворимых витаминов
- Гипопротеинемия
- Отеки
- Хроническая диарея
- Стеаторея
- Желудочно-пищеводный рефлюкс
- Обструкция дистальных отделов тонкой кишки
- Инвагинация кишки
- Выпадение прямой кишки
- Задержка физического развития
- Дефицит массы тела

**Бронхолегочная система**

- Хронический риносинусит
- Полипоз носа
- Кашель
- Одышка
- Гнойная мокрота
- "Серасиа-синдром"
- Хроническое поражение НДП — рецидивирующая пневмония
- Аллергический бронхолегочный аспергиллез с формированием проксимальных бронхоэктазов
- Нарушение функции легких
- "Барабанные палочки"

**Поджелудочная железа**

- Холелитиаз
- Панкреатит
- Кистозифиброз

**Осложнение**

Сахарный диабет

**Репродуктивная функция**

- Задержка полового развития
- Стерильность с азооспермией у мужчин
- Снижение фертильности у женщин с повышением вязкости отделяемого цервикального канала

**Гепатобилиарная система**

- Цирроз печени
- Портальная гипертензия
- Гепатомегалия
- Затяжная желтуха

**Нарушение потоотделения**

- Повышенные концентрации натрия и хлора в секрете потовых желез
- Кристаллы соли на коже

**Осложнения**

- Тепловые удары
- Дегидратация
- Электролитные нарушения
- Метаболический алкалоз

**Формы МВ:**

- Легочная 15—20%
- Кишечная 5%
- Легочно-кишечная 75—80%

## ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Анамнез
- Потовая проба
- Измерение разности назальных потенциалов
- Генетический анализ
- Неонатальная диагностика (уровень ИРТ в крови)
- Пренатальная диагностика (ДНК-диагностика)
- Копрологическое исследование (стеаторея)
- Определение уровня эластазы-1 в кале
- Исследование функции внешнего дыхания

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Немедикаментозные методы, улучшающие отхождение мокроты, и лечебная физкультура
- Диетотерапия
- Муколитическая терапия
- Антибактериальная терапия
- Противовоспалительная терапия (системные ГКС и ГКС в ингаляциях, НПВС, в т.ч. селективно ингибирующие циклооксигеназу-2, макролиды)
- Заместительная терапия препаратами поджелудочной железы
- Витаминотерапия

ти), который расположен в середине длинного плеча 7-й хромосомы. На сегодняшний день выявлено более 1000 мутаций, ответственных за развитие симптомов МВ. Прогресс в изучении генетики МВ важен не только в перспективе генной терапии, но и возможности первичной его профилактики (предупреждение рождения ребенка, больного МВ).

В результате мутации гена секрет, вырабатываемый экзокринными железами, становится вязким, что обуславливает большинство процессов, лежащих в основе патогенеза заболевания.

### Бронхолегочная система

Железы слизистой, выстилающей ДП, вырабатывают большое количество вязкого секрета, который скапливается в просвете бронхов и приводит к полной obturации мелких бронхиол. В этих условиях у детей с МВ уже в течение первого года жизни или позднее, часто на фоне вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты, в НДП проникает большое количество различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, чаще всего это:

- *Staphylococcus aureus*;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Pseudomonas aeruginosa*.

В результате инфицирования неподвижной и вязкой слизи развивается гнойное воспаление. В условиях нарушения мукоцилиарного клиренса обструкция нарастает, что ведет к интенсификации инфекционного процесса и формированию порочного круга “обструкция—инфекция—воспаление”.

Как правило, в первую очередь НДП инфицируются *S. aureus* (наиболее часто выявляется в мокроте у пациентов с МВ первых лет жизни), затем часто присоединяется *P. aeruginosa*. Выявле-

ние *P. aeruginosa*, *S. aureus* и др. > 6 мес свидетельствует о хронической колонизации НДП этими микроорганизмами. Прогрессирование хронического инфекционного процесса, вызванного *P. Aeruginosa*, обычно сопровождается нарастанием симптоматики, обусловленной поражением НДП и прогрессирующим ухудшением функции легких. При этом *P. aeruginosa* может трансформироваться в мукоидные (слизистые) формы, которые становятся нечувствительными к действию факторов иммунной защиты и противомикробных ЛС. При хронической колонизации НДП *P. aeruginosa* полная эрадикация возбудителя практически невозможна.

Бактериальная инфекция, обусловленная *H. influenzae*, часто развивается на фоне ОРВИ и может приводить у пациентов с МВ к выраженным дыхательным расстройствам.

В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia*. Течение инфекции, вызванной этим микроорганизмом при МВ, различно. Примерно у 1/3 больных МВ отмечаются частые обострения бронхолегочного процесса, развивается так называемый “*cepacia-синдром*”, характеризующийся молниеносной пневмонией и септициемией (прогноз при этом обычно плохой). У других больных она существенно не влияет на течение заболевания. Наличие в мокроте *B. cepacia* повышает риск развития суперинфекции, вызванной *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae*.

Иногда в качестве случайной находки высевается другая патогенная микрофлора — *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Proteus* spp., однако роль этих микроорганизмов в патогенезе МВ окончательно не установлена.

*Aspergillus fumigatus* высевается из мокроты пациентов с МВ довольно часто. Наиболее клинически значимой формой

грибковой инфекции при МВ является **аллергический бронхолегочный аспергиллез**, частота его развития у пациентов с МВ варьирует от 0,6 до 11%. При несвоевременной диагностике и в отсутствие адекватного лечения формируются проксимальные бронхоэктазы, отмечается быстрое прогрессирование бронхолегочного процесса с нарастанием вентиляционных расстройств.

Современная концепция поражения легких при МВ указывает, что определенную роль в повреждении легочной ткани играют иммунные процессы. Иммунологические нарушения значительно возрастают при длительной колонизации НДП *P. aeruginosa*. В процессе своего размножения микроколонии этого микроорганизма продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают эпителий НДП, стимулируют выработку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают лейкоцитарную инфильтрацию.

### Поджелудочная железа

Сгущение секрета поджелудочной железы часто приводит к обструкции ее протоков еще до рождения ребенка. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизу ткани поджелудочной железы. Часто уже на первом месяце жизни тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани (отсюда другое название заболевания — кистифиброз). В результате разрушения поджелудочной железы нарушаются процессы переваривания и всасывания (прежде всего жиров и белков), развивается дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е и К). При отсутствии соответствующего лече-

ния это приводит к задержке физического развития ребенка. При некоторых мутациях гена МВ повреждение поджелудочной железы прогрессирует медленно, а ее функция остается сравнительно сохранной в течение многих лет.

### Желудочно-кишечный тракт

Нарушения транспорта натрия, хлора и воды в тонкой кишке у новорожденных может приводить к закупорке дистальных ее отделов густым и вязким меконием — **мекониальному илеусу**. При этом в ряде случаев развивается атрезия тонкой кишки. Стенка чрезмерно расширенной кишки может разрываться еще до рождения ребенка, в результате развивается **мекониальный перитонит**.

У детей и взрослых также может возникать острая, подострая или хроническая обструкция дистальных отделов тонкой и проксимальных отделов толстой кишки клейким секретом слизистой и каловыми массами, приводящая к развитию **кишечной непроходимости**.

Другой причиной тонкокишечной непроходимости у детей с МВ может являться **инвагинация тонкой кишки**.

Задержка эвакуации содержимого из желудка, повышенная продукция соляной кислоты, нарушение перистальтики желудка часто приводят к развитию у пациентов с МВ **гастроэзофагеального рефлюкса**, развитию которого способствует также применение некоторых ЛС, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (теофиллин, сальбутамол), или определенные виды физиотерапии. Из-за рецидивирующей или постоянной регургитации содержимого желудка в пищевод развивается эзофагит различной степени тяжести, иногда с развитием пищевода Барретта. При высоком желудочно-пищеводном рефлюксе возможна аспирация желудочного содержимого с аспирационным поражением легких.

## Кожные покровы

Секрет потовых желез у пациентов с МВ характеризуется повышенными концентрациями натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель примерно в 5 раз. Такая аномалия функции потовых желез является уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни пациента. В условиях жаркого климата чрезмерная потеря соли через кожные покровы приводит к электролитным расстройствам, метаболическому ацидозу и предрасположенности к тепловому удару.

## Репродуктивная система

Азооспермия у мужчин с МВ связана с врожденным отсутствием, атрофией или обструкцией семенного канатика. Указанные аномалии встречаются и у части лиц мужского пола из числа носителей гена муковисцидоза.

Снижение фертильности у женщин обусловлено повышением вязкости отделяемого цервикального канала матки, что затрудняет миграцию сперматозоидов.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления МВ зависят от поражения различных органов и систем и включают:

- признаки поражения бронхолегочной системы;
- признаки поражения поджелудочной железы;
- признаки поражения желудочно-кишечного тракта;
- признаки поражения гепатобиллиарной системы;
- нарушение потоотделения;
- нарушение репродуктивной функции.

## Симптомы, позволяющие предположить наличие МВ

| У детей первого года жизни                            | У детей дошкольного возраста                                   | У детей школьного возраста                                     | У подростков и взрослых  |
|---|--|--|--|
| Рецидивирующий/ постоянный кашель или одышка          | Стойкий кашель, возможно с гнойной мокротой                    | Хронические симптомы поражения НДП неясной этиологии           | Гнойные заболевания легких неясной этиологии                   |
| Рецидивирующая пневмония                              | Диагностически неясная рецидивирующая или постоянная одышка    | Хронический риносинусит  | Утолщение концевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек" |
| Отставание в физическом развитии                      | Дефицит массы тела, отставание в росте                         | Полипоз носа   | Панкреатит   |
| Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул | Выпадение прямой кишки   | Бронхоэктазы   | Обструкция дистальных отделов тонкой кишки                     |
| Хроническая диарея                                    | Инвагинация кишки  | Утолщение концевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек" | Признаки цирроза печени и портальной гипертензии               |
| Выпадение прямой кишки                                | Хроническая диарея   | Хроническая диарея   | Отставание в росте   |
| Затяжная неонатальная желтуха                         | Утолщение концевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек" | Обструкция дистальных отделов тонкой кишки                     | Задержка полового развития                                     |

| У детей первого года жизни                       | У детей дошкольного возраста                                      | У детей школьного возраста           | У подростков и взрослых                                   |
|--|---|--------------------------------------|---|
| Соленый вкус кожи                                | Кристаллы соли на коже  | Панкреатит                           | Стерильность с азооспермией у мужчин (97% пациентов с МВ) |
| Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде | Гипотоническая дегидратация                                       | Выпадение прямой кишки               | Снижение фертильности у женщин (< 50% пациентов с МВ)     |
| Хроническая гипозлектролитемия                   | Гипозлектролитемия и метаболический алкалоз                       | Гепатомегалия                        |   |
| Гипопротеинемия/отеки                            | Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени | Заболевание печени неясной этиологии |   |

Любой из указанных симптомов может наблюдаться у детей младшего или старшего возраста (известны нетипичные случаи появления симптома "барабанных палочек" и заболевания печени в первые годы жизни).

У большинства пациентов первые симптомы МВ выявляются уже на первом году жизни, хотя известны случаи более позднего, вплоть до зрелого возраста, развития заболевания. Симптоматика МВ в значительной степени зависит от типа мутации (или мутаций). Наиболее распространенной является мутация, при которой клинические признаки МВ появляются в раннем возрасте, развивается недостаточность поджелудочной железы (90% случаев).

#### Клинические проявления МВ в неонатальном периоде:

- мекониальный илеус (у 20% новорожденных с МВ), в ряде случаев перитонит, связанный с перфорацией кишечной стенки. До 70—80% детей с мекониальным илеусом больны МВ;
- длительная желтуха, которая выявляется у 50% пациентов с мекониальным илеусом.

#### Клинические проявления МВ на первом году жизни.

Для большинства детей грудного возраста, страдающих МВ, характерно сочетание следующих симптомов:

- кашель;
- нарушение стула;
- отставание в физическом развитии.

При этом один из них может выступать в качестве ведущего.

**Кашель**, сначала сухой и редкий, в дальнейшем прогрессирует до хронического, резкого, частого и мало продуктивного; приступы кашля могут провоцировать рвоту. В некоторых случаях он напоминает кашель больных коклюшем. Появление кашля может быть связано с инфекцией верхних ДП.

Для пациентов с МВ характерен **частый, обильный, зловонный, маслянистый стул**, содержащий непереваренные остатки пищи. Каловые массы с трудом смываются с горшка, пеленок, могут быть видимые примеси жира.

В некоторых случаях единственным симптомом заболевания может быть **отставание в физическом развитии**.

У 5% пациентов первым клиническим проявлением МВ может быть **выпадение прямой кишки**, к которому предрасполагают приступы кашля у детей с измененным стулом, недостаточностью питания, ослабленным мышечным тонусом, вздутием кишечника и эпизодическими запорами.

При тщательном обследовании обнаруживается учащенное дыхание, увели-

чение переднезаднего размера грудной клетки и слабо выраженное, но стойкое втяжение нижних межреберных мышц. Аускультативные патологические признаки могут вообще не выявляться или присутствовать в виде сухих и влажных мелко- и крупнопузырчатых хрипов. На рентгенограмме органов грудной полости выявляют уплотнение стенок бронхов, а также различной степени уплотнение или повышенную воздушность легочной ткани. Могут развиваться ателектазы в сегментах и долях легких, причем поражение правой верхней доли относится к диагностически значимым признакам муковисцидоза.

**Манифестация МВ в дошкольном возрасте — достаточно редкое явление.**

В отсутствие соответствующего лечения **выпадение прямой кишки** отмечается у 25% пациентов с МВ, как правило, в возрасте 1—2 лет. У детей старше 5 лет этот симптом встречается значительно реже.

**Лишь в очень редких случаях диагноз МВ не устанавливается до достижения пациентами школьного возраста**, что может быть связано с "мягкими" мутациями и относительной "сохранностью" функции поджелудочной железы.

**Случаи манифестации МВ в подростковом и зрелом возрасте без каких-либо симптомов заболевания в анамнезе** встречаются крайне редко и характеризуются менее типичными клиническими проявлениями.

**Симптомы обострения бронхолегочного процесса у пациентов с МВ:**

- изменение характера кашля;
- появление ночного кашля;
- увеличение количества мокроты и изменение ее характера;
- нарастание одышки;
- лихорадка;
- учащение пульса;
- ухудшение аппетита;

- снижение массы тела;
- снижение толерантности к физической нагрузке;
- цианоз;
- ухудшение физикальной и рентгенологической картины в легких;
- ухудшение показателей ФВД.

## Осложнения МВ

**Недостаток витамина Е** проявляется гемолитической анемией у новорожденных и неврологической симптоматикой у детей старшего возраста.

Обструкция дистальных отделов тонкой кишки встречается у 2% детей младше 5 лет, у 27% пациентов в возрасте старше 30 лет, 7—15% пациентов всех возрастов.

### Симптомы:

- боль в животе;
- пальпируемая увеличенная слепая кишка;
- частичная или полная кишечная обструкция крайне вязким содержимым илеоцекального отдела кишечника.

Тяжелая обструкция сопровождается болевым синдромом, вздутием кишечника, рвотой, запором и появлением уровней жидкости на обзорной рентгенограмме брюшной полости.

Такие осложнения, как назальный **полипоз** и **холелитиаз**, часто встречаются у пациентов с МВ и обычно протекают бессимптомно.

Клинические проявления **аллергического бронхолегочного аспергиллеза** (см. "Диагноз и рекомендуемые клинические исследования: диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза").

По мере увеличения средней продолжительности жизни пациентов с МВ все чаще регистрируются такие поздние проявления и осложнения заболевания, как **сахарный диабет** и **тяжелая печеночная па-**

**тология**, которые ранее из-за небольшой продолжительности жизни считались нетипичными для данного заболевания.

**Сахарный диабет** выявляется у 20% взрослых пациентов с МВ. Развитие сахарного диабета может быть спровоцировано терапией ГКС или высококалорийным питанием. Клинические проявления типичны для диабета — жажда, полиурия, полидипсия, снижение массы тела. Однако кетоацидоз при сахарном диабете, развившемся на фоне МВ, встречается редко.

**Фиброз печени**, развивающийся в той или иной степени почти у всех пациентов с МВ, в 5—10% наблюдений прогрессирует до тяжелого заболевания печени с билиарным циррозом и портальной гипертензией.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Диагноз МВ, как правило, ставят на основании типичных клинических проявлений заболевания** (см. "Клинические признаки и симптомы: симптомы, позволяющие предположить наличие МВ") в сочетании с высоким содержанием натрия и хлора в секрете потовых желез.

### Отягощенный семейный анамнез

При диагностике МВ большое внимание уделяют **выявлению отягощенного семейного анамнеза**:

- наличие МВ у родных братьев или сестер;
- схожие клинические проявления у близких родственников или смерть детей на первом году жизни.

### Потовая проба

**Является наиболее специфичным диагностическим тестом МВ.** Стандартная методика предусматривает сбор пота по-

сле ионофореза пилокарпина. **У здоровых лиц** концентрация натрия и хлоридов в секрете потовых желез не превышает 40 ммоль/л. **Положительной потовой пробой** считается концентрация хлора > 60 ммоль/л.

### Показания к повторному проведению потовой пробы:

- положительная потовая проба;
- сомнительная потовая проба;
- результаты первой пробы отрицательные, но клинические проявления позволяют с высокой вероятностью предполагать наличие МВ.

Для **окончательного диагностического заключения** требуется получение положительных результатов при выполнении потовой пробы 2 или 3 раза.

### Наиболее частые причины ложноотрицательных результатов:

- технические ошибки;
- проведение потовой пробы у новорожденных;
- безбелковые отеки или гипопропротеинемия (по ликвидации отеков потовая проба становится положительной);
- лечение клоксациллином.

Ошибочные результаты обычно обусловлены различными техническими погрешностями — неаккуратностью при сборе и транспортировке пота, очистке кожных покровов, взвешивании и определении концентрации электролитов — и чаще всего возникают в лабораториях, редко проводящих анализ потовых проб.

### Измерение разности назальных потенциалов

Измерение разности назальных потенциалов отражает основной дефект МВ и является информативным дополнительным методом его диагностики у детей старше 6—7 лет и взрослых. Суть метода состоит в измерении разности потенциа-

лов между электродами, один из которых располагается на поверхности слизистой оболочки носа, а второй — на предплечье. В норме пределы разности потенциалов варьируют от  $-5$  мВ до  $-40$  мВ; у пациентов с МВ эти пределы составляют от  $-40$  мВ до  $-90$  мВ.

### Генетический анализ

Генетическое тестирование на все возможные мутации, связанные с МВ, является слишком дорогим, так как число известных мутаций уже превышает 1000. Однако если ни одна из 10 наиболее часто встречающихся в данном регионе мутаций не обнаруживается ни в одной из хромосом пациента, вероятность диагноза МВ значительно снижается.

### Неонатальная диагностика

Неонатальная диагностика позволяет:

- определить распространенность МВ в регионах, в которых диагностика МВ находится на недостаточно высоком уровне;
- своевременно выявить детей, страдающих МВ, и как можно раньше начать соответствующее лечение;
- выявить семьи, нуждающиеся в генетической консультации.

Определение концентрации ИРТ в крови в настоящее время может использоваться как скрининговый метод для диагностики МВ у новорожденных. Концентрации ИРТ в крови новорожденных, страдающих МВ, почти в 5—10 раз превосходят уровни ИРТ у здоровых детей. Однако необходимо отметить, что данный метод характеризуется низкой специфичностью. Если планируемая программа неонатальной диагностики включает определение уровня ИРТ, следует учитывать соотношение стоимости/эффективности подобных мероприятий.

### Пренатальная диагностика муковисцидоза

Вероятность рождения ребенка с МВ в семье, где уже есть пациенты с этим заболеванием, составляет 25%. Современные возможности ДНК-диагностики позволяют выявить это заболевание уже во внутриутробном периоде и при необходимости прервать беременность.

Семьи, желающие иметь здорового ребенка, должны еще до планирования беременности провести ДНК-диагностику (ребенку с МВ, а также обоим родителям) и проконсультироваться у врача-генетика для получения заключения об информативности пренатальной диагностики МВ в данной семье. При возникновении каждой новой беременности семье необходимо сразу же (не позднее 8-й недели беременности) обратиться в центр дородовой диагностики, где на строго определенных сроках беременности врач-генетик проводит либо генетическую (8—12-я неделя беременности), либо биохимическую (18—20-я неделя беременности) диагностику МВ у плода. Отрицательные тесты позволяют гарантировать рождение здорового ребенка в 96—100% случаев.

### Копрологическое исследование

У большинства пациентов с МВ обнаруживается недостаточность поджелудочной железы с очень низким уровнем или полным отсутствием панкреатических ферментов (липазы, амилазы и трипсина) в двенадцатиперстной кишке. При простом копрологическом исследовании выявляется выраженная стеаторея (в кале выявляются маслянистые капельки нейтрального жира). Это простое непрямое исследование функционального состояния поджелудочной железы в случае получения положительного результата значительно помогает в диагностике МВ.

Определение **уровня эластазы-1 в кале** (нормальное значение  $> 500$  мкг/г) на се-

годняшний день считается наиболее эффективным методом выявления степени недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, не зависящим от проводимой заместительной терапии панкреатическими ферментами. Специфичность этого метода составляет 100%, чувствительность в выявлении панкреатической недостаточности у пациентов с МВ — 93%, а в постановке диагноза МВ — 86,6%.

Снижение количества эластазы-1 является показанием к назначению заместительной терапии ферментами поджелудочной железы и может помочь в подборе их доз.

### **Исследование функции внешнего дыхания**

Является одним из основных критериев тяжести поражения органов дыхания у пациентов с МВ и оценки эффективности проводимой терапии. Диагностическая ценность исследования ФВД возрастает при обследовании детей старше 5—8 лет.

У детей с МВ возможно нарастание бронхиальной лабильности (гиперреактивности бронхов).

По мере прогрессирования хронического бронхолегочного процесса отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду, жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких. Снижение указанных показателей на поздних стадиях заболевания связано с деструкцией паренхимы легких и нарастанием рестриктивных расстройств.

Исследование ФВД позволяет оценить уровень реакции бронхов на применение бронходилататоров и выявить пациентов, у которых назначение данных ЛС будет эффективным.

### **Генная терапия**

МВ стал одним из первых заболеваний, при котором начались разработки по

генной терапии, продолжающиеся до настоящего времени. Комплиментарная ДНК уже клонирована.

Пациенты, страдающие МВ, должны находиться под диспансерным наблюдением регионарного центра МВ с обязательным обследованием 1 раз в 3 месяца, что позволяет следить за динамикой заболевания, своевременно выявлять осложнения и при необходимости корректировать терапию.

### **Перечень лабораторных и инструментальных исследований, которые должны быть проведены при амбулаторном осмотре пациента с МВ в поликлинике регионального центра МВ**

#### **■ Исследования, которые необходимо проводить при каждом приеме пациента (1 раз в 3 мес)**

- Антропометрия (рост, масса тела, дефицит массы тела).
- Общий анализ мочи.
- Копрологическое исследование.
- Клинический анализ крови (дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса).
- Посев мокроты (при невозможности собрать мокроту — мазок с задней стенки глотки) на микрофлору и чувствительность к антибиотикам (дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса).
- Исследование ФВД (дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса).
- Определение  $S_aO_2$  (дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса).

#### **■ Обязательное ежегодное обследование**

- Биохимическое исследование крови (активность печеночных ферментов, электрофорез белков, электролиты, глюкоза).

- Рентгенография органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.
- Электрокардиография.
- Фиброэзофагогастродуоденоскопия.
- Осмотр отоларингологом.
- Тест на толерантность к глюкозе.

#### **Диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза:**

- нарастание симптомов поражения НДП с появлением приступов бронхоспазма;
- новые рентгенологические изменения в легких (инфильтраты, ателектазы, сливающиеся, гомогенные затемнения или параллельные линейные тени);
- уровень общего IgE сыворотки крови > 500 МЕ/л или 4-кратное его повышение;
- повышение уровня специфических IgE или положительный кожный тест с аллергеном *A. fumigatus*;
- повышенный уровень IgG к *A. fumigatus*;
- уровень эозинофилов крови >  $0,5 \times 10^9$  /л и повышенное содержание эозинофилов в мокроте;
- выявление в мокроте *A. fumigatus*.

Для постановки диагноза необходимо наличие одновременно 4 и более из указанных критериев (наибольшее диагностическое значение из них имеют первые пять).

#### **Дифференциальный диагноз**

Хотя потовая проба и является специфическим методом диагностики МВ, существуют и другие заболевания, при которых она может быть положительной:

- синдром приобретенного иммунодефицита;

- недостаточность функции надпочечников;
- псевдогипоальдостеронизм;
- адреногенитальный синдром;
- синдром Дауна;
- синдром Клайнфельтера;
- атопический дерматит;
- эктодермальная дисплазия;
- семейный холестатический синдром;
- фукозидоз;
- гликогеноз II типа;
- недостаточность глюкозо-6-фосфатазы;
- гипотиреоз;
- гипопаратиреоз;
- кахексия;
- нервная анорексия;
- синдром Мориака;
- мукополисахаридоз;
- нефрогенный несахарный диабет;
- хронический панкреатит;
- гипогаммаглобулинемия;
- целиакия.

#### **Общие принципы лечения**

Лечение больных МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах.

Терапия МВ должна проводиться при участии диетологов, физиотерапевтов, психологов, медицинских сестер, социальных работников. Следует также активно вовлекать в процесс лечения обоих родителей пациента и обучать их необходимым навыкам помощи больному ребенку.

##### **Цели лечения:**

- поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых детей;
- профилактика и лечение обострений бронхолегочных заболеваний;
- обеспечение адекватного питания.

**Обязательными составляющими лечения пациентов с МВ являются:**

- методики дренирования бронхиально-го дерева и лечебная физкультура;
- диетотерапия;
- муколитическая терапия;
- антибактериальная терапия;
- заместительная терапия препаратами поджелудочной железы;
- витаминотерапия;
- лечение осложнений МВ.

### **Методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура**

Является одним из наиболее важных и сложных компонентов терапии при МВ, основной целью которой является очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, блокирующей бронхи и predisполагающей к инфекционному поражению легких.

В современной клинической практике используются следующие методики дренирования:

- постуральный дренаж;
- перкуSSIONный массаж грудной клетки;
- активный цикл дыхания;
- контролируемое откашливание.

Эффективность тех или иных методов варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов с МВ.

Чем меньше возраст ребенка, тем более пассивные методики дренирования используют. Новорожденным показана только перкуссия и компрессия грудной клетки (если их проведение возможно). По мере роста ребенка следует вводить более эффективные активные методики, с постепенным обучением пациентов и внедрением контролируемого откашливания.

Регулярная лечебная физкультура не только помогает лечить обострения хронического бронхолегочного процесса, но и предупреждать их. Она формирует

правильное дыхание, тренирует дыхательную мускулатуру, улучшает вентиляцию легких и повышает эмоциональный статус ребенка.

С раннего детства необходимо поощрять желание пациентов заниматься любыми видами спорта (волейбол, езда на велосипеде, танцы, лыжи, плавание и т.д.). Ребенок должен выбрать тот вид спорта, который он считает интересным — чем больше он ему нравится, тем эффективнее результат. Физические упражнения облегчают очищение бронхов от вязкой мокроты и развивают дыхательную мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку. Регулярные физические нагрузки улучшают самочувствие больных детей и облегчают общение со сверстниками. Лишь в единичных случаях тяжесть состояния полностью исключает возможность физических упражнений.

Детям, страдающим МВ, не рекомендуется заниматься видами спорта, при которых высока вероятность травмы (тяжелая атлетика, футбол, хоккей и др.), поскольку длительное ограничение физической активности при травме неблагоприятно сказывается на дренажной функции легких.

### **Диетотерапия**

Диета пациентов с МВ по составу должна быть максимально приближенной к нормальной, богатой белками, без ограничений в количестве жиров и предусматривать употребление доступных продуктов, имеющихся в каждом доме.

Считается, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120—150% от диеты, рекомендуемой здоровым детям того же возраста, 35—45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% — белком и 45—50% — углеводами.

Этот подход основан на возможности компенсации стеатореи и восстановления адекватной ассимиляции жира путем применения современных высокоэффективных панкреатических ферментов. При их применении в большинстве случаев удается компенсировать стеаторею и уменьшить дефицит массы тела без применения специализированных лечебных пищевых добавок.

**Дополнительное питание** показано детям с дефицитом массы тела  $> 10\%$  и взрослым с ИМТ  $< 18,5 \text{ кг/м}^2$ . Детям старшего возраста и взрослым рекомендуется введение дополнительных высококалорийных продуктов в виде молочных коктейлей или напитков с высоким содержанием глюкозы. Готовые к употреблению пищевые добавки, выпускаемые с коммерческими целями, не следует назначать без особой необходимости, поскольку, помимо высокой стоимости, такие добавки могут иметь неприятный привкус и подавлять аппетит пациента при возвращении к обычному рациону семьи. Следует помнить, что дополнительное питание не должно становиться замещающим.

Дополнительное питание назначается по следующей схеме:

- 1—2 года — 200 ккал/сут;
- 3—5 лет — 400 ккал/сут;
- 6—11 лет — 600 ккал/сут;
- старше 12 лет — 800 ккал/сут.

**Зондовое питание** (через назогастральный зонд, еюно- или гастростому) показано при неэффективности диетотерапии в течение 3 месяцев у детей и 6 месяцев у взрослых или дефиците массы тела  $> 15\%$  у детей и  $20\%$  у взрослых (на фоне оптимальной заместительной ферментативной терапии и удалении всех возможных психологических стрессов).

Только в тяжелых случаях приходится прибегать к частичному или полному парентеральному питанию.

## Терапия муколитическими ЛС

Применение ЛС этой группы направлено на разжижение бронхиального секрета и поддержание эффективного очищения бронхиального дерева от вязкой мокроты. Ингаляционное применение муколитиков позволяет оказать максимальное лечебное воздействие на слизистую оболочку ДП и улучшить реологические свойства вязкой мокроты.

*Амброксол внутрь 1—2 мг/кг/сут в 2—3 приема; в/в 35 мг/кг/сут или*  
*Ацетилцистеин внутрь*  
*30 мг/кг/сут в 2—3 приема; в/в*  
*30 мг/кг/сут в 2—3 введения;*  
*20% раствор в ингаляциях, по 2—5 мл 3—4 р/сут или*  
*Дорназа альфа, в ингаляциях через*  
*небулайзер, 2,5 мг 1 р/сут*

У детей, применяющих дорназу альфа в течение года, достоверно снижается частота и тяжесть течения бронхолегочных обострений, частота и длительность госпитализаций и курсов антибактериальной терапии. На фоне терапии снижается степень обсеменения мокроты *S. aureus* и *P. aeruginosa*, отмечается положительная динамика течения воспалительного процесса. У маленьких детей (в возрасте до 5 лет) это ЛС эффективно при условии правильной техники ингаляционной терапии через маску.

Все способы разжижения мокроты необходимо сочетать с удалением ее из ДП, используя методики дренирования бронхиального дерева и лечебную физкультуру.

## Антибактериальная терапия

Единого мнения о режимах антибактериальной терапии нет. Однако в последние

годы наметилась отчетливая тенденция к более раннему (при появлении первых признаков обострения бронхолегочного процесса) назначению противомикробных ЛС и более длительному их применению, а также их использованию с профилактической целью. Это позволяет предупредить или задержать развитие хронической инфекции НДП, замедлить темп прогрессирования легочных расстройств.

Выбор противомикробного ЛС определяется видом микроорганизмов, выделяемых из мокроты пациента с МВ, и их чувствительностью к противомикробным ЛС.

Особенности, обуславливающие необходимость введения высоких разовых и суточных доз противомикробных ЛС при МВ:

- низкая концентрация противомикробных ЛС в сыворотке крови у пациентов с МВ вследствие увеличения системного клиренса, ускорения метаболизма в печени и увеличения почечного клиренса;
- внутрибронхиальное расположение микроорганизмов, плохое проникновение в мокроту большинства противомикробных ЛС;
- часто встречающаяся антибиотикоустойчивость микроорганизмов.

### **Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *S. aureus***

Профилактическое применение противомикробных ЛС, активных в отношении *S. aureus*, показано при выявлении в мокроте этого микроорганизма.

При лечении обострения бронхолегочного процесса, вызванного *S. aureus*, частота курсов антибактериальной терапии может варьировать от 1—2 в год до очень частых повторных курсов с короткими интервалами между ними.

С целью профилактики или при нетяжелом обострении бронхолегочного процесса:

*Азитромицин* внутрь 10 мг/кг  
1 р/сут 3—5 сут (детям старше 6 мес); 200 мг 1 р/сут 3—5 сут (детям с массой тела 15—25 кг); 300 мг 1 р/сут 3—5 сут (детям с массой тела 26—35 кг); 400 мг 1 р/сут 3—5 сут (детям с массой тела 36—45 кг); 500 мг 1 р/сут 3—5 сут (взрослым) **или**  
внутри 14 сут или

*Амоксициллин* внутрь 50—100 мг/кг/сут в 3—4 приема 3—5 сут (детям); по 1 г 4 р/сут 3—5 сут (взрослым) **или**

*Кларитромицин* внутрь по 7,5 мг/кг 2 р/сут 3—5 сут (детям с массой тела < 8 кг); по 62,5 мг 2 р/сут 3—5 сут (детям 1—2 лет); внутрь по 125 мг 3—5 сут (детям 3—6 лет); по 187,5 мг 2 р/сут 3—5 сут (детям 7—9 лет); по 250 мг 2 р/сут (детям старше 10 лет); по 500 мг 2 р/сут (взрослым) **или**

*Клиндамицин* внутрь 20—30 мг/кг/сут в 3—4 приема 3—5 сут (детям); по 600 мг 4 р/сут (взрослым) **или**

*Ко-тримоксазол* внутрь по 120 мг 2 р/сут 3—5 сут (детям 6 нед—5 мес); по 240 мг 2 р/сут 3—5 сут (детям 6 мес—5 лет); по 480 мг 2 р/сут 3—5 сут (детям 6—12 лет); по 960 мг 2 р/сут 3—5 сут (взрослым) **или**

*Оксациллин* внутрь 100 мг/кг/сут в 4 приема 3—5 сут (детям); по 2 г 3—4 р/сут 3—5 сут (взрослым) **или**

*Рифампицин* внутрь по 10—20 мг/кг/сут в 1—2 приема 3—5 сут (детям); 0,6—1,2 г/сут в 2—4 приема 3—5 сут (взрослым) **или**

*Флуклоксациллин* внутрь 50—100 мг/кг/сут в 3—4 приема 3—

5 сут (детям); по 1 г 4 р/сут 3—5 сут (взрослым) **или**  
 Фузидиевая кислота внутрь 40—60 мг/кг/сут в 3 приема 3—5 сут (детям); по 0,75 г 3 р/сут 3—5 сут (взрослым) **или**  
 Цефаклор внутрь по 125 мг 3 р/сут 3—5 сут (детям младше 1 года); по 250 мг 3 р/сут (детям 1—7 лет); по 500 мг 3 р/сут (детям старше 7 лет и взрослым) **или**  
 Цефиксим внутрь 75 мг/сут в 1—2 приема 3—5 сут (детям 6 мес—1 года); 100 мг/сут в 1—2 приема 3—5 сут (детям 1—4 лет); 200 мг/сут в 1—2 приема 3—5 сут (детям 5—10 лет); 300 мг/сут в 1—2 приема 3—5 сут (детям 11—12 лет); 400 мг/сут в 1—2 приема 3—5 сут (взрослым) **или**  
 Эритромицин внутрь 30—50 мг/кг/сут в 2—4 приема 3—5 сут (детям); 1,0 г 2 р/сут 3—5 сут (взрослым)

При тяжелом обострении бронхолегочного процесса:

Ванкомицин в/в 40 мг/кг/сут в 4 введения 14 сут (детям); 1 г 2—4 р/сут 14 сут (взрослым) **или**  
 Цефазолин в/в или в/м 50—100 мг/кг/сут в 3—4 введения 14 сут (детям); 4 г/сут в 4 введения 14 сут (взрослым) **или**  
 Цефтриаксон в/в или в/м 50—80 мг/кг/сут в 3—4 введения 14 сут (детям); в/в или в/м 4 г/сут в 4 введения 14 сут (взрослым) **или**  
 Цефуросксим в/в или в/м 30—100 мг/кг/сут в 3—4 введения 14 сут (детям); по 750 мг 3—4 р/сут 14 сут (взрослым) **или**

Флуклоксациллин в/в  
 100 мг/кг/сут в 3—4 введения  
 14 сут (детям); 1—2 г 4 р/сут  
 14 сут (взрослым)

Показанием к назначению ванкомицина является обострение бронхолегочного процесса, обусловленное метициллино-резистентными штаммами *S. aureus*.

#### Антибактериальная терапия ЛС, активными в отношении *H. influenzae*

Показана профилактически (при ОРВИ, выявлении данного микроорганизма в мокроте) и при обострении бронхолегочного процесса, обусловленном *H. influenzae*.

Длительность курса антибактериальной терапии обычно составляет 14 сут. В соответствии с данными чувствительности применяется одно из следующих противомикробных ЛС: азитромицин, амоксициллин, кларитромицин, ко-тримоксазол, цефаклор, цефиксим (см. "Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *S. aureus*, схемы лечения").

Реже, при сохранении признаков обострения бронхолегочного процесса и повторном выявлении *H. influenzae*, рекомендуется курс антибактериальной терапии ЛС для внутривенного применения (цефтриаксон, цефуросксим).

#### Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *P. aeruginosa*

Проводится в следующих ситуациях:

- при обострении бронхолегочного процесса;
- профилактически у больных без признаков обострения бронхолегочного процесса:
  - при первых высевах из мокроты *P. aeruginosa* с целью предупреждения развития хронической ин-

фекции, вызванной данным микроорганизмом;

- пациентам с хронической колонизацией НДП *P. aeruginosa* с целью предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса.

Предпочтение отдается противомикробным ЛС, вводимым **внутривенно**.

### Антибактериальные ЛС, активные в отношении *P. aeruginosa*

ЛС-режим дозирования:

Азлоциллин в/в 300 мг/кг/сут в 3—4 введения (детям); 15 г/сут в 3—4 введения (взрослым) **или**

Амикацин в/в 30—35 мг/кг 1 р/сут (детям); по 350—450 мг 2 р/сут (взрослым) **или**

Гентамицин в/в 8—12 мг/кг 1 р/сут (детям); 10 мг/кг 1 р/сут (взрослым); в ингаляциях: по 40 мг 2 р/сут (детям до 5 лет); по 80 мг 2 р/сут (детям 5—10 лет); по 160 мг 2 р/сут (детям старше 10 лет и взрослым) **или**

Колистин в/в 50 000 ЕД/кг/сут в 3 введения (детям); по 2 000 000 ЕД 3 р/сут (взрослым); в ингаляциях: 50 000 ЕД 2 р/сут (детям до 1 года); 1 000 000 ЕД 2 р/сут (детям 1—10 лет); 2 000 000 ЕД 2 р/сут (детям старше 10 лет и взрослым) **или**

Меропенем в/в 60—120 мг/кг/сут в 3 введения (детям); 3—6 г/сут в 3 введения (взрослым) **или**

Пиперациллин в/в 200—300 мг/кг/сут в 3 введения (детям); 12—16 г/сут в 3 введения (взрослым) **или**

Пиперациллин/тазобактам в/в 90 мг/кг/сут в 3 введения (детям); по 2,25—4,5 г 3 р/сут (взрослым)

Тобрамицин в/в 8—12 мг/кг 1 р/сут (детям); 10 мг/кг 1 р/сут (взрослым); в ингаляциях: по 40 мг 2 р/сут (детям до 5 лет); по 80 мг 2 р/сут (детям 5—10 лет); по 160 мг 2 р/сут (детям старше 10 лет и взрослым) **или**

Цефепим в/в 150 мг/кг/сут в 3 введения (детям); 6 г/сут в 3 введения (взрослым) **или**

Цефтазидим в/в 150—300 мг/кг/сут в 2 введения (детям); 6—9 г/сут в 2 введения (взрослым); в ингаляциях: по 1—2 г 2 р/сут **или**

Ципрофлоксацин внутрь 15—40 мг/кг/сут в 2 приема (детям); 1,5—2 г/сут в 2 приема (взрослым); в/в 10 мг/кг/сут в 2 введения (детям); по 400 мг 2 р/сут (взрослым)

Для достижения наилучшего клинического эффекта и снижения риска развития устойчивости *P. aeruginosa*, терапия обычно проводится **2 противомикробными ЛС**. Наиболее часто применяются комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами 3—4-го поколения.

При использовании аминогликозидов (по возможности) рекомендуется проводить определение их уровня в крови через 48 часов после первого введения. При применении высоких доз аминогликозидов определение их концентрации в сыворотке крови необходимо повторять 1—2 раза в неделю.

Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию.

**Аэрозоли антибиотиков** применяются в дополнение к пероральной или парентеральной антибактериальной терапии

для достижения более высокой концентрации ЛС в бронхиальном секрете. **Ингаляционное применение аминогликозидов** может являться альтернативным системному. При таком пути введения сводится к минимуму возможность их токсического действия. Особый интерес обусловлен тем, что ряд аминогликозидов, в том числе и гентамицин, при некоторых мутациях могут восстанавливать функцию дефектного белка. Размер ингалируемых частиц не должен превышать 5 мкм. Экспериментальные данные свидетельствуют, что только 6—10% применяемого антибиотика достигает дистальных отделов легких, в связи с чем увеличение доз антибиотиков для ингаляций не только безопасно для больного, но и оправдано. Для ингаляции антибиотиков рекомендуется использовать струйные небулайзеры.

При **обострении бронхолегочного процесса** внутривенное введение антибиотиков начинается в стационаре, после появления положительной клинической динамики лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях. Длительность лечения составляет 14 сут и более.

**Профилактические курсы антибактериальной терапии при хронической колонизации НДП *P. aeruginosa*** позволяют увеличить продолжительность жизни пациентов без значимого нарастания устойчивости микрофлоры к противомикробным ЛС. Учитывая высокую стоимость таких курсов, показанием к их проведению является прогрессивное (каждые 3 мес) ухудшение ФВД.

В настоящее время все более широкое распространение получает проведение антибактериальной терапии в амбулаторных условиях (на дому). Преимущества лечения в амбулаторных условиях:

- отсутствие риска перекрестного инфицирования и суперинфекции;

- снятие психоэмоциональных проблем, связанных с госпитализацией;
- экономическая целесообразность.

При оценке возможности проведения курса антибактериальной терапии на дому учитываются следующие факторы:

- состояние ребенка;
- место жительства семьи;
- возможность поддержки пациента специалистами;
- возможности семьи в проведении курса на дому;
- уровень коммуникабельности и образованности родителей ребенка.

Основные принципы антибактериальной терапии при хронической колонизации НДП *P. aeruginosa*:

- 2-недельный курс в/в антибактериальной терапии каждые 3 мес;
- комбинированное (с учетом чувствительности) применение 2 противомикробных ЛС;
- постоянное ингаляционное применение противомикробных ЛС;
- увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии до 3 нед и/или сокращение интервалов между курсами и/или применение ципрофлоксацина внутрь между курсами при частых обострениях бронхолегочного процесса.

**Проведение профилактических курсов антибактериальной терапии при первых выявляемых в мокроте *P. aeruginosa*** позволяет снизить частоту перехода непостоянного носительства в хроническую колонизацию с 58% до 14% и в 80% случаев санировать мокроту от *P. aeruginosa*.

#### 1-й высев *P. aeruginosa*:

Колистин в ингаляциях по  
1 000 000 ЕД 2 р/сут 3 нед

+

Ципрофлоксацин внутрь 25—  
50 мг/кг/сут в 2 приема 3 нед

### 2-й высев *P. aeruginosa*:

Колистин в ингаляциях по 2 000 000  
ЕД 3 р/сут 3 нед

+

Ципрофлоксацин внутрь 25—  
50 мг/кг/сут в 2 приема 3 нед

### > 3-й высев *P. aeruginosa* за 6 мес:

Колистин в ингаляциях по 2 000 000  
ЕД 3 р/сут 12 нед

+

Ципрофлоксацин внутрь 25—  
50 мг/кг/сут в 2 приема 12 нед

**Новый высев *P. aeruginosa*** (после отрицательных высевов в течение нескольких месяцев) у пациентов, которым ранее проводились курсы в/в антибактериальной терапии:

Колистин в ингаляциях по 2 000 000  
ЕД 3 р/сут 3 нед

+

Ципрофлоксацин внутрь 25—  
50 мг/кг/сут в 2 приема 3 нед

### Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *B. ceratia*

Невозможно заранее выявить пациентов, у которых инфекция *B. ceratia* будет быстротечной и тяжелой, а также устойчивость данного возбудителя к большинству противомикробным ЛС. С этим связаны трудности антибактериальной терапии, и поэтому следует изолировать пациентов, у которых в мокроте выявлена *B. ceratia*, от других пациентов с МВ.

В случае нетяжелого обострения:

Доксициклин внутрь 100—200 мг  
1 р/сут (детям старше 12 лет  
и взрослым) 14 сут **или**

Ко-тримоксазол внутрь по 120 мг  
2 р/сут 14 сут (детям 6 нед —  
5 мес); по 240 мг 2 р/сут 14 сут  
(детям 6 мес — 5 лет); по 480 мг  
2 р/сут 14 сут (детям 6—  
12 лет); по 960 мг 2 р/сут 14  
сут (взрослым) **или**  
Хлорамфеникол внутрь по 25 мг/кг  
4 р/сут 14 сут **или**  
Цефтазидим в ингаляциях 1—2 г  
2 р/сут 14 сут

При тяжелом обострении бронхолегочного процесса, вызванном *B. ceratia*, рекомендуется комбинация из 2 или 3 антибиотиков (фторхинолоны, цефалоспорины 3—4-го поколения, карбапенемы, хлорамфеникол).

Цефтазидим в/в 150—300  
мг/кг/сут в 2 введения (детям);  
6—9 г/сут в 2 введения 14 сут  
(взрослым)

+

Ципрофлоксацин в/в 10 мг/кг/сут  
в 2 введения (детям) или по 400 мг  
2 р/сут 14 сут (взрослым) **или**  
Меропенем в/в 60—120 мг/кг/сут в  
3 введения (детям); 3—6 г/сут в  
3 введения 14 сут (взрослым) **или**  
Хлорамфеникол внутрь по 25 мг/кг  
4 р/сут 14 сут

**В случае обострения бронхолегочного процесса, вызванного другими микроорганизмами**, антибиотик подбирается на основании данных антибиотикограммы или назначаются ЛС, традиционно эффективные при данных формах инфекции.

### Противовоспалительная терапия

При хронической колонизации НДП *P. aeruginosa* антибактериальная терапия приводит лишь к клиническому

улучшению и снижению степени микробной обсемененности, но не способно подавить чрезмерный иммунный ответ организма пациента.

В настоящее время у пациентов с МВ с противовоспалительной целью могут применяться несколько групп ЛС. Однако схемы терапии до конца не разработаны.

Длительное использование **малых доз ГКС** для системного применения позволяет стабилизировать, а в ряде случаев и улучшить функциональные и клинические показатели:

*Преднизолон внутрь 0,3—  
0,5 мг/кг/сут через сутки  
(постоянно)*

Использование **ГКС для ингаляционного применения** характеризуется меньшим спектром побочных эффектов. В настоящее время продолжается изучение эффективности и безопасности этой группы ЛС.

Нестероидные противовоспалительные ЛС оказывают выраженный противовоспалительный эффект, однако их длительное применение чревато развитием ряда серьезных осложнений. На сегодняшний день рассматривается возможность применения при МВ **нестероидных противовоспалительных ЛС, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2**.

**Макролиды** в современных исследованиях рассматриваются не только как антибактериальные ЛС, но и как обладающие противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом. Длительный прием ЛС этой группы замедляет прогрессирование хронического бронхолегочного процесса у пациентов с МВ и показан как дополнение к базисной терапии при хронической колонизации НДП *P. aeruginosa* и низких показателях функции внешнего дыхания.

*Азитромицин внутрь 250 мг/сут  
через 2 суток 6 мес или  
Кларитромицин внутрь  
250 мг/сут через сутки 6 мес*

## Фармакотерапия недостаточности поджелудочной железы

Нормальное физическое развитие — одна из основных задач лечения больных МВ. При устранении дефицита массы тела значительно улучшается прогноз заболевания в целом. У больных повышается активность, стремление к физическим упражнениям, аппетит.

Дефицит массы тела развивается вследствие:

- нарушения переваривания и всасывания жиров и белков на фоне недостаточности поджелудочной железы;
- недостаточного потребления пищи пациентами с плохим самочувствием;
- возрастающей потребности в калориях вследствие повышения нагрузки на органы дыхания;
- хронических инфекционных заболеваний органов дыхания.

**Синдром мальабсорбции** у пациентов с МВ успешно лечится панкреатическими ферментами. Микрогранулы или микро-таблетки с различным содержанием панкреатических ферментов (в дозировке обычно указывается активность в ЕД по липазе), покрытые рН-чувствительной оболочкой и помещенные в желатиновые капсулы, являются эффективными современными ЛС и широко применяются в медицинской практике. рН-чувствительная оболочка микро-таблеток и микрогранул растворяется только в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, не разрушаясь в кислой среде желудка.

Панкреатические ферменты применяются во время еды — либо вся доза непосредственно перед приемом пищи, либо в 2 приема перед едой и между первым и вторым блюдом. Панкреатические ферменты не следует назначать после еды. Капсулы, содержащие мелкие, покрытые оболочкой микротаблетки и микросферы, можно вскрывать и принимать их содержимое одновременно с небольшим количеством пищи или проглатывать целиком, не вскрывая, если ребенок уже достаточно большой.

Подбор доз панкреатических ферментов пациентам с МВ осуществляется индивидуально. Рекомендации по подбору доз (ЕД по липазе) микросферических панкреатических ферментов для пациентов с МВ:

- дети грудного возраста — около 4000 ЕД на 100—150 мл молока;
- дети старше 1 года:
  - 2000—6000 ЕД /кг/сутки +
  - 500—1000 ЕД /кг/основной прием пищи +
  - 250—500 ЕД /кг/дополнительный прием пищи.

Отсутствие клинического эффекта от заместительной терапии ферментами поджелудочной железы (дозы > 3000 ЕД /кг/в еду) может быть связано с повышенной рН желудка или двенадцатиперстной кишки (при этом оболочка микросфер или микротаблеток в кислой среде двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника не растворяется, и, соответственно, не действует фермент). В этой ситуации необходимо длительное применение ЛС, угнетающих секрецию соляной кислоты слизистой желудка — антагонистов  $H_2$ -рецепторов или ингибиторов протонного насоса.

Важно помнить, что недостаточность поджелудочной железы при МВ никогда

не поддается полной коррекции: всегда сохраняется тот или иной уровень стеатореи, превышающий нормативный показатель, поэтому не имеет смысла постоянно повышать дозу ферментов вплоть до очень высокой.

Жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К) следует добавлять к пище ежедневно. У пациентов с МВ, не принимающих витамины, обычно развиваются признаки авитаминоза А. Следует учитывать, что даже при низком уровне витамина Е в плазме может не выявляться никаких клинических симптомов авитаминоза. Витамин К необходимо добавлять пациентам с заболеваниями печени и при длительном приеме антибиотиков. Суточная доза жирорастворимых витаминов для пациентов с МВ должна превышать стандартную рекомендуемую дозу для здоровых детей в 2 и более раз.

#### Рекомендуемые суточные дозы жирорастворимых витаминов для пациентов с МВ

| Витамин   | Возраст       | Суточная доза  |
|-----------|---------------|----------------|
| Витамин А | —             | 5000—10 000 ЕД |
| Витамин Д | —             | 400—800 ЕД     |
| Витамин Е | 0—6 мес.      | 25 мг          |
|           | 6—12 мес.     | 50 мг          |
|           | 1—4 года      | 100 мг         |
|           | 4—10 лет      | 100—200 мг     |
|           | 10 лет        | 200—400 мг     |
| Витамин К | 0—1 год       | 2—5 мг         |
|           | Старше 1 года | 5—10 мг        |

#### Лечение осложнений муковисцидоза

##### Терапия меконияльного илеуса

Пациентам с меконияльным илеусом, не осложненным перфорацией стенки толстой кишки, показаны контрастные

клизмы с высокоосмолярным раствором. Следует назначать несколько контрастных клизм. При этом важно, чтобы раствор достигал подвздошной кишки и стимулировал выделение жидкости в просвет толстого кишечника, а следовательно, выделение оставшегося мекония. Эти процедуры необходимо сочетать с внутривенным введением больших количеств жидкости. Контрастные клизмы относятся к сравнительно опасным процедурам, поэтому они должны выполняться опытными врачами в условиях стационара, имеющего возможность в случае необходимости произвести экстренное хирургическое вмешательство.

Большинству новорожденных с мекониальным илеусом проводится хирургическое лечение, которое заключается в прочищении проксимальных и дистальных отделов кишки, а также аккуратном вымывании максимально возможного количества мекония. Гангренозные или поврежденные участки кишки подлежат резекции. Для промывания кишечника в послеоперационном периоде необходим свободный доступ к дистальному и проксимальному отделам кишечника, поэтому операция завершается наложением двойной энтеростомы или энтеро-энтеростомы, которые обычно закрываются по мере обеспечения устойчивого пассажа каловых масс.

### Лечение при обструкции дистальных отделов тонкой кишки

При нетяжелом состоянии хороший эффект могут оказать лактулоза или ацетилцистеин:

*Ацетилцистеин* внутрь по 200—600 мг 3 р/сут (до устранения симптомов) *или*

*Лактулоза* внутрь по 2,5 мл 2 р/сут, до устранения симптомов (детям младше 1 года); по

5 мл 2 р/сут, до устранения симптомов (детям 1—5 лет); по 10 мл 2 р/сут, до устранения симптомов (детям 6—12 лет)

### Общие принципы лечения при тяжелом состоянии:

- лечение только в условиях стационара под хирургическим наблюдением;
- наблюдение за электролитным и водным балансом;
- введение больших объемов электролитных растворов, обычно применяемых для очищения кишечника перед хирургической операцией или рентгенографией;
- высокоосмолярные клизмы.

В клизмах:

*Ацетилцистеин*, 20% раствор, 20—50 мл

+

*Натрия хлорид* 50 мл 2 р/сут

Полное очищение кишечника от фекальных масс может потребовать нескольких дней; хирургическое вмешательство следует предпринимать только в случаях необратимой обструкции.

В последующем необходима коррекция дозы панкреатических ферментов и тщательное наблюдение за динамикой состояния пациента. При необходимости можно использовать пероральные слабительные.

Необходимо помнить, что, помимо обструкции дистальных отделов тонкой кишки, у пациентов с МВ может развиваться инвагинация кишки, аппендицит и болезнь Крона.

### Лечение при поражении печени

В настоящее время нет эффективных способов лечения, которые могли бы предотвратить прогрессирование поражения печени у пациентов с МВ.

В настоящее время определена необходимость назначения урсodeоксихолевой кислоты при начальных клинико-лабораторных признаках поражения печени.

*Урсodeоксихолевая кислота внутрь перед сном 15–30 мг/кг/сут (длительность лечения определяется индивидуально)*

При **синдроме портальной гипертензии на фоне цирроза печени** для предотвращения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода целесообразны такие методы лечения, как эндоскопическое склерозирование или лигирование варикозных вен пищевода, портосистемное шунтирование с последующей трансплантацией печени.

## Лечение гастроэзофагеального рефлюкса

Рекомендуется:

- дробное (5–6 раз в день) питание;
- не принимать пищу перед сном;
- не лежать после еды в течение 1,5 часов;
- избегать тесной одежды, тугих поясов;
- спать с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати;
- по возможности ограничить прием ЛС, обладающих следующими эффектами:
  - снижающими моторику пищевода и тонус нижнего пищеводного сфинктера (пролонгированные нитраты, антагонисты кальция, теofilлин, сальбутамол);
  - повреждающими слизистую пищевода (аспирин и другие нестероидные противовоспалительные ЛС);

## Возможные подходы к терапии поражения печени при МВ

| Нарушение   | Пути решения  | Попытки коррекции   |
|---|---|---|
| Нарушение структуры гена МВТП, изменение структуры белка МВТП | Введение здорового гена   | Генная терапия печени <sup>1</sup>  |
| Повышенная вязкость желчи                                     | Снижение вязкости   | Холеретики<br>Урсodeоксихолевая кислота   |
| Задержка гепатотоксичных желчных кислот                       | Замена их на нетоксичные желчные кислоты                        | Урсodeоксихолевая кислота   |
| Продукция свободных радикалов                                 | Повышение антиоксидантной активности                            | β-каротин<br>Витамин Е  |
| Перекисное окисление липидов                                  |   | Урсodeоксихолевая кислота (эффективность предполагается)  |
| Выраженный стеатоз  | Коррекция панкреатической недостаточности и дефицита массы тела | Панкреатические ферменты<br>Диета с повышенной энергетической ценностью   |
| Мультилобулярный билиарный цирроз                             | Предотвращение осложнения синдрома портальной гипертензии       | Урсodeоксихолевая кислота (эффективность предполагается)<br>Палиативные операции<br>разобщения, шунтирующие операции<br>Склерозирование вен (лигирование) |
| Печеночная недостаточность                                    | Пересадка печени  | Пересадка печени  |

<sup>1</sup> В настоящее время проводятся научно-исследовательские работы по генной терапии, направленной на коррекцию нарушений гепатобилиарной системы

- отказаться от проведения постурального дренажа бронхиального дерева (в тяжелых случаях заболевания).

Фармакотерапия гастроэзофагеально-рефлюкса проводится по общепринятым принципам:

#### Антациды

*Сукральфат* внутрь по 1—2 табл.  
4 р/сут 6—8 нед

#### Ингибиторы протонного насоса

*Омепразол* внутрь 1—2 мг/кг  
(до 20 мг) 1 р/сут 6—8 нед

#### H<sub>2</sub>-антигистаминные ЛС

*Ранитидин* внутрь 5—  
6 мг/кг/сут (до 10 мг/кг/сут)  
в 2 приема 6—8 нед **или**  
*Фамотидин* внутрь 10—20—  
40 мг/кг/сут в 2 приема —  
8 нед

#### Противорвотные ЛС

*Метоклопрамид* внутрь по 5—  
10 мг 3 р/сут 1—2 сут (для купирования острой симптоматики) **или**  
*Домперидон* внутрь 0,25 мг/кг/сут  
(до 5—10 мг/сут) в 3—4 приема  
6—8 нед

Ингибиторы протонной насоса, такие как омепразол, наиболее эффективны для лечения тяжелого эзофагита или пищевода Барретта, однако данных об их безопасности при длительном применении пока нет.

К хирургическому лечению прибегают только в крайних случаях, когда фармакотерапия оказывается неэффективной. К сожалению, операция фундопликации по Ниссену у пациентов с МВ в большинстве случаев оказывается неэффективной (возможно, это связано с хроническим кашлем).

#### Полипоз носа

Лечение проводится по общепринятым методикам.

☒ *См. гл. 21. "Риносинусит".*

#### Пневмоторакс

Спонтанный пневмоторакс значительно утяжеляет проявления дыхательной недостаточности. Показано дренирование плевральной полости с аспирацией воздуха. При рецидивирующем пневмотораксе возможно введение в плевральную полость склерозирующих веществ (применение этого метода полностью исключает возможность в дальнейшем выполнения трансплантации легкого).

#### Кровохарканье

Небольшое (не более 25—30 мл в сутки) кровотечение, которое часто наблюдается у пациентов с бронхоэктазами, не приводит к серьезным осложнениям. Экстренная медицинская помощь требуется при эпизодических обильных (> 250 мл крови) кровотечениях, обусловленных разрывом варикозно-расширенных коллатеральных бронхиальных кровеносных сосудов. В специализированных центрах проводится эмболизация и окклюзия поврежденного сосуда. Если этот метод неэффективен или недоступен, показана хирургическая операция с наложением лигатуры и при необходимости иссечением пораженного сегмента или доли легкого.

#### Холелитиаз

Рекомендуется назначение урсоедоксихолевой кислоты.

*Урсоедоксихолевая кислота* внутрь перед сном 15—30 мг/кг/сут  
(длительность лечения определяется индивидуально)

При необходимости хирургического вмешательства предпочтительны лапароскопические методики, сопровождающиеся минимальными послеоперационными осложнениями со стороны бронхолегочной системы.

### Сахарный диабет

Пациенты с МВ, осложненным сахарным диабетом, нуждаются в наблюдении эндокринолога и назначении инсулина.

### Хроническое легочное сердце

Терапия направлена на лечение и предупреждение бронхолегочных обострений, лечение дыхательной недостаточности, снижение давления в малом круге кровообращения, лечение недостаточности кровообращения.

### Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Пациентам с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом для уменьшения контактов с плесневым грибом *A. fumigatus* следует избегать пребывания в сырых помещениях с плесневыми налетами на стенах, сеновалах, употребления пищи, содержащей плесень и т.д.

**ЛС выбора являются ГКС.**

Преднизолон внутрь 0,5—1 мг/кг/сут 2—3 нед

При регрессе клинических симптомов (купировании астматического синдрома, уменьшении жалоб, связанных с поражением органов дыхания, улучшении показателей ФВД, положительной рентгенологической динамике) назначают:

Преднизолон внутрь 0,5—1 мг/кг через сутки 2—3 мес

При сохранении клинических симптомов, высоком уровне общего IgE:

Преднизолон внутрь 2 мг/кг/сут 1—2 нед

После снижения уровня IgE доза преднизолона уменьшается на 5—10 мг в неделю до полной отмены в течение последующих 8—12 недель.

Эффективность применения противогрибковых ЛС изучена недостаточно.

Итраконазол может применяться в сочетании с ГКС при частых рецидивах аллергического бронхолегочного аспергиллеза.

Итраконазол внутрь по 100—200 мг 2 р/сут 4 мес

### Оценка эффективности лечения

Общая эффективность лечения оценивается по степени достижения целей лечения (см. "Общие принципы лечения. Цели лечения").

### Антибактериальная терапия

Показанием к прекращению антибактериальной терапии является стихание обострения инфекционного процесса в НДП (возвращение основных показателей состояния дыхательной системы, таких как масса тела, показатели ФВД, характер и количество отделяемой мокроты и т.д. к исходному для данного пациента уровню).

### Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы

О достаточности дозы ферментов можно судить по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме кала).

## Лечение аллергического бронхолегочного аспергиллеза

Ликвидация клинических симптомов аллергического бронхолегочного аспергиллеза, восстановление показателей ФВД до уровня, предшествовавшего его развитию, разрешение рентгенологических изменений и уменьшении уровня общего IgE более чем на 35% в течение 2 мес со стабилизацией этого показателя в период снижения дозы ГКС свидетельствуют о ремиссии бронхолегочного аспергиллеза.

Контроль общего IgE должен проводиться ежемесячно в течение года после начала снижения дозы преднизолона.

Контрольная рентгенография легких должна быть выполнена через 1—2 мес после начала лечения (подтверждение разрешения рентгенологических изменений, характерных для аспергиллеза) и повторно через 4—6 мес (для подтверждения отсутствия новых инфильтратов в легких). Резкий подъем уровня общего IgE является признаком рецидива аллергического бронхолегочного аспергиллеза и служит показанием для увеличения дозы преднизолона.

## Побочные эффекты лечения

Осложнениями применения дорназы альфа являются ларингит, фарингит, бронхоспазм. Эти осложнения встречаются нечасто и не имеют тяжелых последствий.

**Аминогликозиды** обладают нефро- и ототоксическим действием, ингаляционное применение их в высоких дозах в ряде случаев может привести к развитию фарингита.

Дозы панкреатических ферментов (по липазе) свыше 6 000 ЕД/кг/на прием пищи или 18 000—20 000 ЕД/кг/сут повышают риск развития крайне редкого, но грозного осложнения — стриктуры толстого кишечника.

## Ошибки и необоснованные назначения

ДНК-азу (дорназу альфа) следует с осторожностью назначать детям с аллергическими заболеваниями или бронхиальной астмой.

Следует помнить, что пациентам с МВ противопоказаны подавляющие кашель ЛС, в частности, с добавлением кодеина.

При антибактериальной терапии не рекомендуется комбинированная терапия двумя β-лактамами антибиотиками.

Аминогликозиды и пенициллины (или цефалоспорины) нельзя смешивать в одном флаконе или шприце во избежание их инактивации. Внутривенное введение данных ЛС (струйное или капельное) должно проводиться отдельно.

## Прогноз

МВ относится к неизлечимым заболеваниям, поэтому пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывной терапии в течение всей жизни.

У одних пациентов, несмотря на своевременную диагностику и адекватную терапию, поражение бронхолегочной системы быстро прогрессирует, другие обнаруживают более благоприятную динамику и доживают до взрослого возраста. Однако точная прогностическая оценка исхода МВ невозможна даже в тех случаях, когда точно установлен тип мутации.

Факторы, влияющие на прогноз заболевания:

- качество проводимой терапии;
- режим питания;
- образ жизни;
- соблюдение предписанного режима лечения;

- вирусные, бактериальные и грибковые инфекции.

В настоящее время частота летальных исходов у новорожденных с мекониальным илеусом не превышает 5%. Тем не менее опыт показывает, что МВ у этих детей обычно характеризуется тяжелым течением.

## Литература

1. Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А. Современное состояние проблемы муковисцидоза, перспективы лечения. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. № 3, 2000; 54—58.
2. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. С.-Пб.: Интермедика, 2002; 256 с.
3. Капранов Н.И. Современные проблемы муковисцидоза. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. № 4, 2002; 11—15.
4. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Сухов М.Н. Патология печени при муковисцидозе. Российский гастроэнтерологический журнал. № 4, 1998; 51—57.
5. Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом. Пульмонология. № 1, 2000; 62—66.
6. Salvatore F., Scudiero O., Castaido G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. Am J Med Genet. Jul. 22; 2002; 111(1): 88—95.
7. Doring G., Conway S.P., Heijerman H. Antibiotic therapy against *P.aeruginosa* in CF: a European consensus. Eur Respir J. 2000; 16: 749—767.

# Глава 31. Туберкулез органов дыхания

## Указатель описаний ЛС

### Антибиотики/муколитики

|  |     |
|--|-----|
| Тиамфеникола глицинат<br>ацетилцистеинат<br>Флуимуцил-антибиотик<br>ИТ | 775 |
|--|-----|

### Антимикробные ЛС

|                |     |
|----------------|-----|
| Амикацин       | 612 |
| Селемицин      | 754 |
| Канамицин      |     |
| Левифлоксацин  | 693 |
| Таваник        | 763 |
| Ломефлоксацин  | 695 |
| Офлоксацин     | 727 |
| Заноцин        | 666 |
| Заноцин ОД     | 666 |
| Рифабутин      |     |
| Рифампицин     | 743 |
| Стрептомицин   | 759 |
| Моксифлоксацин | 715 |
| Авелокс        | 606 |

### Глюкокортикоиды

|             |     |
|-------------|-----|
| Преднизолон | 736 |
| Медопред    | 702 |

### Муколитические и отхаркивающие ЛС

|   |     |
|---|-----|
| Сальбутамол/бромгексин/<br>гвайфенезин/ментол<br>Аскорил экспекторант | 622 |
|---|-----|

### Противотуберкулезные ЛС

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| Аминосалициловая кислота |     |
| Изониазид                |     |
| Капреомицин              |     |
| Метазид                  |     |
| Пиразинамид              |     |
| Протионамид              |     |
| Фтивазид                 |     |
| Циклосерин               |     |
| Этамбутол                | 817 |
| Этионамид                |     |

Туберкулез — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза, которое характеризуется развитием в органах и тканях (преимущественно в легких) специфических воспалительных гранулем и полиморфной клинической картиной.

## Эпидемиология

Примерно треть населения нашей планеты инфицированы МБТ и подвержены опасности развития туберкулеза. До недавнего времени в России отмечался рост заболеваемости туберкулезом. Однако в 2001 году наметилась тенденция к стабилизации и некоторому снижению данного показателя, что в значительной мере связано с усовершенствованием метода специфической фармакотерапии.

Наследственные факторы, такие как наличие человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) типов А3, В8, В15 и Сw2, повышают риск развития туберкулеза в 1,5—3,5 раза.

Наиболее подвержены данному заболеванию следующие группы населения:

- лица без определенного места жительства или проживающие в приютах, интернатах для престарелых;
- беженцы;
- иммигранты;
- лица, освободившиеся из мест лишения свободы;
- пациенты наркологических и психиатрических учреждений.

К группе высокого риска относятся также пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, такими как:

- профессиональные заболевания легких (пневмокониозы);
- сахарный диабет;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ВИЧ-инфицированные или больные СПИДом;

## СХЕМА ПОЗТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

## туберкулез органов дыхания

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

**Симптомы, обусловленные поражением органов дыхания**

- Кашель с выделением мокроты
- Боль в грудной клетке
- Кровохарканье и легочное кровотечение
- Одышка

**Симптомы интоксикации**

- Повышение температуры тела
- Тахикардия
- Потливость (особенно ночью)
- Ознобы
- Повышенная утомляемость
- Слабость
- Снижение или отсутствие аппетита
- Уменьшение массы тела
- Депрессия или гипоманиакальные состояния

## ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Обязательный диагностический минимум**

- Изучение анамнеза и жалоб пациента
- Физикальное обследование
- Клинический анализ крови и мочи
- Трехкратное микроскопическое исследование мазков мокроты, окрашенных по Цилю—Нельсену
- Рентгенография органов грудной клетки (в прямой и боковой проекции)
- Проба Манту (туберкулинодиагностика)

**Дополнительные методы исследования**

- **Неинвазивные**
  - исследование мокроты на МБТ (ПЦР, посев на питательные среды), неспецифическую микрофлору и грибы
  - иммунологические методы
  - рентгеномография легких и средостения
  - зонография
  - КТ легких
  - УЗИ органов грудной клетки
- **Инвазивные**
  - биопсия с последующим цитологическим, гистологическим и микробиологическим исследованием полученного материала

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Фармакотерапия противотуберкулезными ЛС:
  - аминогликозиды
  - рифамицины
  - гидрозид изоникотиновой кислоты и его производные
  - полипептиды
  - парааминосалициловая кислота
  - пипразинамид
  - тиамиды
  - фторхинолоны
  - циклосерин
  - этамбутол
- Патогенетическая терапия и лечение сопутствующих заболеваний
- **В интенсивной фазе фармакотерапии:** двигательный режим и лечебное питание, симптоматическое лечение, дезинтоксикационная, гормональная и иммуномодулирующая терапия
- **В фазе продолжения лечения:** физиотерапия, медикаментозная стимуляция репаративных процессов, туберкулинотерапия и вакцинотерапия (БЦЖ)
- Коллапсотерапия (искусственный пневмоторакс, пневмоперитонеум)
- Хирургическое лечение

а также:

- лица, получавшие цитостатическую, глюкокортикоидную или лучевую терапию;
- лица молодого возраста, перенесшие экссудативный плеврит;
- женщины в послеродовом периоде.

В 85% случаев встречается ТОД, лишь у 15% пациентов развиваются внелегочные формы туберкулеза или имеет место сочетание легочного и внелегочного туберкулеза.

## Классификация

Существующая в настоящее время классификация ТОД, основанная на клинкорентгенологических синдромах, позволяет оценить распространенность поражения и тяжесть клинических проявлений заболевания.

Выделяют следующие **клинические формы ТОД**:

- первичный туберкулезный комплекс;
- туберкулез внутригрудных ЛУ;
- милиарный ТЛ;
- диссеминированный ТЛ;
- очаговый ТЛ;
- инфильтративный ТЛ;
- казеозная пневмония;
- туберкулема легких;
- кавернозный ТЛ;
- фиброзно-кавернозный ТЛ;
- цирротический ТЛ;
- туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема плевры);
- туберкулез бронхов, трахеи, ВДП;
- ТОД в сочетании с профессиональными пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез).

**Характеристика туберкулезного процесса:**

- По локализации и распространенности поражения легких:
  - доли, сегменты.

- По локализации во внутригрудных ЛУ:
  - с учетом количества пораженных групп.
- По фазе туберкулезного процесса:
  - инфильтрация, распад, обсеменение;
  - рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление.
- По бактериовыделению:
  - с выделением МБТ (МБТ+) (при выявлении лекарственной устойчивости указываются конкретные ЛС);
  - без выделения МБТ (МБТ-).

**Осложнения туберкулеза:**

- Кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, свищи и др.

**По тяжести локальных изменений выделяют:**

- **деструктивные формы ТОД** (распространенный инфильтративный туберкулез, казеозная пневмония, кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез);
- **распространенный ТОД без распада** (распространенный туберкулез внутригрудных ЛУ, милиарный и диссеминированный туберкулез, распространенный туберкулез бронхов, трахеи, ВДП, обширный экссудативный или двухсторонний плеврит);
- **малые формы ТОД** (малые формы туберкулеза внутригрудных ЛУ, очаговый туберкулез, ограниченные инфильтраты, туберкулемы, ограниченный туберкулез бронхов, трахеи, ВДП, ограниченные плевриты).

Из-за различий в течении заболевания, прогнозе и режимах фармакотерапии целесообразно выделение **ТОД, вызванного лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ.**

## Этиология и патогенез

Возбудителями туберкулеза являются различные виды *Mycobacterium tuberculosis*, которые относятся к классу *Schizomycetes*, порядку *Actinomycetales*, семейству *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium*. Отличительным свойством МБТ является их кислотоустойчивость, на чем и основана их окраска по Цилю—Нельсену.

Роль разных видов *M. tuberculosis* в развитии туберкулеза у людей различна:

- *M. tuberculosis humanus (M. tuberculosis)* вызывает 80—85% всех заболеваний;
- *M. tuberculosis bovinus (M. bovis)* (обладающая естественной устойчивостью к пипразинамиду) — возбудитель 10—15% всех случаев туберкулеза;
- *M. tuberculosis africanus (M. africanum)* вызывает до 90% туберкулеза у жителей Южной Африки;
- *M. tuberculosis microti (M. microti)* редко вызывает заболевание у человека.

Существует также вакцинный штамм *M. tuberculosis bovinus BCG (M. bovis BCG)*, который применяют для специфической профилактики туберкулеза.

К характерным свойствам МБТ относится их способность изменяться под воздействием внешних факторов. При длительном применении противотуберкулезных ЛС могут образовываться **ультрамелкие (фильтрующиеся) и L-формы** МБТ, которые длительное время персистируют в организме и поддерживают противотуберкулезный иммунитет. Однако в случае нарушения иммунитета данные формы МБТ способны вновь превращаться в типичные формы возбудителя и вызывать реактивацию специфического туберкулезного процесса.

К другим проявлениям изменчивости МБТ относится развитие лекарственной устойчивости к противотуберкулезным ЛС.

**Выделяют следующие механизмы образования лекарственно-устойчивых штаммов:**

- спонтанные мутации в "дикой" популяции МБТ;
- хромосомные и плазмидные мутации, при которых в роли мутагенного фактора выступают противотуберкулезные ЛС. Для такого типа мутаций характерна высокая степень генетического полиморфизма, наследуются они по доминантному принципу всеми последующими поколениями МБТ.

В результате длительного воздействия противотуберкулезных ЛС создаются условия для селективного выживания именно лекарственно-устойчивых МБТ, тогда как чувствительные микобактерии погибают.

По характеру лекарственной устойчивости МБТ могут быть:

- **монорезистентными** к одному противотуберкулезному ЛС;
- **полирезистентными** к двум и более противотуберкулезным ЛС (за исключением сочетания изониазид + рифампицин);
- **множественно лекарственно-устойчивыми** (к сочетанию изониазид + рифампицин и, возможно, к другим ЛС);
- **поливалентно лекарственно-устойчивыми** ко всем известным противотуберкулезным ЛС.

Под термином "**первичная лекарственная устойчивость**" подразумевается лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным ЛС у пациентов, никогда их ранее не принимавших (заражение лекарственно-устойчивым штаммом МБТ).

**Вторичная (приобретенная) лекарственная устойчивость** развивается в процессе проведения фармакотерапии (через 3—6 месяцев после начала лечения).

**Первичное инфицирование** туберкулезом чаще всего происходит воздушно-капельным путем при контакте с больным, выделяющим МБТ. Реже наблюдаются случаи алиментарного заражения через инфицированные МБТ пищевые продукты, полученные от животных, больных туберкулезом (в основном у лиц с пониженной кислотностью желудочного сока или при попадании возбудителя в межсекреторный период, когда содержание соляной кислоты минимальное).

Неповрежденная слизистая оболочка полости рта, носоглотки и ВДП является непроницаемым барьером для МБТ. Этому способствуют такие неспецифические факторы защиты, как лизоцим слюны, секреторный иммуноглобулин А и особенности мукоцилиарного клиренса. В трахее и крупных бронхах МБТ, как правило, не задерживаются и оседают в нижних ДП и альвеолах. Некоторая часть МБТ остается на месте проникновения, другая с током лимфы и крови переносится в региональные ЛУ.

В альвеолах МБТ подвергаются фагоцитозу альвеолярными макрофагами, в результате образуются фаголизосомы, в которых происходит разрушение микобактерий. Однако МБТ, попадая в макрофаги, могут сохраняться в фагосомах и даже продолжать размножение. При этом фагоцитоз может носить незавершенный характер. В тех случаях, когда процесс переваривания МБТ блокируется, происходит разрушение макрофагов. Это связано с токсическими веществами, освобождающимися при разрушении МБТ, и прежде всего относится к **корд-фактору** (фактору вирулентности), который провоцирует острый воспалительный процесс и подавляет образование фаголизосом.

Одновременно МБТ взаимодействуют в ЛУ с клетками иммунной системы, вызывая целый каскад реакций, что сопро-

вождается перестройкой чувствительности организма (сенсбилизацией) к туберкулезной инфекции и формированию специфического клеточного иммунитета.

Эффективность всей системы противотуберкулезной защиты во многом зависит от активности фагоцитоза. В то же время обеспечить его самостоятельно макрофаги не могут. Формирование противотуберкулезного иммунитета обеспечивается всеми популяциями Т-лимфоцитов, но основная роль принадлежит CD4+ и CD8+-клеткам. CD4+ и CD8+-лимфоциты способны распознавать антигены МБТ и продуцировать интерферон-γ, который является главным медиатором резистентности к туберкулезу и повышает переваривающую способность макрофагов. Кроме того, эти лимфоциты обладают специфической цитолитической активностью (более активны CD8+-лимфоциты) в отношении макрофагов, содержащих микобактериальные антигены или инфицированных МБТ.

В результате вышеописанных реакций в легких и ЛУ формируются **специфические гранулемы**, которые состоят из трех видов клеток:

- центр и главную их массу составляют эпителиоидные клетки;
- по периферии располагаются лимфоциты, плазматические клетки и нейтрофильные лейкоциты;
- в качестве третьего элемента присутствуют гигантские многоядерные клетки (типа Пирогова—Лангханса).

У подавляющего числа впервые инфицированных лиц туберкулез не развивается (риск развития клинически выраженного туберкулеза на протяжении всей жизни не превышает 10%).

Иммунные реакции ограничивают размножение возбудителя в организме и обеспечивают длительную частичную невосприимчивость к последующей ре-

инфекции и реактивации латентной инфекции. Наиболее опасно заражение туберкулезом в детском (особенно раннем) возрасте, когда еще не сформированы механизмы неспецифической резистентности организма.

Клинико-рентгенологические проявления, возникающие при первичном инфицировании человека МБТ, определяются как **первичный туберкулез**.

Первичный туберкулез может завершиться излечением с минимальными или более выраженными изменениями (спонтанно или после лечения противотуберкулезными ЛС), для которых характерно обызвествление или кальцинация очагов специфического воспаления в легких (очаги Гона и Симона) и внутригрудных ЛУ. При этом в данных очагах могут сохраняться измененные МБТ в виде фильтрующихся и L-форм. У таких людей формируется приобретенный нестерильный иммунитет.

**Вторичный туберкулез** развивается при наличии факторов, снижающих иммунитет, в результате:

- эндогенной реактивации первичных очагов;
- экзогенной суперинфекции МБТ.

**Диссеминированный туберкулез** — особая форма туберкулеза, которая развивается при гематогенном распространении МБТ из пораженных ЛУ (при первичном туберкулезе) или при реактивации остаточных изменений с вовлечением в процесс близлежащих сосудов (при вторичном туберкулезе).

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Клинические проявления ТОД зависят от следующих факторов:

- возраста пациента;

- наличия сопутствующих заболеваний;
- наличия вторичного иммунодефицита и др.

Начало заболевания может быть острым и постепенным (встречается чаще).

**ТОД характеризуется волнообразным течением, с периодами обострения и затихания процесса.**

В клинической картине ТОД выделяют:

- симптомы, обусловленные поражением органов дыхания;
- признаки интоксикации.

**Наиболее выражены клинические проявления у больных с деструктивными и распространенными формами туберкулеза.** При малых формах ТОД течение заболевания характеризуется скудной симптоматикой, однако возможны и несоответствия (тяжелый процесс и маловыраженные клинические проявления и, наоборот, незначительные изменения при достаточно яркой клинической картине).

**Симптомы, обусловленные поражением органов дыхания:**

- кашель с выделением мокроты;
- боль в грудной клетке;
- кровохарканье и легочное кровотечение;
- одышка.

**Симптомы интоксикации:**

- повышение температуры тела (отмечают у 40—80% пациентов);
- тахикардия;
- потливость (особенно обильное ночное потоотделение);
- ознобы;
- повышенная утомляемость;
- слабость;
- снижение или отсутствие аппетита;
- уменьшение массы тела;
- депрессия или гипоманиакальные состояния.

**Первичный ТЛ** встречается преимущественно у детей, реже у подростков. В клинической картине преобладают признаки поражения внутригрудных ЛУ, вызывающие такие осложнения, как свищевая форма туберкулеза бронхов, ателектазы, симптомы интоксикации различной степени выраженности; нередко возникает генерализация процесса и туберкулезный менингит (особенно у детей раннего возраста).

В последнее время стали чаще встречаться тяжелые формы ТЛ:

- казеозная пневмония (характеризуется острым началом, выраженной деструкцией легочной ткани);
- милиарный туберкулез (с развитием туберкулезного менингита и менингоэнцефалита).

Многие больные туберкулезом страдают и другими серьезными заболеваниями:

- ВИЧ-инфекцией;
- алкоголизмом;
- почечной недостаточностью;
- сахарным диабетом;
- онкологическими заболеваниями;
- наркоманией.

Клинические проявления сопутствующих заболеваний и их осложнения маскируют или изменяют симптомы туберкулеза; они могут препятствовать его своевременной диагностике и стать причиной ошибочного первоначального диагноза (особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией).

## **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

Диагностика туберкулеза включает несколько последовательных этапов.

**Обязательный диагностический минимум:**

- изучение анамнеза и жалоб пациента;
- физикальное обследование;
- клинический анализ крови и мочи;
- трехкратное микроскопическое исследование мазков мокроты, окрашенных по Цилю—Нельсену;
- рентгенография органов грудной клетки (в прямой и боковой проекции);
- проба Манту.

Три последних диагностических теста считаются наиболее информативными, простыми и достоверными методами диагностики туберкулеза в настоящее время.

**Дополнительные методы исследования:**

### ■ **Неинвазивные**

- исследование мокроты на МБТ (ПЦР, посев на питательные среды (с определением чувствительности МБТ к противотуберкулезным ЛС), на неспецифическую микрофлору и грибы;
- иммунологические методы с применением иммуноферментного анализа для выявления в крови противотуберкулезных антител и антигенов;
- рентгеномография легких и средостения, зонография, компьютерная томография легких;
- ультразвуковое исследование (при плеврите и субплеврально расположенных округлых образованиях).

### ■ **Инвазивные** (с последующим цитологическим, гистологическим и микробиологическим исследованием полученного материала)

- бронхоскопия с различными видами биопсии (аспирационная, щеточная и др.) и бронхоальвеолярным лаважем;
- пункция плевральной полости и биопсия плевры;
- трансторакальная биопсия легкого;
- торакоскопия;

- медиастиноскопия;
- открытая биопсия легкого.

Дополнительные методы исследования применяются по показаниям и проводятся в специализированных лечебных учреждениях.

### Анамнез

При расспросе пациента следует особое внимание уделить вопросу о контактах с больными туберкулезом, наличии родственников, больных туберкулезом (позволяет выявить контакт у 1/3 пациентов). Наиболее опасен тесный семейный или производственный контакт. Немаловажным анамнестическим фактором является принадлежность пациента к группе риска (см. "Эпидемиология"). Определенное значение имеют сведения о результатах предшествующего медицинского обследования, времени и причинах его проведения (профилактические осмотры, обращение за медицинской помощью по поводу легочного заболевания и т.д.). У лиц молодого возраста (< 25 лет) следует по возможности уточнить, проводили ли им вакцинацию и ревакцинацию против туберкулеза (об этом может свидетельствовать наличие рубчика от 2 до 6—10 мм в диаметре на наружной поверхности плеча).

### Физикальное обследование

При малых формах ТОД это обследование, как правило, обеспечивает мало информации. Более выраженные изменения могут быть при распространенных и деструктивных формах туберкулеза (можно определить притупление перкуторного звука в области туберкулезных изменений, бронхиальное или жесткое дыхание, сухие или влажные хрипы). У детей при пальпации хорошо определяются увеличен-

ные до 5—8 мм шейные, поднижнечелюстные и другие ЛУ.

### Анализ крови

К типичным изменениям в клиническом анализе крови относятся невыраженный лейкоцитоз и анемия. Изредка развиваются лейкомоидные реакции, редко — лейкопения (более характерна для тяжелых и прогрессирующих форм), моноцитоз и эозинофилия. Анемия также может быть результатом непосредственного поражения костного мозга туберкулезным процессом.

Гипонатриемия относится к наиболее характерным метаболическим сдвигам при туберкулезе. Причина ее заключается в выработке антидиуретической гормоноподобной субстанции легочной тканью, пораженной туберкулезом. Гипонатриемия более характерна для распространенных казеозно-деструктивных изменений легких; она также возможна в случае вовлечения в патологический процесс надпочечников. Кроме того, гипонатриемия может рассматриваться как один из признаков специфического поражения ЦНС, наподобие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона.

### Микробиологические методы исследования

Микроскопическое исследование мокроты по Цилю—Нельсену необходимо осуществлять во всех клиничко-диагностических лабораториях общей лечебной сети. Больных, у которых выявлены кислотоустойчивые бактерии, следует направлять в противотуберкулезные диспансеры для подтверждения диагноза туберкулеза, лечения и постановки на учет. Наибольшей информативностью характеризуется люминесцентная микроскопия.

Посев мокроты (крови, промывных вод желудка, бронхоальвеолярных смывов,

плевральной жидкости) на питательные среды необходимо проводить у всех пациентов. К недостаткам культурального метода относится длительность ожидания результата (до 4—8 недель), однако в некоторых случаях МБТ можно выявить только данным способом.

Из-за высокой стоимости, отсутствия стандартных методик и достаточного количества обоснованных данных, ПЦР как метод выявления МБТ в настоящее время широко не применяется.

### Визуализирующие методы исследования

Рентгенография, рентгенотомография, компьютерная томография дополняют результаты клинического обследования больных, а при формах туберкулеза с МБТ имеют решающее значение. Ведущим методом диагностики ТОД **считается компьютерная томография.**

В большинстве случаев туберкулезные изменения локализуются в 1—2-м и 6-м сегментах легких и имеют разнообразные рентгенологические проявления — от одиночных или множественных сливных очагов, округлых инфильтратов и перессиссуритов до долевых туберкулезных пневмоний. Часто выявляются каверны, для которых характерны определенные закономерности бронхогенного обсеменения:

- при каверне, расположенной в верхней доле левого легкого, типично наличие очагов обсеменения по периферии, в передних (3-м, 4-м и 5-м) и нижних (7-м, 8-м, 9-м, 10-м) сегментах этого же легкого;
- при правосторонних кавернах очаги обсеменения распространяются на нижележащие отделы той же доли (с преимущественным поражением 3-го сегмента), а также левое легкое (преимущественно в 4-й и 5-й сегменты и сегменты пирамиды нижней доли).

При первичном туберкулезе на рентгенограммах выявляется расширение корня легкого или средостения (за счет увеличенных ЛУ) иногда в сочетании с очаговыми изменениями в самих легких (при первичном туберкулезном комплексе).

### Туберкулинодиагностика

Применяется как скрининговый метод при ежегодных обследованиях детского и подросткового населения для выявления лиц, инфицированных МБТ, а также в клинической практике для диагностики туберкулеза. Используется внутрикожная туберкулиновая проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина Линниковой (2ТЕ ППД-Л).

Реакция на пробу оценивается через 72 часа и считается:

- отрицательной — при наличии только уколочной реакции на месте внутрикожной инъекции до 2 мм в диаметре;
- сомнительной — при наличии папулы 2—4 мм в диаметре или гиперемии любого размера;
- положительной — при размере папулы 5—17 мм у детей и подростков и папулы 5—21 мм у взрослых;
- гиперергической — при размере папулы >17 мм в диаметре у детей и подростков и папулы > 21 мм у взрослых.

К инфицированным по результатам пробы Манту относят детей и подростков:

- с впервые выявленной положительной реакцией (вираж туберкулиновой чувствительности);
- с усилением сомнительной или положительной пробы на  $\geq 6$  мм;
- с гиперергической реакцией (высокий риск заболевания локальными формами первичного туберкулеза).

## Дифференциальный диагноз

Учитывая разнообразие клинической симптоматики, рентгенологических и морфологических изменений, дифференциальную диагностику ТОД приходится проводить со многими заболеваниями.

При **первичных формах туберкулеза с поражением внутригрудных ЛУ** ее проводят с:

- саркоидозом I стадии;
- лимфогрануломатозом;
- лимфолейкозом;
- лимфосаркомой;
- ретикулосаркомой;
- центральным раком легкого;
- застойными изменениями в легких на фоне сердечной недостаточности.

При **диссеминированном туберкулезе** дифференциальную диагностику проводят с:

- саркоидозом II стадии;
- двухсторонней неспецифической очаговой пневмонией;
- пылевыми профессиональными заболеваниями легких;
- милиарным канцероматозом легких;
- аллергическим и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом;
- коллагенозами;
- гистеодцитозом X, гемосидерозом (редкие заболевания).

**Очаговый, инфильтративный туберкулез и казеозную пневмонию** необходимо дифференцировать с:

- внебольничной пневмонией (в первую очередь);
- периферическим и центральным раком легкого;
- эозинофильным инфильтратом;
- актиномикозом легкого;
- ателектазом легкого;
- инфарктом легкого.

Рентгенологические признаки **туберкулемы** легкого сходны с признаками многих округлых (шаровидных) образований в легких и грудной полости, таких как:

- периферический и метастатический рак;
- доброкачественные опухоли;
- эхинококкоз;
- аспергиллема;
- ретенционные кисты легких;
- ограниченный осумкованный плеврит;
- артериовенозная аневризма легкого.

Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать **кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез**:

- абсцесс легкого;
- рак легкого с распадом;
- солитарные кисты легких;
- бронхоэктазы.

При **цирротическом ТЛ** дифференциальная диагностика проводится с саркоидозом III стадии и пневмофиброзами различной этиологии.

## Общие принципы лечения

### Цели лечения:

- ликвидация клинических проявлений и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическими и культуральными исследованиями;
- регрессия рентгенологических проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных);
- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности пациентов.

**Лечение больных ТЛ проводится комплексно и включает:**

- фармакотерапию противотуберкулезными ЛС;
- патогенетическую терапию и лечение сопутствующих заболеваний;
- коллапсотерапию;
- хирургическое лечение.

## Фармакотерапия противотуберкулезными ЛС

Фармакотерапия противотуберкулезными ЛС в настоящее время остается одним из ведущих методов комплексного лечения пациентов с туберкулезом.

Для лечения применяются ЛС, обладающие бактериостатическим или бактерицидным действием в отношении МБТ:

- аминогликозиды;
- рифамицины;
- гидрозид изоникотиновой кислоты и его производные;
- полипептиды;
- ПАСК;
- пипразинамид;
- тиамиды;
- фторхинолоны;
- циклосерин;
- этамбутол.

К **основным противотуберкулезным ЛС** (высоко эффективным при лечении туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными штаммами МБТ) относятся изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол и стрептомицин.

**Резервные противотуберкулезные ЛС** (канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, рифабутин, протионамид, этионамид, ПАСК и фторхинолоны) применяются у пациентов с высокой вероятностью или доказанной лекарственной устойчивостью МБТ к основным противотуберкулезным ЛС.

**Основные принципы фармакотерапии:**

- начало лечения на ранних стадиях заболевания, непосредственно после установления диагноза (по возможности);
- одновременное применение нескольких ЛС;
- длительность лечения;
- осуществление медицинского контроля за проведением фармакотерапии.

Эти принципы обусловлены следующими особенностями туберкулезного процесса:

- при прогрессирующем заболевании происходит быстрое размножение МБТ с последующим их распространением гематогенным, лимфогенным и бронхогенным путем;
- в очаге специфического воспаления одновременно находятся несколько популяций МБТ, различных по локализации и активности метаболизма:
  - при активном процессе преобладают внеклеточные формы МБТ с высокой степенью метаболической активности;
  - в условиях продолжающегося лечения увеличивается количество фильтрирующихся и L-форм МБТ, которые расположены преимущественно внутриклеточно и обладают очень низкой метаболической активностью;
- у любого пациента с впервые выявленным туберкулезом имеется небольшое количество МБТ, монорезистентных к определенным противотуберкулезным ЛС (в результате спонтанных мутаций). С учетом того, что в каверне диаметром 2 см находится 100 миллионов бактериальных клеток, там имеются МБТ, устойчивые ко всем противотуберкулезным ЛС.

Учитывая вышеперечисленные особенности в фармакотерапии туберкулеза, выделяют 2 периода или фазы лечения.

- **Начальная, или интенсивная, фаза лечения** направлена на подавление быстрого размножающихся МБТ с высокой метаболической активностью (с учетом имеющихся лекарственно-устойчивых форм) и предотвращение развития вторичной лекарственной устойчивости.
- **В фазе продолжения лечения** воздействие направлено на оставшиеся медленно размножающиеся МБТ с низкой метаболической активностью, в большинстве своем расположенные внутриклеточно. На этом этапе главной задачей является предупреждение размножения оставшихся микобактерий, а также стимуляция репаративных процессов в легких.

Переход к **фазе продолжения терапии** показан после прекращения бактериовыделения (по данным микроскопии мокроты) и наступления положительной клинико-рентгенологической динамики процесса в легких.

В настоящее время разработаны **стандартные режимы фармакотерапии** противотуберкулезными ЛС, которые применяются до получения результатов бактериологического исследования мокроты с уточнением чувствительности МБТ.

## I режим

Применяется у пациентов с впервые выявленным ТОД и МБТ+ или распространенным ТОД и МБТ-.

### Интенсивная фаза терапии

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 2 мес

+

Пиразинамид внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение  
2 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 2 мес

+

Стрептомицин в/м 16 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 2 мес **или**  
Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение  
2 мес

Этамбутол назначают при высоком уровне устойчивости МБТ в данном регионе к стрептомицину и изониазиду.

### Фаза продолжения лечения

#### ЛС выбора:

#### Схема 1

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 4 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 4 мес

#### Схема 2

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
через сут в течение 4 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
через сут в течение 4 мес

#### Альтернативные ЛС:

##### Схема 1

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 6 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение  
6 мес

##### Схема 2

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
через сут в течение 6 мес

+

Этамбутол внутрь 35 мг/кг/сут  
через сут в течение 6 мес

При выявлении по данным исходного посева мокроты МБТ, устойчивых к изониазиду и/или стрептомицину, лечение в фазе продолжения проводится по следующим схемам:

#### Схема 1

Пиразинамид внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение 6 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 6 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение 6 мес

#### Схема 2

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 8 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение 8 мес

При выявлении по данным исходного посева мокроты МБТ, устойчивых к рифампицину и/или стрептомицину, лечение в фазе продолжения проводится по следующим схемам:

#### Схема 1

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 8 мес

+

Пиразинамид внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение 8 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение 8 мес

#### Схема 2

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 10 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение 10 мес

При выявлении по данным исходного посева мокроты множественно лекарственно-устойчивых МБТ, лечение назначается в соответствии с IV режимом.

При развитии неустраняемых побочных реакций на изониазид или рифампицин (при сохранении к ним чувствительности МБТ), возможна замена этих ЛС на аналогичные препараты, обладающие меньшим спектром побочных действий: изониазид на фтивазид или метазид, рифампицин на рифабутин.

#### На режим

Показан пациентам с невысоким риском лекарственной устойчивости МБТ (поздний рецидив заболевания, неадекватное лечение < 1 мес).

#### Интенсивная фаза терапии

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут 3 мес

+

Пиразинамид внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут 3 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут 3 мес

+

Стрептомицин в/м 16 мг/кг/сут  
1 р/сут 2 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут 3 мес

Если к концу интенсивной фазы лечения продолжается бактериовыделение и выявлена лекарственная устойчивость

(не известная до начала лечения) к аминогликозидам, изониазиду или рифампицину, то вносятся изменения в режим фармакотерапии. При этом продолжают применение тех основных ЛС, к которым сохранилась чувствительность МБТ, а дополнительно назначают не менее 2 резервных ЛС; интенсивную фазу лечения удлиняют еще на 2—3 месяца.

### Фаза продолжения лечения

#### Схема 1

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут 5 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут 5 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут 5 мес

#### Схема 2

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
через сут 5 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
через сут 5 мес

+

Этамбутол внутрь 35 мг/кг/сут  
через сут 5 мес

### Пб режим

Показан пациентам с высокой вероятностью лекарственной устойчивости МБТ, которая может быть обусловлена:

- высоким уровнем устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину в данном регионе (**эпидемиологический критерий**);
- контактами с известными диспансеру больными, выделяющими МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (**анамнестический критерий**);
- социальным положением пациентов — лица без определенного места житель-

ства, освобожденные из мест лишения свободы (**социальный критерий**);

- неэффективным (остропрогрессирующей ТОД) или неадекватным (перерывы в лечение более 2 мес) лечением на предыдущих этапах (**клинический критерий**). **Остропрогрессирующий ТОД** характеризуется остро развивающимися и морфологически необратимыми обширными казеозно-деструктивными поражениями легких (не менее 1 доли), возникает на фоне выраженного иммунодефицита и при бурном и массивном размножении микобактериальной популяции с высоким удельным весом лекарственно-устойчивых МБТ.

### Интенсивная фаза терапии

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 3 мес

+

Канамицин в/м 16 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 3 мес **или**  
Капреомицин в/м 16 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 3 мес

+

Ломефлоксацин внутрь 750—  
1000 мг/сут в 1—2 приема в те-  
чение 3 мес **или**

Офлоксацин внутрь 600—  
800 мг/сут в 1—2 приема в те-  
чение 3 мес **или**

Протионамид внутрь 10—  
15 мг/сут в 2—3 приема в те-  
чение 3 мес **или**

Ципрофлоксацин внутрь  
750/1000 мг/сут в 1—2 приема в  
течение 3 мес

+

Пиразинамид внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в те-  
чение 3 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 3 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение  
3 мес

Применение протионамида и капреомицина обосновано при чувствительности МБТ к этим ЛС в данном регионе:

**Фаза продолжения лечения** проводится в соответствии с режимами I, IIa или IV в зависимости от данных лекарственной чувствительности МБТ (не менее 3 ЛС).

### III режим

Применяется у пациентов с малыми формами ТОД и МБТ-.

#### Интенсивная фаза терапии

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 2 мес

+

Пиразинамид внутрь 20—25 мг/кг/  
сут 1 р/сут в течение 2 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 2 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение  
2 мес

#### Фаза продолжения лечения

##### ЛС выбора:

###### Схема 1

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 4 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 4 мес

###### Схема 2

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
через сут в течение 4 мес

+

Рифампицин внутрь 10 мг/кг/сут  
через сут в течение 4 мес

#### Альтернативные ЛС:

##### Схема 1

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
1 р/сут в течение 6 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут в течение  
6 мес

##### Схема 2

Изониазид внутрь 10 мг/кг/сут  
через сут в течение 6 мес

+

Этамбутол внутрь 35 мг/кг/сут  
через сут в течение 6 мес

### IV режим

Показан пациентам с ТОД, у которых выявлены множественно лекарственно-устойчивые МБТ. Подавляющее большинство их составляют пациенты с деструктивными формами ТОД, сравнительно небольшую часть — больные с цирротическим туберкулезом.

Перед началом фармакотерапии необходимо иметь данные о лекарственной устойчивости МБТ на основании ранее проводимых посевов мокроты. Кроме того, необходимо получить сведения о чувствительности МБТ на настоящий момент. Для этого применяются ускоренные методы бактериологического исследования полученного материала и определения лекарственной чувствительности МБТ, в том числе и прямой метод бактериологического исследования.

Лечение проводится по индивидуальным режимам, согласно данным посева, и должно осуществляться в специализированных противотуберкулезных учреждениях, где проводится централизованный

контроль качества микробиологических исследований и есть необходимый набор резервных противотуберкулезных ЛС.

### Интенсивная фаза терапии

Амикацин в/м 10 мг/кг 1 р/сут  
3 мес **или**

Канамидин в/м 16 мг/кг/сут  
1 р/сут 3 мес **или**

Капреомицин в/м 16 мг/кг  
1 р/сут 6 мес

+

Левифлоксацин внутрь 500 мг  
1 р/сут 6 мес **или**

Ломефлоксацин внутрь 750—  
1000 мг/сут в 1—2 приема 6 мес  
**или**

Моксифлоксацин внутрь  
500 мг/сут 1 р/сут 6 мес **или**

Офлоксацин внутрь 600—800  
мг/сут в 1—2 приема 6 мес **или**

Ципрофлоксацин внутрь  
750/1000 мг/сут в 1—2 приема  
6 мес

+

Пиразинамид внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут 6 мес

+

Протионамид внутрь 10—  
15 мг/кг/сут в 2—3 приема 6 мес  
**или**

Натрия парааминосалицилат  
внутри 10—12 г/кг/сут в 2—  
3 приема 6 мес **или**

Циклосерин внутрь 10—  
15 мг/кг/сут в 2—3 приема 6 мес

+

Этамбутол внутрь 20—  
25 мг/кг/сут 1 р/сут 6 мес

Интенсивную фазу терапии следует продолжать до получения положительной клинико-рентгенологической динамики и отрицательных мазков и посевов мокроты.

Поддерживающее лечение проводится не менее 12 месяцев и должно включать как минимум 3 резервных ЛС, к которым чувствительны МБТ.

Из-за низкой эффективности комбинаций резервных ЛС и высокого риска развития рецидивов, вызванных МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, фармакотерапия проводится не менее 18—22 месяцев.

### Индивидуальная тактика лечения внутри схемы может изменяться в соответствии с:

- особенностями динамики заболевания;
- лекарственной чувствительностью возбудителя;
- фармакокинетикой применяемых ЛС и их взаимодействием;
- переносимостью ЛС;
- имеющимися сопутствующими заболеваниями.

Показанием для парентерального применения изониазида и рифампицина являются распространенные и деструктивные формы ТОД (только в период интенсивной фазы фармакотерапии).

Не менее важной задачей, чем выбор режима фармакотерапии, является обеспечение регулярного приема пациентами назначенной дозы ЛС в течение всего периода лечения. Длительность лечения определяется количеством доз принятых ЛС (в случае если в какой-то из дней ЛС приняты не были, их прием продолжают до достижения нужной суммарной дозы).

### Особенности фармакотерапии противотуберкулезными ЛС у детей и подростков

Фармакотерапия туберкулеза у детей и подростков проводится по схемам, описанным выше (см. "Фармакотерапия противотуберкулезными ЛС").

В фазе продолжения лечения комбинации изониазид + рифампицин или изониазид + пипразинамид + этамбутол применяются в течение 6 мес (ежедневно или в интермиттирующем режиме).

Фаза продолжения лечения может быть увеличена до 9 мес у детей и подростков с распространенным ТОД без распада, при сохраняющейся более 6 мес деструкции легочной ткани и у детей в возрасте  $\leq 3$  лет. У этой категории пациентов целесообразно применение комбинации изониазид + рифампицин + пипразинамид/этамбутол.

Дозы противотуберкулезных ЛС у детей и подростков:

Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут  
( $\leq 0,75$  г/сут)  
Изониазид 10 мг/кг 1 р/сут  
Канамидин 15 мг/кг 1 р/сут  
( $\leq 0,75$  г/сут)  
Капреомицин 15 мг/кг 1 р/сут  
( $\leq 0,75$  г/сут)  
Натрия парааминосалицилат  
10 г/сут в 2–3 приема  
Пипразинамид 20–30 мг/кг 1 р/сут  
Протионамид 10–15 мг/кг/сут в 2–3 приема  
Рифампицин 5–10 мг/кг 1 р/сут  
(новорожденные)  
Рифампицин 8–10 мг/кг  
( $\leq 450$  мг/сут) 1 р/сут  
Стрептомицин 15 мг/кг (детям  
 $\leq 0,5$  г/сут; подросткам  $\leq 0,75$  г/сут)  
1 р/сут  
Циклосерин 10–15 мг/кг/сут в 2–3 приема ( $\leq 0,75$  г/сут) (для лечения детей младшего возраста не применяется)  
Этамбутол 15 мг/кг 1 р/сут (детям старше 2 лет)  
Этионамид 10–15 мг/кг в 2–3 р/сут

## Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия направлена на основные механизмы патогенеза туберкулеза и имеет свои особенности в интенсивную фазу фармакотерапии в фазу продолжения лечения.

В интенсивную фазу фармакотерапии патогенетическое лечение включает коррекцию функциональных нарушений, вызванных токсинами МБТ, и носит синдромальный характер. При этом необходимо соблюдать следующие принципы:

■ соблюдение двигательного режима и правильное лечебное питание;

■ симптоматическое лечение;

■ дезинтоксикационная, гормональная и иммуномодулирующая терапия.

Двигательный режим является одним из основных факторов восстановления и адаптации организма в процессе лечения, при этом выделяют:

■ **строгий постельный режим** — назначается в стационаре при тяжелых клинических формах ТОД (казеозная пневмония, обширные инфильтраты и диссеминации, милиарный туберкулез, острая фаза экссудативного плеврита, прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез) **длительностью на 2–3–4 недели;**

■ **режим относительного покоя или щадящий** — назначается в период стихания вспышки заболевания; его длительность составляет  $\leq 1$ –1,5 мес;

■ **тренировочный режим с лечебной физкультурой.**

Лечебное питание — один из основных факторов, направленных на коррекцию нарушений обмена веществ. Основные принципы лечебного питания:

■ **Белки** (1,5–2 г/кг или 120–130 г/сут, 50% животного происхождения);

■ **Жиры** ( $< 90$ –100 г/сут, при вспышке ТОД — 70–80 г в сутки, 25% растительного происхождения);

■ **Углеводы** (400–500 г/сут, 50% растительного происхождения);

- **Кальций** (2—3 г в сут);
- **Фосфор** (3—6 г/сут);
- **Соль** (15 г/сут, при экссудативных процессах 3—5 г/сут);
- **Витамины** (50% животного и растительного происхождения).

При строгом постельном режиме и режиме относительного покоя энергетическая ценность пищи должна составлять 2880—3000 ккал/сут, при тренировочном режиме — 3500—4000 ккал/сут.

С целью **дезинтоксикации** применяются как стандартные схемы (внутривенные инфузии дезинтоксикационных растворов), так и современные методики внутривенного лазерного облучения крови и плазмафереза.

**Гормональная терапия** показана при формах ТОД с выраженной экссудативной реакцией: милиарном, диссеминированном, инфильтративном туберкулезе, казеозной пневмонии, экссудативном плеврите, туберкулезе бронхов, трахеи и ВДП.

*Преднизолон внутрь 15—20 мг  
1 р/сут в течение 3—8 нед*

**Иммуномодуляторы** применяются при выраженной лимфопении и сниженных показателях Т-клеточного иммунитета.

**В фазу продолжения лечения** патогенетическая терапия направлена на стимуляцию репаративных процессов и носит системный характер, в этот период используется: физиотерапия, медикаментозная стимуляция репаративных процессов, туберкулинотерапия и вакцинация БЦЖ.

## Коллапсотерапия

**Искусственный пневмоторакс** — введение газа в плевральную полость с целью "сдавления" больного легкого. Лечебный эф-

фект ИП обусловлен уменьшением эластической тяги легкого. В условиях относительного коллапса в легком уменьшаются или полностью спадаются полости распада, вследствие лимфо- и гемостаза уменьшается всасывание токсинов и рассеивание МБТ, ускоряются репаративные процессы.

**Основное показание к наложению ИП** — деструктивный туберкулез при наличии эластичной свежей каверны без значительного фиброзного уплотнения.

**Срочное показание к наложению ИП** — легочное кровотечение (если известен источник кровотечения).

ИП применяется в основном в интенсивную фазу всех режимов фармакотерапии.

**Пневмоперитонеум** — введение воздуха в брюшную полость для подъема и ограничения подвижности диафрагмы и иммобилизации легких.

**Пневмоперитонеум в сочетании с фармакотерапией** показан при лечении кавернозного и инфильтративного туберкулеза с распадом (при нижнедолевой локализации), диссеминированного туберкулеза.

## Хирургическое лечение

**Показания к хирургическому лечению** возникают при различных формах туберкулеза легких, плевры, внутригрудных ЛУ, бронхов. Наиболее часто хирургическое лечение применяют при:

- туберкулемах;
- одиночных кавернах;
- поликавернозных или цирротических поражениях одного легкого.

Реже хирургическое лечение применяют по поводу туберкулезной эмпиемы плевры, казеозной пневмонии, казеозно-некротического поражения ЛУ.

**Противопоказания** к хирургическому лечению больных ТОД могут быть обусловлены распространенностью процесса и тяжестью функциональными нарушениями дыхания, кровообращения, печени и почек.

### Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается по динамике клинко-рентгенологических изменений и данным контрольного микробиологического исследования мокроты.

Возможны следующие варианты:

- эффективный курс фармакотерапии, подтвержденный клинически, рентгенологически и микробиологически (у пациентов с МБТ+ до начала лечения). На фоне адекватного режима фармакотерапии отмечается положительная клинко-рентгенологическая динамика, подтверждено отсутствие бактериовыделения (2-кратно на 5-м месяце и по окончании курса);
- эффективный курс фармакотерапии, подтвержденный клинически и рентгенологически (у пациентов с МБТ- до начала лечения);
- неэффективный курс фармакотерапии. На 5-м месяце и позднее у пациента сохраняется или появляется бактериовыделение, отмечена отрицательная клинко-рентгенологическая динамика, потребовавшая изменения режима лечения.

Развитие вторичной лекарственной устойчивости является объективным клиническим критерием неэффективно проводимой фармакотерапии. О начале формирования вторичной лекарственной устойчивости МБТ свидетельствует **феномен "падения и подъема" бактериовыделения**. При этом до начала лечения при микроскопии мокроты у больных определяется большое количество МБТ. После

начала лечения число МБТ при микроскопии мокроты начинает снижаться, и к 2—3-му месяцу результат микроскопии становится отрицательным — феномен "падения". Однако к 6-му месяцу результат микроскопии мокроты вновь становится положительным — "подъем". Фактически это происходит в результате гибели чувствительных МБТ и размножения лекарственно-устойчивых штаммов.

### Побочные эффекты лечения

Практически все противотуберкулезные ЛС обладают рядом побочных эффектов.

#### Побочные эффекты аминогликозидов:

- снижение слуха;
- вестибулярные расстройства;
- нарушение функции почек;
- аллергические реакции;
- гемолитическая и апластическая анемия, агранулоцитоз (редко).

#### Побочные эффекты рифамицинов:

- гепатотоксичность;
- диспепсические явления;
- лейкомоидные реакции;
- тромбоз глубоких вен;
- нарушения менструального цикла;
- интерстициальный нефрит, некроз почечных канальцев;
- нарушения зрения.

**При прерывистом (интермиттирующем) приеме возможно развитие следующих синдромов:**

- гриппоподобный;
- абдоминальный;
- респираторный;
- анафилактический шок;
- обратимая почечная недостаточность;
- тромбопеническая пурпура.

**Побочные эффекты гидразида изоникотиновой кислоты и его производных**

(чаще возникают у больных с сопутствующими заболеваниями):

- токсическое поражение центральной и периферической нервной системы (энцефалопатия, интоксикационный психоз, генерализованные судороги, неврит зрительного нерва, периферические нейропатии, мышечные подергивания);
- токсическое поражение печени;
- тошнота, рвота;
- стимуляция коры надпочечников (гинекомастия, дисменорея, кушингоид, повышение уровня глюкозы в крови, артериальная гипертония, легочная гипертензия, ишемия миокарда (у пожилых)).

#### **Побочные эффекты капреомицина:**

- нефротоксичность;
- ототоксичность;
- гепатотоксичность;
- нарушение электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия, гипомagnesия);
- аллергические реакции;
- боль и уплотнения в месте инъекции.

#### **Побочные эффекты ПАСК:**

- диспепсия;
- аллергические реакции;
- агранулоцитоз,
- увеличение протромбинового времени и активности трансаминаз печени.

#### **Побочные эффекты пиразиндамида:**

- гиперурикемия, сопровождающаяся артралгией (особенно плечевого сустава);
- гепатотоксичность;
- аллергические реакции;
- тромбоцитопения и сидеробластная анемия.

#### **Побочные эффекты тиамидов:**

- диспепсия ("металлический" привкус во рту, ухудшение аппетита, тошнота, жидкий стул и снижение массы тела);

- гепатотоксичность;
- нейротоксичность;
- аллергические реакции;
- бессонница, возбуждение (редко);
- нарушение менструального цикла.

#### **Побочные эффекты фторхинолонов:**

- диспепсия;
- неврологические расстройства (головокружение, головная боль, перепады настроения и редко конвульсии);
- васкулиты;
- фотосенсибилизация.

#### **Побочные эффекты цикloserина:**

- нервно-психическими расстройства, усиливающиеся при психическом напряжении (судороги; тремор; острые психозы; головокружение; дезориентация с потерей памяти; раздражительность; агрессивность; парестезии; гиперрефлексия);
- гипогликемическое действие;
- аллергические реакции.

#### **Побочные эффекты этамбутола:**

- ограничение полей зрения, цветовая слепота на красный и зеленый цвета;
- неврологические расстройства (головная боль, парестезии, учащение эпилептических припадков);
- диспепсия;
- обострение подагры или развитие гиперурикемии;
- аллергические реакции;
- бронхоспазм.

---

### **Ошибки и необоснованные назначения**

---

Лечение пациентов с ТОД и высокой вероятностью наличия множественной лекарственной устойчивости МБТ по I и IIa режиму к концу 2—3-го месяца способствует формированию резистентности

микобактерий не только к пиразинамиду, этамбутолу и аминогликозидам, но и к тиамидам, а в ряде случаев и к другим резервным ЛС, что определяет неэффективность дальнейшей фармакотерапии и прогрессирование заболевания.

**Из-за низкой эффективности ломефлоксацин редко применяется при лечении туберкулеза.**

**Фторхинолоны** противопоказаны детям до 14 лет.

Применение **преднизолона** противопоказано во время беременности и при следующих заболеваниях:

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- психоз;
- болезнь Иценко—Кушинга;
- сердечная недостаточность;
- тяжелая артериальная гипертония;
- сифилис;
- алкоголизм.

## Прогноз

Туберкулез является одной из главных причин смертности от инфекционных заболеваний. Ежегодно в мире от туберкулеза умирает около 3 миллионов человек, а в развивающихся странах один из каждых 5 случаев смерти связан с туберкулезом.

Только правильное использование предложенных режимов фармакотерапии позволит повысить эффективность лечения больных ТОД, что в конечном итоге должно привести к уменьшению резервуара инфекции, создать условия для снижения заболеваемости и смертности.

## Литература

1. Литвинов В.И., Мороз А.М. *Лабораторная диагностика туберкулеза*. М., 2001; 175 с.
2. Мишин В.Ю. *Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: клиника, диагностика и лечение*. *Consilium medicum*. № 12, 2002; 4: 645—650.
3. Мишин В.Ю., Борисов С.Е., Соколова Г.Б. и др. *Разработка современных протоколов диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания*. *Consilium medicum*. № 3, 2001; 148—154.
4. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. *Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью*. *Пробл. туб.* № 12, 2002; 18—23.
5. Перельман М.И. *Туберкулез в России*. *Consilium medicum*. № 12, 2001; 3: 564—568.
6. Перельман М.И., Терновой С.К. *Спиральная компьютерная томография в диагностике туберкулеза легких*. М., 1998; 88 с.
7. Помельцов К.В. *Рентгенодиагностика туберкулеза легких*. М., 1971; 376 с.
8. Рабухин А.Е. *Химиотерапия больных туберкулезом легких*. М., 1970; 400 с.
9. Хоменко А.Г. *Туберкулез. Руководство по внутренним болезням*. М., 1996; 493 с.
10. Хоменко А.Г. *Химиотерапия туберкулеза легких*. М., 1980; 279 с.
11. Шилова М.В. *Туберкулез в России в 2001 году*. С.-Пб., 2002; 61 с.
12. *Guidelines for National Programmes. Treatment of Tuberculosis*. WHO. 1997.
13. *Guidelines for the Management of Drug-Resistant tuberculosis*. WHO. 1997.
14. *Guidelines for the Management of Multi-drug-Resistant tuberculosis*. WHO. 2000.

## Глава 32. Дыхательная недостаточность

### Указатель описаний ЛС

#### Газы для лечения заболеваний верхних дыхательных путей

Гелиокс  
Оксид азота

#### Препараты легочного сурфактанта

Колфосцерила пальмитат 686

#### Стимуляторы дыхания

Алмитрин 609  
Арманор 621  
Ацетазоламид  
Доксапрам\*  
Медроксипрогестерон

**Дыхательная недостаточность (ДН)**— патологическое состояние организма, при котором не обеспечивается поддержание нормального газового состава крови, или оно достигается за счет напряжения компенсаторных механизмов внешнего дыхания.

Диагностическим критерием выраженной ДН считается снижение парциального давления кислорода  $< 60$  мм рт. ст. и/или повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови  $> 45$  мм рт. ст.

### Эпидемиология

Обобщенные данные об эпидемиологии ДН практически отсутствуют. По приблизительным оценкам, в промышленно развитых странах, число пациентов с ХДН, требующих проведения кислородотерапии или ДДВЛ (в основном пациенты с ХОБЛ, реже с легочными фиброзами, заболеваниями грудной клетки, дыхательных мышц и др.), составляет около 8—10 человек на 10 000 населения.

В течение жизни до 3—5 % пациентов с БА переносят хотя бы одно тяжелое обострение (тяжесть обусловлена выраженностью ОДН), которое при отсутствии адекватной помощи может закончиться смертельным исходом.

Доля внебольничных пневмоний, требующих госпитализации больных в отделения интенсивной терапии вследствие ДН, колеблется от 3 до 10 % от общего числа пневмоний.

Заболеваемость РДСВ (острым респираторным дистресс-синдромом взрослых)<sup>1</sup> в зависимости от региона колеблется от 1,5 до 13,5 случаев на 100 000 человек в год. Среди всех пациентов отделений интенсивной терапии, у которых проводится ИВЛ, 16—18% отвечают критериям РДСВ.

<sup>1</sup> В современной литературе применяется также термин "острый респираторный дистресс-синдром у взрослых". — Прим. ред.

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

## дыхательная недостаточность

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

**Одышка****Симптомы гипоксемии:**

- цианоз
- тахикардия
- умеренная артериальная гипотония
- нарушения памяти
- потеря сознания

• **Признаки хронической гипоксемии:**

- полицитемия
- легочная артериальная гипертензия

**Признаки гиперкапнии:**• **Гемодинамические эффекты:**

- тахикардия
- повышение сердечного выброса
- системная вазодилатация

• **Эффекты со стороны ЦНС:**

- хлопающий тремор
- бессонница
- частые пробуждения ночью и сонливость в дневное время
- утренние головные боли
- тошнота

• При быстром повышении  $P_aCO_2$  возможно развитие гиперкапнической комы**Признаки утомления и слабости дыхательной мускулатуры:**

- изменение ЧД
- вовлечение в дыхание вспомогательных групп мышц
- В крайних случаях:
  - парадоксальное дыхание



## ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исследование газового состава крови и кислотно-щелочного состояния
- Оценка альвеоло-артериальной разницы парциального давления кислорода (возможна проба с ингаляцией 100%  $O_2$ )
- Рентгенография легких
- Исследование ФВД (рестриктивные, обструктивные нарушения)
- Оценка функции дыхательных мышц (максимальное инспираторное и экспираторное давление в полости рта)
- Оценка активности дыхательного центра



## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

• **Этиотропное:**

- при инфекциях — противомикробные ЛС
- при пневмотораксе и плеврите — дренирование плевральной полости
- при тромбоэмболии легочной артерии — тромболитическая терапия
- при механической обструкции ДП — удаление инородного тела

• **Поддержание проходимости ДП:**

- бронхолитические, муколитические ЛС, постуральный дренаж с массажем грудной клетки, метод кашлевой техники, эндотрахеальная интубация, трахеостомия

• **Нормализация транспорта кислорода:**

- кислородотерапия
- ППДДП или ПДКВ
- стимуляторы дыхания
- ингаляции оксида азота
- изменение положения тела
- оптимизация сердечного выброса и гематокрита

• **Снижение нагрузки на аппарат дыхания:**

- ИВЛ, НВЛ, длительная вентиляция легких в домашних условиях, ингаляция смеси гелия с кислородом

## Классификация

Существует несколько классификаций ДН.

### 1. Патогенетическая классификация.

Различают две большие категории ДН:

- **паренхиматозная** (гипоксемическая, легочная или ДН I типа);
- **вентиляционная** (гиперкапническая, "насосная" или ДН II типа)

**Паренхиматозная ДН** характеризуется гипоксемией, трудно корригируемой кислородотерапией.

**Наиболее частые причины паренхиматозной ДН:**

- пневмония;
- РДСВ;
- кардиогенный отек легких.

Основным проявлением **вентиляционной ДН** является **гиперкапния**; гипоксемия также присутствует, но она обычно хорошо поддается терапии кислородом.

**Вентиляционная ДН может развиваться вследствие:**

- утомления/слабости дыхательных мышц;
- механического дефекта костно-мышечного каркаса грудной клетки;
- нарушений функции дыхательного центра.

**Наиболее частые причины вентиляционной ДН:**

- ХОБЛ;
- поражение дыхательных мышц;
- ожирение;
- кифосколиоз.

### 2. По скорости развития выделяют:

- острую ДН;
- хроническую ДН.

**Для ОДН характерны следующие особенности:**

- развивается в течение нескольких дней, часов или даже минут;
- практически всегда сопровождается нарушениями гемодинамики;
- может представлять непосредственную угрозу для жизни пациента (требуется проведения интенсивной терапии).

ОДН может развиваться и у пациентов с уже существующей ХДН (обострение ХДН, декомпенсация ХДН).

### ХДН:

- развивается в течение нескольких месяцев — лет;
- начало может быть незаметным, постепенным, возможно развитие при неполном восстановлении после ОДН.

**3. Классификация ДН по степени тяжести:**

| Степень | $P_{aO_2}$ , мм рт. ст. | $S_{aO_2}$ , % |
|---------|-------------------------|----------------|
| Норма   | > 80                    | > 95           |
| I       | 60—79                   | 90—94          |
| II      | 40—59                   | 75—89          |
| III     | < 40                    | < 75           |

## Этиология и патогенез

ДН может развиваться при поражении любого отдела или звена системы внешнего дыхания:

- центральная нервная система и дыхательный центр:
  - передозировка наркотических средств;
  - гипотиреоз;
  - центральное апноэ;
  - нарушение мозгового кровообращения;
- нейромышечная система:
  - синдром Гийена—Барре;
  - ботулизм;
  - миастения;

- болезнь Дюшена;
- слабость и утомление дыхательных мышц;
- грудная клетка:
  - кифосколиоз;
  - ожирение;
  - состояние после торакопластики;
  - пневмоторакс;
  - плевральный выпот;
- дыхательные пути:
  - ларингоспазм;
  - отек гортани;
  - инородное тело;
  - БА;
  - ХОБЛ;
  - муковисцидоз;
  - облитерирующий бронхит;
- альвеолы:
  - пневмония;
  - РДСВ;
  - ателектаз;
  - отек легких;
  - альвеолиты;
  - легочные фиброзы;
  - саркоидоз.

### Основные патофизиологические механизмы развития гипоксемии:

- снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе;
- общая гиповентиляция легких;
- нарушения диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану;
- нарушение вентиляционно-перфузионного отношения;
- шунт (прямой сброс венозной крови в артериальную систему кровообращения).
- снижение парциального давления кислорода в смешанной венозной крови.

### Снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе

Низкое парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе может отмечаться:

- на больших высотах в результате уменьшения атмосферного давления;
- при ингаляции отравляющих газов;
- вблизи огня из-за поглощения кислорода при горении.

### Общая гиповентиляция легких

При гиповентиляции легких отмечается увеличение парциального давления  $\text{CO}_2$  в альвеолах. Между давлением  $\text{O}_2$  и  $\text{CO}_2$  в альвеолах существует прямая связь, повышение последнего ведет к снижению давления  $\text{O}_2$  в альвеолах и артериальной крови.

### Нарушения диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану

При нарушении диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану за время прохождения крови через легочные капилляры не достигается оптимального равновесия в содержании газов в крови и альвеолах. Этот феномен получил название синдрома "альвеолярно-капиллярного блока".

Данный механизм развития гипоксемии характерен для интерстициальных заболеваний легких, таких как:

- альвеолиты;
- интерстициальный фиброз;
- саркоидоз;
- асбестоз;
- карциноматоз.

### Нарушения вентиляционно-перфузионного отношения

**Вентиляционно-перфузионный дисбаланс** является наиболее частым механизмом, приводящим к развитию гипоксемии. Среднее значение  $V_A/Q$  в норме составляет **0,8—1,0**.

При различных состояниях значения  $V_A/Q$  могут варьировать от 0 (перфузируемые, но не вентилируемые альвеолы — шунт) до бесконечности (вентилируемые, но неперфузируемые альвеолы — мертвое пространство).

Неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений может увеличиваться:

- с возрастом;
- при изменении положения тела и объема легких;
- при заболеваниях ДП, альвеол или интерстициальной ткани легких.

При различных заболеваниях соответствие процессов вентиляции и перфузии нарушается, в этом случае в легких возможно появление двух патологических зон: с преобладанием участков с высокими или низкими  $V_A/Q$ .

**Основной вклад в развитие гипоксемии вносят участки легких с низкими  $V_A/Q$ .** В этих отделах венозная кровь не подвергается полноценной оксигенации и, смешиваясь с кровью, оттекающей от вентилируемых участков, создает так называемое "венозное примешивание" к артериальной крови.

Участки легких с высокими  $V_A/Q$  входят в объем **физиологического мертвого пространства**. Гипоксемия при этом, как правило, не развивается, однако значительно возрастают энергетические затраты на дыхание, так как для обеспечения нормального уровня  $P_aCO_2$  требуется увеличение минутной вентиляции легких.

### Шунтирование крови

При шунтировании бедная кислородом венозная кровь или полностью минует легочное циркуляторное русло — **анатомический шунт** (при внутрисердечных и внутрилегочных сосудистых дефектах), или проходит через сосуды в участках легких, где не происходит газообмен — **альвеолярный шунт** (например, через сосуды, расположенные в зонах полного ателектаза). В этом случае отношение  $V_A/Q$  приближается к 0 (истинный или абсолютный шунт). Величина легочного шунта в норме не превышает 5% сердеч-

ного выброса и обусловлена наличием бронхиальной легочной циркуляции. Гипоксемия, причиной которой является внутрилегочный шунт, плохо поддается кислородотерапии даже с высокой  $F_1O_2$ .

### Снижение парциального напряжения кислорода в смешанной венозной крови

$S_vO_2$  зависит от баланса между доставкой и потреблением кислорода. Любой фактор, нарушающий этот баланс, может привести к снижению  $S_vO_2$ .

Данный механизм играет важную роль в развитии ДН при:

- шоке различной этиологии;
- тромбоэмболии легочной артерии;
- физической нагрузке у пациентов с хроническими легочными заболеваниями.

### Механизмы развития гиперкапнии:

- общая гиповентиляция легких;
- увеличение объема физиологического мертвого пространства;
- повышение продукции  $CO_2$ .

### Общая гиповентиляция легких

Является следствием нарушения сложных взаимоотношений между центральной регуляцией дыхания и механической работой, совершаемой грудной клеткой по раздуванию легких, которая зависит от функции дыхательной мускулатуры и податливости (растяжимости) грудной клетки.

### Увеличение объема физиологического мертвого пространства

Важным патофизиологическим нарушением при заболеваниях легких является увеличение физиологического мертвого пространства, которое определяется как сумма анатомического и альвеолярного мертвого пространства (регионов легких

с высокими  $V_A/Q$ ). Для поддержания нормального уровня  $P_aCO_2$  в этом случае требуется значительное повышение минутной и альвеолярной вентиляции. Если аппарат дыхания не в состоянии повысить вентиляцию до требуемого уровня, развивается гиперкапния.

У здоровых лиц почти все физиологическое мертвое пространство представлено анатомическим мертвым пространством.

### Увеличение продукции $CO_2$

Повышенная продукция  $CO_2$  характерна для следующих ситуаций:

- лихорадка (повышение температуры тела на  $1^\circ C$  ведет к повышению продукции  $CO_2$  на 9—14 %);
- судороги, конвульсии, ажитация (основным механизмом в этих ситуациях является усиление мышечной активности);
- чрезмерное парентеральное питание (особенно с высоким содержанием углеводов). Данный механизм практически никогда не является ведущей причиной гиперкапнии, а лишь вносит свой вклад при существовании одного из двух вышеприведенных механизмов.

## Клинические признаки и симптомы

**Клинические проявления ДН зависят от этиологии и типа ДН, ее тяжести.**

**Наиболее универсальными симптомами ДН являются:**

- одышка;
- симптомы гипоксемии;
- признаки гиперкапнии;
- признаки утомления и слабости дыхательной мускулатуры.

Самым характерным симптомом ДН является **одышка**, которая определяется

пациентами с ДН как "ощущение дыхательного усилия" и очень тесно связана с активностью дыхательных мышц и дыхательного центра.

Прямой связи между выраженностью одышки и степенью гипоксемии и гиперкапнии практически нет, поэтому этот критерий не является объективным признаком тяжести ДН и не используется в классификациях.

**Клинические проявления гипоксемии** трудно отграничить от других проявлений ДН (например гиперкапнии).

- **Важным клиническим признаком гипоксемии является цианоз**, который отражает ее тяжесть независимо от причины и появляется обычно при  $P_aO_2 < 60$  мм рт. ст. и  $S_aO_2 < 90$  % (при нормальном уровне Hb).
- **Характерными гемодинамическими эффектами гипоксемии являются тахикардия и умеренная артериальная гипотония.**
- При снижении  $P_aO_2$  до 55 мм рт. ст. отмечается **нарушения памяти** на текущие события, а при уменьшении  $P_aO_2$  до 30 мм рт. ст. происходит **потеря сознания.**
- Признаками **хронической гипоксемии** являются вторичная **полицитемия** и **легочная артериальная гипертензия.**

**Клинические эффекты гиперкапнии** могут быть результатом как повышения активности симпатической нервной системы, так и прямого действия избытка  $CO_2$  на ткани.

**Основные проявления гиперкапнии:**

- гемодинамические эффекты:
  - тахикардия;
  - повышение сердечного выброса;
  - системная вазодилатация;
- эффекты со стороны центральной нервной системы:
  - хлопающий тремор;
  - бессонница;

- частые пробуждения ночью и сонливость в дневное время;
- утренние головные боли;
- тошнота.

При быстром повышении  $P_aCO_2$  возможно развитие гиперкапнической комы, что связано с повышением мозгового кровотока, повышением внутричерепного давления и развитием отека мозга.

#### Симптомы утомления и слабости дыхательных мышц

- Изменение частоты дыхания. ЧД  $> 25$ /мин может являться признаком начала утомления дыхательных мышц. ЧД  $< 12$  /мин — более серьезный прогностический признак, может быть предвестником остановки дыхания.
- Вовлечение в дыхание вспомогательных групп мышц (мышцы верхних ДП в виде активных раздуваний крыльев носа, синхронное с дыханием напряжение мышц шеи и активное сокращение брюшных мышц во время выдоха). В крайних случаях утомления и слабости дыхательных мышц может выявляться явное парадоксальное дыхание<sup>1</sup>.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основным методом диагностики и оценки тяжести ДН является исследование газов крови и кислотно-щелочного состояния. Наибольшее значение принадлежит динамическому наблюдению за следующими показателями:

- $P_aO_2$ ;
- $P_aCO_2$ ;

<sup>1</sup> В норме во время вдоха грудная клетка расширяется и поднимается, а брюшная стенка движется вперед из-за опускания купола диафрагмы. При парадоксальном дыхании направление движений противоположное. —

Прим. ред.

- pH;
- уровень бикарбонатов артериальной крови.

Обязательным критерием ДН является гипоксемия. В зависимости от формы ДН, возможно развитие как гиперкапнии, так и гипокапнии ( $P_aCO_2 < 35$  мм рт. ст.).

Характерным признаком ОДН является респираторный ацидоз (pH  $< 7,35$ ) при вентиляционной ДН и респираторный алкалоз (pH  $> 7,45$ ) — при паренхиматозной ДН.

Уровень бикарбонатов  $> 26$  ммоль/л говорит о предшествующей длительной гиперкапнии.

Большое практическое значение имеет оценка альвеоло-артериальной разницы парциального давления кислорода, которая рассчитывается по формуле:

$$P_{(A-a)}O_2 = 147 - (P_aO_2 + 1,25 P_aCO_2)$$

В норме  $P_{(A-a)}O_2 = 8-15$  мм рт. ст.

При  $P_{(A-a)}O_2 > 15$  мм рт. ст. предполагаются следующие причины нарушения газообмена:

- $V_A/Q$  дисбаланс;
- снижение диффузионной способности;
- увеличение истинного шунта.

Для приблизительной оценки истинного шунта возможно использование пробы с ингаляцией 100%  $O_2$  (это достаточно просто у интубированного пациента и довольно сложно при спонтанном дыхании из-за необходимости добиться полной герметизации ДП).

### Лучевые методы исследования

#### Типы рентгенографических изменений легких у больных с ДН

- Отсутствие изменений
  - Интракардиальный шунт.
  - Внутрилегочный шунт.
  - БА.
  - ХОБЛ.

- Пневмоторакс.
- Ожирение.
- Диффузные 2-сторонние затемнения
  - Массивная пневмония.
  - РДСВ.
  - Отек легкого.
  - Аспирация.
  - Легочное кровотечение.
- Лобарное затемнение
  - Долевая пневмония.
  - Инфаркт легкого.
  - Ателектаз.
- Полное затемнение одного легкого
  - Аспирация.
  - Плевральный выпот.
  - Инфаркт легкого.
  - Ателектаз легкого.
  - Интубация главного бронха.
  - Контузия легкого.
  - Пневмония.
  - Контрлатеральный пневмоторакс.

### Исследование функции внешнего дыхания

Различные тесты позволяют оценить проходимость верхних и нижних ДП, состояние легочной паренхимы, сосудистой системы легких и дыхательных мышц. Эти данные позволяют не только уточнить тяжесть ДН и вести динамическое наблюдение за состоянием пациента, но и определять возможные механизмы развития ДН, оценить эффективность проводимой терапии.

Оцениваются следующие показатели:

- ЖЕЛ;
- ФЖЕЛ;
- ОФВ<sub>1</sub>;
- пиковая скорость выдоха.

При снижении общей емкости легких < 80% от должных значений, пропорциональном уменьшении всех легочных объемов и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ > 80% говорят о **рестриктивных нарушениях**.

Для **обструктивных нарушений** характерно снижение отношения ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ,

потоковых показателей, повышение бронхиального сопротивления и увеличение легочных объемов. Возможна комбинация рестриктивных и обструктивных нарушений.

Однако проведение функциональных легочных тестов часто неосуществимо из-за тяжести состояния, нарушения сознания и невозможности контакта с больным. У пациентов, находящихся на ИВЛ, при помощи функционального модуля респиратора возможна оценка таких параметров механики дыхания, как общее сопротивление, общая податливость (растяжимость) легких и грудной клетки, внутреннее ПДКВ (или ауто-ПДКВ) и работа дыхания.

Большое значение в настоящее время придается **оценке функции дыхательных мышц**. Наиболее простыми методами является оценка максимального инспираторного и экспираторного давлений в полости рта. Недостатками метода является необходимость контакта с пациентом и "нефизиологичность" дыхательного маневра. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, для измерения максимального инспираторного давления предложены специальные приемы с использованием однонаправленных клапанов.

**Оценка активности дыхательного центра** довольно сложна, наиболее доступным и практичным является тест P<sub>0,1</sub> — оценка окклюзионного давления в ДП в первые 100 сек от начала вдоха.

---

### Дифференциальный диагноз

---

Диагноз ДН достоверен и не требует проведения дифференциальной диагностики.

---

### Общие принципы лечения

---

#### Основные задачи терапии ДН:

- устранение причины, приведшей к развитию ДН;

- поддержание проходимости ДП;
- нормализация транспорта кислорода
- снижение нагрузки на аппарат дыхания

### Устранение причины, приведшей к развитию ДН

Устранить причину, приведшую к развитию ДН, в большинстве случаев возможно лишь при ОДН, так, например:

- при инфекциях трахеобронхиального дерева и пневмониях назначаются противомикробные ЛС
- ▣ См.: гл. 24. "Пневмония", гл. 25. "Бронхит", гл. 29. "Хроническая обструктивная болезнь легких";
- при пневмотораксе и плеврите проводят дренирование плевральной полости;
- при тромбоэмболии легочной артерии проводят тромболитическую терапию;
- при механической обструкции ДП удаляют инородное тело.

При ХДН очень редко удается радикально изменить течение ДН, хотя в последнее время и это стало возможным благодаря трансплантации легких (при ХОБЛ, интерстициальном легочном фиброзе, муковисцидозе и др).

### Поддержание проходимости ДП

Бронхолитические и муколитические ЛС применяются не только при ХОБЛ и БА, но и при ДН другой этиологии (за счет бронхоспазма и нарушения отхождения мокроты часто развивается обструкция ДП). Схемы применения этих ЛС подробно описаны выше.

- ▣ См.: гл. 25. "Бронхит", гл. 28. "Бронхиальная астма", гл. 29. "Хроническая обструктивная болезнь легких".

**С** Традиционным методом, способствующим улучшению отхождения мокроты, является **постуральный дренаж с массажем грудной клетки** (перкуссия и вибрация). Однако этот метод мо-

жет спровоцировать бронхоспазм и тем самым усилить гипоксемию.

**С** У пациентов с повышенной продукцией мокроты используется метод кашлевой техники *huff coughing* — один-два форсированных выдоха после спокойного выдоха с последующей релаксацией.

**Д** В ряде случаев проходимость ДП может быть восстановлена только при помощи эндотрахеальной интубации.

#### Интубация трахеи позволяет:

- предотвратить аспирацию (особенно актуально у пациентов в бессознательном состоянии);
- обеспечить удаление бронхиального секрета из нижних отделов ДП;
- устранить механическую обструкцию верхних ДП;
- при необходимости обеспечить проведение ИВЛ.

Подготовка к интубации трахеи включает проведение максимальной оксигенации и регидратации.

#### Осложнения интубации трахеи:

- ларингоспазм;
- бронхоспазм;
- снижение венозного возврата к сердцу, баротравма и остановка сердца (при начале ИВЛ с ПДКВ).

**Трахеостомия** обычно показана пациентам, у которых планируется проведение ИВЛ более 10—14 дней и позволяет:

- улучшить качество жизни (возможен разговор, прием пищи);
- снизить риск развития повреждения гортани;
- облегчить уход за ДП;

**Д** ■ уменьшить сопротивление ДП.

#### Осложнения трахеостомии:

- инфекционные;
- кровотечение;
- стеноз трахеи.

## Нормализация транспорта кислорода

Главной задачей лечения ДН является обеспечение нормального уровня  $P_{aO_2}$ , так как выраженная гипоксемия обладает потенциально летальными эффектами.

### Способы улучшения транспорта $O_2$ :

- кислородотерапия;
- использование методов, позволяющих создавать положительное давление в ДП;
- фармакотерапия;
- изменение положения тела;
- оптимизации сердечного выброса и гематокрита.

**Кислородотерапия является одним из основных направлений терапии ДН:**

- A** ■ ДКТ при ХОБЛ с ХДН;  
**C** ■ другие случаи.

**Показание к неотложной кислородотерапии:**

- $P_{aO_2} < 60$  мм рт. ст. или  $S_{aO_2} < 90\%$  (при дыхании воздухом).

### Показания к ДКТ:

- $P_{aO_2} < 55$  мм рт. ст. или  $S_{aO_2} < 88\%$  в покое (при дыхании воздухом);
- $P_{aO_2} 56—59$  мм рт. ст. или  $S_{aO_2} 89\%$  при наличии:
  - легочного сердца;
  - эритроцитоза ( $Ht > 55\%$ ).

**Абсолютных противопоказаний к кислородотерапии нет.**

**Целью кислородотерапии** является достижение значений  $P_{aO_2}$  60—65 мм рт. ст. и/или  $S_{aO_2}$  90—93 %.

В зависимости от клинической ситуации (степень гипоксемии, ответ на кислородотерапию), используются различные системы для доставки кислорода в ДП пациента:

- носовые канюли (позволяют создавать кислородно-воздушную смесь с  $F_{iO_2}$  до 24—40%);

- простая лицевая маска ( $F_{iO_2}$  35—50%);
- маска Вентури ( $F_{iO_2}$  — 24%, 28%, 31%, 35%, 40%);
- маска с расходным мешком ( $F_{iO_2}$  до 90%).

Так, например, при обострении ХОБЛ применяются носовые канюли или маски Вентури, при травме, пневмонии — простые маски, при РДСВ — маски с расходным мешком.

Если адекватная оксигенация не может быть достигнута при помощи повышения  $F_{iO_2}$ , следует рассмотреть вопрос об НВЛ или ИВЛ.

### Методы, позволяющие создавать положительное давление в ДП

Положительное давление в ДП можно поддерживать как при самостоятельном дыхании пациента — **ППДП** (CPAP — continuous positive airway pressure), так и при ИВЛ — **ПДКВ** (PEEP — positive end expiratory pressure).

ППДП применяется в качестве самостоятельного метода у пациентов со следующими заболеваниями:

- A** ■ синдром ночного апноэ;  
**C** ■ трахеомаляция;  
**C** ■ рестриктивные заболевания легких;  
**A** ■ отек легких.

### Доказанные эффекты ППДП:

- предотвращение развития и расправление существующих ателектазов;
- повышение легочных объемов;
- уменьшение  $V_A/Q$  дисбаланса и фракции внутрилегочного шунта;
- повышение оксигенации;
- повышение податливости (растяжимости) легких.

Методики ИВЛ подробно описаны в разделе "Снижение нагрузки на аппарат дыхания".

**Стимуляторы дыхания** могут быть альтернативой кислородотерапии в следующих ситуациях:

- гиповентиляция центрального генеза;
- ожирение;
- ХОБЛ.

Привлекательной стороной этих ЛС для пациентов является простота применения и экономическая доступность.

**А** Алмитрин является единственным ЛС, способным в течение длительного времени улучшать  $P_{aO_2}$  у пациентов с ДН. Основным механизмом его действия является улучшение  $V_A/Q$ .

**С** Алмитрин применяется для коррекции хронической гипоксемии (в основном у пациентов с ХОБЛ) и при ОДН (РДСВ, пневмония).


#### Схема лечения при ОДН:

*Алмитрин в/в 0,36—1 мг/кг/ч, до устранения причины, приведшей к развитию ОДН*

#### Схема лечения при ХДН:

*Алмитрин внутрь 1 мг/кг 1 р/сут 2 мес, перерыв 1 мес (постоянно или до достижения критериев назначения ДКТ)*

**Ацетазоламид, доксапрам и медроксипрогестерон** также улучшают оксигенацию крови, однако из-за выраженных побочных эффектов эти ЛС могут применяться лишь на протяжении небольшого отрезка времени.

 См. гл. 12. "Стимуляторы дыхания".

**С** Ацетазоламид внутрь по 250 мг 2—3 р/сут, до устранения причины, вызвавшей или усугубившей гипоксемию **или**

*Медроксипрогестерон внутрь по 30 мг 2 р/сут, до устранения*

*причины, вызвавшей или усугубившей гипоксемию*

**Ингаляции оксида азота NO** влияют на  $V_A/Q$  за счет уменьшения фракции шунта, улучшают оксигенацию крови.

**А** Ингаляционное применение NO показано пациентам с рефрактерной гипоксемией ( $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 120$  мм рт. ст.) и высоким легочным сопротивлением (улучшение оксигенации и снижение легочного сосудистого сопротивления).

Кроме того, NO снижает давление в легочной артерии, и поэтому его использование **целесообразно у пациентов ДН с легочной гипертензией и недостаточностью правого желудочка.**

**С** Влияние применения NO на выживаемость не доказано.

**Критерием ответа** является повышение  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  как минимум на 20%.

**Средние дозы NO** при РДСВ составляют 6—26 мг/м<sup>3</sup> (или 5—20 ppm)<sup>1</sup>.

У пациентов с РДСВ доказано нарушение функции и продукции эндогенного сурфактанта, а также уменьшение его количества. Задачей терапии экзогенным **сурфактантом** является восстановление нормального поверхностного натяжения в альвеолах. Эффект терапии этими ЛС зависит от природы сурфактанта, дозы, способа и времени назначения. Сурфактант (колфосцерил пальмитат) назначается эндотрахеально в виде инстилляций либо ингаляционно через небулайзер.

**В** Показано что применение сурфактанта улучшает оксигенацию крови при ОРДС.

**С** Однако его влияние на выживаемость не доказано.

<sup>1</sup> PPM — part per million (части на миллион). Для газообразных веществ пересчитывается в мг/м<sup>3</sup> и умножается на 1,29. — **Прим. ред.**

**Изменение положения тела**

Улучшение оксигенации при некоторых формах ОДН (ОРДС) также может быть достигнуто **при положении пациента лежа на животе** за счет:

- расправления гиповентиляционных ателектазов;
- улучшения  $V_A/Q$ ;
- повышения функциональной остаточной емкости легких;
- мобилизации бронхиального секрета.

**А** У больных ОРДС прональная позиция значительно улучшает оксигенацию крови.

**С** Влияние данного вмешательства на выживаемость не доказано.

Длительность пребывания пациента на животе пока четко не установлена, нахождение в такой позиции возможно до 20 часов в сутки с перерывами для ухода, смены катетеров и т.д.

**С** Придание положения на здоровом боку приводит к улучшению  $V_A/Q$  и улучшению оксигенации у пациентов с массивным односторонним поражением легких (пневмония, контузия легких и др.).

Под воздействием силы тяжести происходит перераспределение кровотока с преобладанием его в здоровом легком, что уменьшает фракцию шунта. Кроме того, за счет компрессии здорового легкого и уменьшения его податливости (растяжимости), происходит повышение вентиляции в пораженном легком.

**Оптимизации сердечного выброса и гематокрита**

Задачей гемодинамической поддержки при ДН является поддержание адекватного сердечного выброса и доставки кислорода к тканям при минимально возможном окклюзионном давлении в легочной артерии.

**В** При наличии гипотонии назначают препараты для восполнения объема циркулирующей жидкости (растворы) и/или вазопрессоры.

При повышенном объеме внутрисосудистой жидкости и объемной перегрузке правого желудочка показано использование диуретиков.

**Д** Для поддержания гематокрита в пределах 40—45% и повышения кислородотранспортной функции крови рекомендована трансфузия эритроцитарной массы.

Повышение гематокрита выше этого уровня приводит к увеличению вязкости крови, снижению перфузии центральной нервной системы и сердечного выброса.

**Снижение нагрузки на аппарат дыхания**

**ИВЛ является наиболее эффективным методом снижения нагрузки на аппарат дыхания и устранения гипоксемии при ДН.**

Выделяют следующие режимы ИВЛ:

- **контролируемая** (принудительная, управляемая) вентиляция: спонтанное дыхание отсутствует, весь процесс дыхания осуществляется респиратором;
- **вспомогательная** (триггерная) вентиляция: респиратор поддерживает и усиливает каждое дыхательное усилие пациента.

**Показания к ИВЛ:**

- Абсолютные показания:
  - остановка дыхания;
  - выраженные нарушения сознания (сопор, кома);
  - нестабильная гемодинамика (критерии шока);
  - признаки утомления дыхательных мышц.
- Относительные показания:
  - ЧД > 35/мин;
  - рН артериальной крови < 7,3;

—  $P_aO_2 < 45$  мм рт. ст. (несмотря на проведение кислородотерапии).

Решение о необходимости ИВЛ принимается индивидуально в каждом конкретном случае.

#### Основные задачи ИВЛ:

- выиграть время для выяснения причины, вызвавшей ОДН;
- коррекция нарушенного газообмена;
- разгрузка и восстановление функции дыхательной мускулатуры.

Наибольшее предпочтение в настоящее время отдается следующим режимам ИВЛ:

- вспомогательно-контролируемая (ACV — assist-controll ventilation). Респиратор осуществляет вдох в ответ на каждое дыхательное усилие пациента или независимо от усилия, если спонтанная ЧД становится ниже заданной респиратором;
- синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция (SIMV — synchronized intermittent mandatory ventilation). Пациент дышит самостоятельно через контур респиратора, и через заданные промежутки времени осуществляется аппаратный вдох с заданным дыхательным объемом, причем начало аппаратного вдоха совпадает с началом спонтанного вдоха);
- вентиляция с поддержкой давлением (PSV — pressure support ventilation). Поддерживается каждое дыхательное усилие пациента до заданного уровня давления, вдох прекращается при снижении инспираторного потока до определенного значения (например, до 25% от пикового потока).

**С** | Считается, что все эти режимы одинаково эффективны, однако в последние годы все большее предпочтение отдается режиму поддержки давлением, при этом режиме вентиляции обеспечивается дополнительный ком-

форт для больного, хорошая синхронизация между респиратором и пациентом, облегчается отмена ИВЛ.

Преимуществами нового режима — пропорциональной вспомогательной вентиляции (PAV — proportional assisted ventilation) — является создание давления в ДП пропорционально эластичности и сопротивлению аппарата дыхания, автоматический ответ респиратора на изменения инспираторного усилия пациента, синхронизацию окончания аппаратного инспираторного цикла и окончания инспираторного усилия пациента.

**А** | При РДСВ, астматическом статусе более безопасно применение ИВЛ с использованием малых дыхательных объемов (около 6 мл/кг), такой подход приводит к снижению летальности больных с РДСВ на 25% по сравнению с использованием стандартных режимов ИВЛ.

**Неинвазивная вентиляция легких** является относительно новым направлением и позволяет избежать многих инфекционных и механических осложнений, обеспечивая в то же время эффективное восстановление газообмена и разгрузку дыхательной мускулатуры у больных с ДН.

Во время НВЛ взаимосвязь "пациент-респиратор" осуществляется при помощи герметичных носовых или лицевых масок, пациент находится в сознании и, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих ЛС.

При НВЛ пациент может разговаривать, принимать пищу, проводить сеансы физиотерапии, откашливать мокроту.

Еще одним важным достоинством НВЛ является возможность ее быстрого прекращения, а также немедленного возобновления (при необходимости).

**Показания для проведения НВЛ при ОДН:**

- выраженная одышка в покое, ЧД > 25;

- признаки дисфункции дыхательных мышц;
- $P_{aO_2} < 45$  мм рт. ст. ( $F_iO_2 = 0,21$ ) или  $P_{aO_2} / F_iO_2 < 200$  мм рт. ст.;
- $pH < 7,35$  и прогрессивное снижение pH;
- $P_{aCO_2} > 60$  мм рт. ст. и прогрессивное нарастание  $P_{aCO_2}$ .

### Противопоказания для проведения НВЛ:

- остановка дыхания;
- глубокое нарушение сознания (кома);
- артериальная гипотония (систолическое АД  $< 70$  мм рт. ст.);
- неконтролируемые сердечные аритмии;
- обструкция верхних ДП, лицевая травма;
- невозможность обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева;
- невыполнение пациентом предписаний врача.

Использование НВЛ приводит к снижению летальности у пациентов с ОДН, развившейся на фоне следующих заболеваний:

- |          |   |
|----------|---|
| <b>А</b> | ■ обострение ХОБЛ;                              |
| <b>В</b> | ■ пневмоцистная пневмония;                      |
| <b>В</b> | ■ пневмония на фоне иммунодефицитных состояний. |

У пациентов с тяжелой ХДН (особенно при рестриктивных заболеваниях легких) может быть использована **длительная домашняя вентиляция легких**.

#### Задачи ДДВЛ:

- продление жизни пациентов;
- повышение качества жизни;
- улучшение функции аппарата дыхания.

#### Показания к ДДВЛ:

- клинические:
  - инвалидизирующая одышка, слабость, утренние головные боли;
  - расстройства сна и изменения личности;

— легочное сердце, не поддающееся консервативной терапии;

#### ■ функциональные:

- ◆ показания к ДКТ в сочетании с одним из следующих признаков:
  - $P_{aCO_2} > 55$  мм рт. ст.;
  - $P_{aCO_2}$  50—54 мм рт. ст. в сочетании с ночной десатурацией ( $S_{aO_2} < 88\%$  более 5 минут во время проведения кислородотерапии со скоростью  $> 2$  л/мин);
  - $P_{aCO_2}$  50—54 мм рт. ст. в сочетании с частыми эпизодами госпитализации пациента по поводу вентиляционной ДН (более 2 эпизодов в течение 12 месяцев).

Как правило, при проведении ДДВЛ пациенты используют портативные респираторы и носовые маски (иногда используется трахеостома), вентиляция проводится в ночное время и, возможно, несколько часов в дневное время.

Параметры вентиляции обычно подбирают в условиях стационара, а затем проводится регулярное наблюдение за пациентами и обслуживание аппаратуры специалистами на дому. Обычно при проведении ДДВЛ у пациентов с ХДН требуется дополнительная подача кислорода из кислородного концентратора или из резервуаров с жидким кислородом.

#### Доказанные физиологические эффекты ДДВЛ у пациентов с ХДН:

- |          |  |
|----------|--|
| <b>А</b> | ■ коррекции гиперкапнии и гипоксемии;                            |
| <b>С</b> | ■ уменьшение работы дыхания;                                     |
| <b>С</b> | ■ разгрузка дыхательных мышц;                                    |
| <b>С</b> | ■ восстановление чувствительности дыхательного центра к $CO_2$ ; |
| <b>В</b> | ■ улучшение качества сна.  |

У пациентов с ОДН на фоне обструктивных заболеваний легких эффективным методом уменьшения нагрузки на аппарат дыхания является ингаляция

смеси гелия с кислородом (содержание гелия от 60 до 80 %), которая позволяет снизить сопротивление потоку в ДП, что ведет к снижению работы дыхания и уменьшению риска развития утомления дыхательной мускулатуры.

**А** При тяжелом обострении бронхиальной астмы данное вмешательство уменьшает диспноэ и бронхиальное сопротивление.

**В** При тяжелом обострении ХОБЛ — снижает частоту ИТ и уровень смертности.

**Кислородно-гелиевые смеси используют при ОДН у пациентов с обострением БА, ХОБЛ, при обструктивных заболеваниях гортани и трахеи в следующих ситуациях:**

- тяжелое обострение БА и ХОБЛ, обструкция верхних ДП;
- ЧД > 25/мин;
- выраженная одышка, ортопноэ;
- признаки повышения работы дыхания, участие в дыхании вспомогательных мышц;
- $S_aO_2 < 90 \%$ ,  $P_aO_2 < 60$  мм рт. ст.

**Противопоказания к применению кислородно-гелиевой смеси:**

- признаки нарушения сознания;
- остановка дыхания;
- нестабильная гемодинамика, потребность в сосудосуживающих ЛС;
- $P_aO_2 < 40$  мм рт. ст., потребность в кислородотерапии с  $F_iO_2 > 40 \%$ ;
- $P_aCO_2 > 70$  мм рт. ст.,  $pH < 7,25$ .

Ингаляции кислородно-гелиевой смеси позволяют "прикрыть" наиболее уязвимый период ОДН, в который еще в полной мере не проявились свойства фармакотерапии.

Существуют и другие методы, позволяющие снизить нагрузку на аппарат дыхания:

- снижающие бронхиальное сопротивление:
  - применение бронхолитиков;
  - трахеостомия;

- удаление бронхиального секрета;
- повышающих податливость (растяжимость) грудной клетки и легких:
  - диуретики при отеке легких;
  - эвакуация воздуха и жидкости из плевральной полости;
  - расправление ателектазов.

---

## Оценка эффективности лечения

---

Оценка эффективности терапии ДН проводится на основании динамики показателей газового состава артериальной крови, пульс-оксиметрии, функции внешнего дыхания и данных клинической картины (одышка, цианоз, ЧД, ЧСС, участие в дыхании вспомогательных мышц).

---

## Побочные эффекты лечения

---

**Алмитрин:**

- снижение массы тела;
- транзиторное повышение давления в легочной артерии;
- периферические нейропатии.

**Ацетазоламид:**

- сонливость;
- головокружение;
- гипокалиемия;
- метаболический ацидоз;
- нефролитиаз;
- преходящая гематурия;
- мышечная слабость.

**Медроксипрогестерон:**

- головная боль;
- депрессии;
- сонливость;
- тромбозэмболические осложнения;
- галакторея;
- угри;

- гирсутизм;
- увеличение массы тела.

#### **Ингаляционный NO:**

- метгемоглобинемия;
- повышение уровня токсичных метаболитов (NO<sub>2</sub>) (при назначении высоких концентраций — более 130 мг/м<sup>3</sup>);
- нарушение адгезии, агглютинации и агрегации тромбоцитов;
- "синдром отмены" в виде ухудшения газообмена и повышения давления в легочной артерии.

#### **Кислород:**

- гиперкапния;
- нарушение мукоцилиарного клиренса;
- развитие абсорбционных ателектазов, интерстициального отека и фиброза легких;
- бронхолегочная дисплазия.

### **Ошибки и необоснованные назначения**

**С** Длительное использование контролируемого по объему режима ИВЛ в отсутствие спонтанного дыхания ведет к атрофии дыхательной мускулатуры.

**С** Обычные подходы к ИВЛ при некоторых формах ОДН (РДСВ, астматический статус) могут не только оказаться неэффективными, но и еще более усугубить поражение паренхимы легких.

ИВЛ с высокой F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>, большими дыхательными объемами, низким или, наоборот, высоким уровнем ПДКВ может приводить к высвобождению медиаторов воспаления и повреждению легочного эпителия и эндотелия.

### **Прогноз**

Обобщенных данных о прогнозе ОДН и ХДН практически нет, прогноз зависит

от формы ДН. Так, при ОДН госпитальная летальность при астматическом статусе составляет в среднем 12%, при тяжелой пневмонии — 40—50%, при обострении ХОБЛ — 15—30%, при РДСВ — 40—70%.

У пациентов с ХДН на фоне ХОБЛ выживаемость после достижения уровня P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> 60 мм рт. ст. составляет около 3 лет.

Необходимо помнить, что терапия ДН может улучшить прогноз ДН.

**Доказано увеличение выживаемости у пациентов с ДН при использовании следующих методик:**

- ИВЛ с использованием малых дыхательных объемов — при РДСВ;
- НВЛ — при ОДН на фоне ХОБЛ;
- ДКТ — при ХДН на фоне ХОБЛ.

### **Литература**

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. В книге: "Хронические обструктивные болезни легких". Под ред. А.Г. Чучалина. М.: БИ-НОМ, 1998; 249—274.
2. Авдеев С.Н. Респираторная поддержка при астматическом статусе. В книге: "Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых." Под редакцией А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002; 130—155.
3. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. М.: Медицина, 1989; 512 с.
4. Кассиль В.Л., Лескин Г.С., Выжигина М.А. Респираторная поддержка. М.: Медицина, 1997; 320 с.
5. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы. М.: Мир, 1988; 200 с.
6. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: Медицина, 1980; 510 с.
7. Davidson C., Treacher D. Respiratory Critical Care. London, Arnold, 2002; 307 p.

8. Greene K.E., Peters J.I. *Pathophysiology of acute respiratory failure. Clin Chest Med.* 1994; 15: 1—12.
9. Kirby R.R., Taylor R.W. *Respiratory failure. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc.* 1988; 665 p.
10. Marini J.J., Wheeler A.P. *Critical Care Medicine. The Essentials.* Baltimore, Williams & Wilkins. 1997; 639 p.
11. Pontoppidal H., Geffin B., Lowenstein E. *Acute respiratory failure in the adults. Part 1. N Engl J Med.* 1972; 287: 688—697.
12. Rochester DF. *Respiratory muscles and ventilatory failure: 1993 perspective. Am J Med Sci.* 1993; 305: 394—402.
13. West JB. *Pulmonary Pathophysiology.* Baltimore, Williams & Wilkins. 1998; 198 p.



## Арманор® при хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и летальности во всем мире. Основной причиной смерти больных ХОБЛ является дыхательная недостаточность, т.е. состояние, при котором аппарат дыхания не способен обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови, поэтому коррекция артериальной гипоксемии относится к важнейшим задачам лечения ХОБЛ. Единственным лекарственным препаратом, способным в течение длительного времени улучшать парциальное напряжение кислорода в артериальной крови у больных ХОБЛ, является альмитрина бисмесилат, зарегистрированный в России под торговым наименованием **АРМАНОР (Servier, Франция)**.

Препарат относится к периферическим дыхательным аналептикам. Его действие реализуется преимущественно на уровне хеморецепторов каротидного узла. В основе улучшения газообмена под влиянием альмитрина лежат два механизма: во-первых, он улучшает вентиляционно-перфузионные соотношения за счет усиления гипоксической легочной вазоконстрикции в плохо вентилируемых зонах легких; во-вторых, повышает

минутную вентиляцию за счет увеличения дыхательного объема (частота дыхания при этом не изменяется). Гемодинамический эффект альмитрина является дозозависимым и селективным — вазоспазм реализуется не во всем легочном бассейне, а лишь в регионах с низкими  $V_A/Q$  соотношениями, в связи с чем не возникают выраженные изменения давления в легочной артерии и легочного сопротивления. Значительное улучшение показателей оксигенации под влиянием альмитрина наблюдается уже через 1,5 ч после приема первой дозы, однако для достижения максимального эффекта может потребоваться несколько месяцев, поэтому ответ на терапию рекомендуется оценивать лишь через три месяца приема. Положительный эффект сохраняется на протяжении всего курса лечения, что подтверждено результатами клинических исследований, в которых больные принимали препарат в течение 6, 12 и 24 месяцев. Помимо влияния на показатели газообмена, альмитрин уменьшает у больных с гипоксией выраженность полицитемии, эпизодов ночных десатураций.

Был выявлен положительный эффект препарата на диспноэ и переноси-

мость физической нагрузки у больных ХОБЛ.

В метаанализе клинических исследований, включавшем данные 1009 больных, получавших препарат на протяжении 6—12 месяцев, была показана его способность снижать число обострений ХОБЛ. Общее количество инфекций бронхиального дерева при применении альмитрина снижалась на 32% ( $p < 0,05$ ), потребление антибиотиков — на 24% ( $p < 0,05$ ). У больных, принимавших альмитрин, также отмечено уменьшение количества госпитализаций, как по сравнению с группой, получавшей плацебо, так и по сравнению с пациентами, получавшими кислородоте-

рапию. Число дней госпитализации при приеме альмитрина было на 58% меньше, чем в группе плацебо.

У больных ХОБЛ Арманор позволяет на несколько лет отсрочить применение длительной оксигенотерапии. Он также показан пациентам, у которых терапия кислородом сопровождается значительной гиперкапнией. Перспективными показаниями к назначению Арманора могут быть изолированная ночная гипоксемия, гипоксемия при физической нагрузке и обострении ХОБЛ. Препарат также рекомендуют для улучшения оксигенации у больных с тяжелой пневмонией.

## Глава 33. Обструктивное апноэ во сне

### Указатель описаний ЛС

**Газы, применяемые для лечения заболеваний верхних дыхательных путей**

Кислород

**Диметилксантины**

Теофиллин 765

**Стимуляторы дыхания**

Алмитрин 609

Арманор 621

Ацетазоламид

Медроксипрогестерон

**Дыхательные расстройства во время сна — совокупность синдромов различной этиологии, проявляющихся апноэ во время сна.**

Апноэ во время сна — потенциально угрожающее жизни пациента состояние, характеризующееся остановками дыхания длительностью более 10 секунд с частотой более 5 событий в час, приводящее к значимому падению насыщения гемоглобина кислородом.

### Эпидемиология

Общее число пациентов с ДРС > 350 000 000 чел. Данные международных исследований последних лет показывают, что этими расстройствами страдают от 9 до 12% людей, чаще — мужчины (в соотношении 8:10) трудоспособного возраста. В России масштабных эпидемиологических исследований не проводилось.

**Наследственная предрасположенность к ДРС:**

- аномалии строения челюстно-лицевой зоны семейного характера;
- семейные расстройства метаболизма, приводящие к ожирению; синдром Пиквика;
- аллергические заболевания родителей и близких родственников, приводящие к затяжным синуситам и ринитам.

### Классификация

Выделяют **обструктивное и центральное апноэ во время сна**. Апноэ центрального генеза встречается гораздо реже обструктивного и в данной главе не рассматривается.

**В зависимости от этиологических факторов различают четыре основные клинические формы ДРС обструктивного генеза:**

- синдром патологического храпа;
- синдром апноэ-гипопноэ сна;
- синдром ожирения-гиповентиляции;
- синдром сочетанной обструкции во время сна.

## СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

## обструктивное апноэ во сне

## ФАКТОРЫ РИСКА

**Наследственная предрасположенность к ДРС:**

- Аномалии строения челюстно-лицевой зоны семейного характера
- Семейные расстройства метаболизма (ожирение, синдром Пиквика)
- Аллергические заболевания (затяжные синуситы и риниты)

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

**Общие симптомы**

- Увеличение массы тела
- Избыточная дневная сонливость
- Громкий ночной храп, ощущение "дыхательной заслонки" во время сна

**Синдром патологического храпа**

- Гипертрофия тканей или аномалии строения челюстно-лицевой зоны
- Непостоянные непродолжительные апноэ во сне
- Выраженная вибрация ротоглоточных структур (храп)
- Частые ночные пробуждения

**Синдром сочетанной обструкции во время сна**

- Сочетание с обструкцией нижних ДП
- Частые ночные пробуждения

**Синдром апноэ-гипопноэ сна**

- Регулярные апноэ и гипопноэ во время сна
- Храп (снижение тонуса мышц ротоглотки)
- Частые ночные пробуждения

**Синдром ожирения-гиповентиляции**

- Нерегулярные апноэ во сне
- Частые ночные пробуждения
- Выраженное ограничение экскурсии грудной клетки и брюшной стенки с развитием парадоксального дыхания
- Выраженное ожирение

## ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Анкетно-опросники** (характерная последовательность симптомов — увеличение массы тела > громкий ночной храп > избыточная дневная сонливость > жалобы окружающих на остановки дыхания во время сна)
- **Физикальное обследование** (антропометрия, аномалии строения челюстно-лицевой области; риниты, риносинуситы, гипертрофия носовых раковин; гипертрофия миндалин, небной занавески, язычка, корня языка; воспалительные заболевания десен; расширение грудной клетки; стойкая тахикардия)
- **Обязательные исследования при ДРС:**
  - клинический анализ крови и исследование газового состава крови
  - рентгенография легких
  - исследование функции внешнего дыхания
  - полисомнография
- **Дополнительные тесты:**
  - тест множественной латенции ко сну
  - биохимическое исследование крови (степень метаболических расстройств)
  - УЗИ

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

**Базисная терапия**

- Неинвазивная чрезмасочная вентиляция легких с созданием положительного давления в ДП
- Кислородотерапия
- Методы хирургической коррекции (сомнопластика)
- Методы стоматологической коррекции (ротовые аппликаторы)

**Рекомендации:** снижение массы тела, сон на боку, воздержание от алкоголя в течение двух или трех часов до сна, воздержание от определенных фармакологических средств

**Фармакотерапия:** алмитрин, протрипtilлин, ацетазоламид

**Таблица 33.1. Тяжесть течения дыхательных расстройств во время сна**

| Степень тяжести        | Среднее значение $S_{aO_2}$ | Минимальное значение $S_{aO_2}$ |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Легкое течение         | $\geq 90\%$                 | $> 69\%$                        |
| Среднетяжелое течение  | $\geq 90\%$                 | $\leq 69\%$                     |
|                        | 70—89%                      | $> 69\%$                        |
| Тяжелое течение        | 70—89%                      | $\leq 69\%$                     |
| Крайне тяжелое течение | $\leq 69\%$                 | $\leq 69\%$                     |

## Этиология и патогенез

Патогенез заболевания до настоящего времени изучен мало.

Выделяют 4 группы факторов, которые способны привести к спадению верхних ДП и, как следствие, апноэ во время сна:

- ожирение различной степени, приводящее к возникновению шейных "жировых подушек" и изменению характера экскурсии грудной клетки и передней брюшной стенки во время дыхания;
- гипертрофия тканей ротоглотки или аномалии строения челюстно-лицевой области, характеризующиеся повышением сопротивления ДП к проводимому воздушному потоку;
- обструктивные заболевания легких различной степени тяжести, при которых изменяются вентиляционно-перфузионные отношения, ухудшается эластическая тяга легких, возрастает сопротивление ДП к проводимому воздушному потоку;
- при САГС описанные выше факторы являются менее значимыми. Основное значение принадлежит уменьшению тонуса мышц ротоглотки при наступлении сна, которое в большинстве случаев вызвано снижением активности мотонейронов. Механизмы этого процесса в настоящее время еще точно не определены.

Схема дыхательного контроля, объясняющая возможные патогенетические механизмы РДС, представлена на **рисунке 33.1**.

Во время сна контроль дыхательного центра и корковых отделов над дыханием уменьшается, в этих условиях вышеописанные нарушения приводят к легочной гиповентиляции.

## Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина ДРС определяется симптомами течения 4 основных синдромов.

### Общие для всех форм симптомы:

- увеличение массы тела (индекс массы тела  $\geq 29$  кг/м<sup>2</sup>);
- избыточная дневная сонливость;
- жалобы на громкий ночной храп или ощущения "дыхательной заслонки" во время сна.

### СПХ характеризуется:

- гипертрофией тканей или аномалиями строения челюстно-лицевой зоны;
- непостоянными непродолжительными апноэ во время сна;
- выраженной вибрацией ротоглоточных структур, с присущим звуковым феноменом — храпом;
- частыми пробуждениями в ночной период времени.

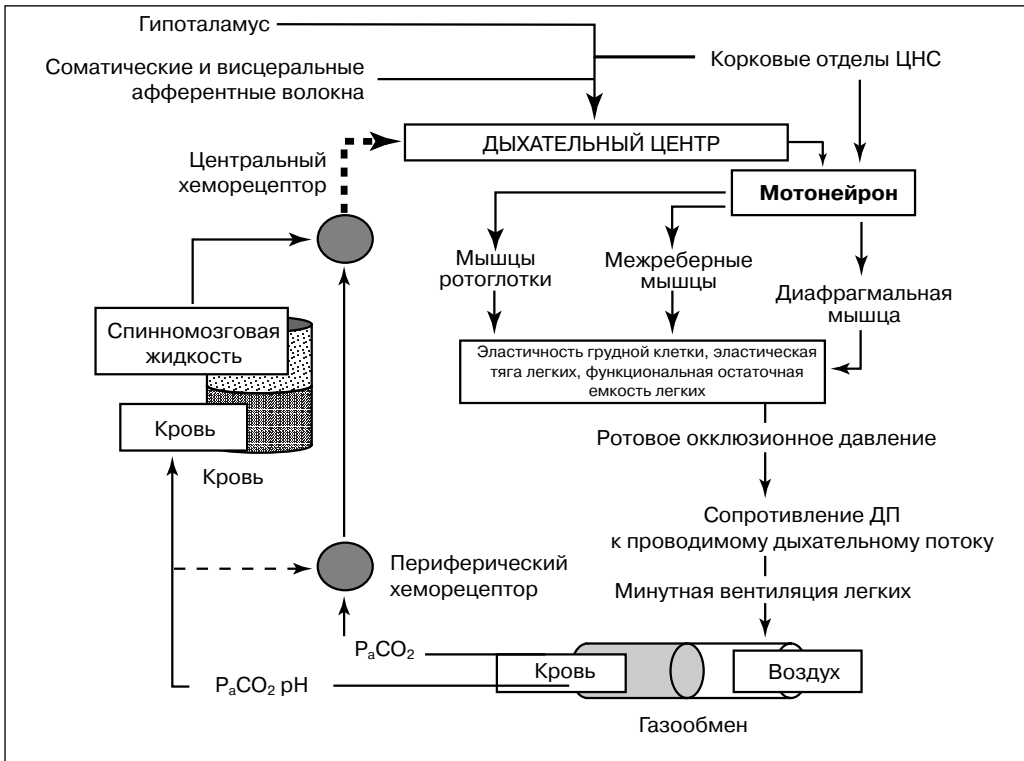


Рисунок 33.1 Схема осуществления дыхательного контроля

**Клинические признаки СОГ:**

- нерегулярные апноэ во время сна;
- частые пробуждения в ночной период времени;
- выраженное ограничение экскурсии грудной клетки и брюшной стенки с развитием парадоксального дыхания (во время вдоха живот втягивается вовнутрь, а при выдохе выпячивается наружу);
- выраженное ожирение.

**Для ССО характерно:**

- сочетание с обструкцией нижних ДП;
- частые пробуждения в ночной период времени.

**Симптомы САГС:**

- регулярные апноэ и гипопноэ во время сна;

- храп вследствие снижения тонуса мышц ротоглотки;
- частые пробуждения в ночной период времени.

При ДРС в патологический процесс, помимо ДП, могут вовлекаться следующие системы:

- сердечно-сосудистая:
  - стойкая артериальная гипертония в ранние утренние часы;
  - ночная ишемия миокарда;
- эндокринная:
  - сахарный диабет;
  - метаболический синдром;
- органы зрения:
  - ретинопатия;
- психоэмоциональная сфера:
  - депрессия.

Частота проявления и выраженность симптомов зависят от степени снижения  $S_aO_2$  в периоды апноэ, формы и характера течения заболевания.

Выделяют два **варианта течения ДРС**:

- **интермиттирующий** — характеризуется постепенным нарастанием симптомов, умеренным риском развития жизни угрожающих состояний (формируется в течение десятка лет);
- **персистирующий** — характеризуется быстрым нарастанием симптомов, высоким риском развития жизни угрожающих состояний (формируется в течение нескольких лет).

**Факторы риска внезапной смерти во время сна:**

- тяжелая артериальная гипертония;
- перенесенный инфаркт миокарда или инсульт;
- длительно существующие желудочковые аритмии.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Существуют специальные анкеты-опросники, позволяющие облегчить сбор анамнеза и жалоб у пациентов с ДРВ.

При расспросе пациентов уделяют внимание **жалобам, указывающим на ухудшение качества жизни**:

- избыточная дневная сонливость при наличии ночной бессонницы или при сочетании ее с частыми кратковременными ночными пробуждениями;
- утрата трудоспособности, возможности управлять транспортным средством, проводить работу, требующую длительного концентрирования внимания.

Выявляется характерная последовательность симптомов (увеличение мас-

сы тела > громкий ночной храп > избыточная дневная сонливость > жалобы окружающих на остановки дыхания во время сна).

Уточняется эффективность и переносимость ранее назначенной терапии.

## Физикальное обследование

Дыхательные расстройства во время сна не являются системным заболеванием, поэтому при общеклиническом обследовании могут быть выявлены только при длительном течении и наличии сопутствующих заболеваний, которые выявляются у 80% пациентов с ДРС и включают поражения:

- эндокринной системы:
  - сахарный диабет;
  - заболевания щитовидной железы;
  - гипоталамический синдром;
- сердечно-сосудистой системы.

При неосложненном течении ДРС физикальное обследование обычно не позволяет выявить существенных отклонений от нормы.

Следует обращать внимание на:

- рост, вес, антропометрические данные (охват шеи  $\geq 43$  см у мужчин и  $\geq 40$  см у женщин может свидетельствовать о механическом сдавлении просвета ДП);
- аномалии строения челюстно-лицевой области;
- усиление назальной секреции, отек слизистой оболочки носа, риносинусит, ринит или полипы носа, гипертрофию носовых раковин;
- гипертрофию миндалин, небной занавески, язычка, корня языка, воспалительные заболевания десен и целостность зубного ряда;
- расширение грудной клетки;
- стойкую тахикардию (может сопровождаться пульсацией в предсердной области).

## Лабораторные и инструментальные исследования

Обязательные исследования при РДС:

- клинический анализ крови и исследование газов крови;
- рентгенография легких;
- исследование функции внешнего дыхания;
- полисомнография.

## Анализ крови

**Газовый состав и рН артериальной крови** оказывают существенное влияние на тяжесть дневного проявления гипоксии.

**Полицитемия** — характерный признак длительно существующей гипоксии, характеризуется следующими изменениями:

- повышением числа эритроцитов;
- высоким уровнем гемоглобина;
- повышением гематокрита (у женщин > 47%, у мужчин > 52%);
- повышением вязкости крови.

Выраженность полицитемии часто коррелирует с тяжестью заболевания.

## Рентгенография

При рентгенографии легких определяется усиление легочного рисунка или характерные изменения, связанные с легочным заболеванием.

## Исследование функции внешнего дыхания

Проводится для выявления:

- степени рестриктивных/обструктивных нарушений;
- характера вентиляционно-перфузионных нарушений при ожирении;
- оценки эффективности лечения.

## Полисомнографическое обследование

Проводится в ночной период времени для комплексного нейрофизиологического исследования сна и сопровождающих сон состояний. Метод с высокой достоверностью выявляет дыхательные расстройства, их вид, степень тяжести и их связь с основными факторами риска смерти во время сна. **Является "золотым стандартом" диагностики ДРС.** Позволяет подобрать адекватный уровень кислородотерапии, количественно оценить эффективность проводимого лечения и динамику течения заболевания.

## Дополнительные тесты

### Тест множественной латенции ко сну

Позволяет объективно верифицировать степень дневной сонливости на основании нейрофункционального тестирования активности центральной нервной системы.

### Биохимическое исследование крови

Позволяет выявить следующие показатели, свидетельствующие о степени метаболических расстройств:

- гиперлипидемия;
- повышение уровня печеночных ферментов;
- электролитные нарушения.

### Ультразвуковое исследование

Позволяет устанавливать степень вовлечения в патологический процесс других систем и органов, что свидетельствует о тяжести течения ДРС:

- сердце;
- печень;
- почки;
- поджелудочная железа;
- щитовидная железа.

## Дифференциальный диагноз

Таблица 33.2. Критерии различных форм ДРС

| Критерий  | СПХ    | САГС   | СОГ    | ССО    |
|---|--------|--------|--------|--------|
| <b>Клинические критерии</b>                             |        |        |        |        |
| Анамнестические данные о храпе (лет)                    | ≥ 2,0  | ≥ 2,0  | ≥ 2,0  | ≤ 1,0  |
| Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )                  | ≤ 33,0 | ≥ 33,0 | ≥ 34,0 | ≤ 45,0 |
| Избыточная дневная сонливость (бал.)                    | 6—10   | ≥ 10,0 | ≥ 15,0 | ≥ 10,0 |
| Число выкуренных сигарет (сут) × стаж курения (годы)/20 |        |        |        | ≥ 10,0 |
| Данные о легочной патологии (лет)                       |        |        |        | ≥ 2,0  |
| <b>Функциональные критерии</b>                          |        |        |        |        |
| Эпизодов апноэ/час                                      | 15—30  | 31—41  | ≥ 41,0 | ≥ 30,0 |
| Процентное время парадоксального дыхания (%)            | ≤ 30,0 | 31—59  | ≥ 60,0 | ≥ 31,0 |
| Эпизодов с S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> < 90 /час      | 6—30   | ≥ 31,0 | ≥ 31,0 | ≥ 31,0 |
| Эпизодов кратковременных пробуждений/час                | 11—40  | 11—40  | ≥ 41,0 | ≥ 41,0 |
| Процентное время храпа (%)                              | ≥ 31,0 | 31—59  | ≤ 31,0 | ≤ 31,0 |

## Общие принципы лечения

### Цели лечения:

- предотвращение спадения верхних ДП во время сна;
- устранение симптомов, ухудшающих качество жизни;
- поддержание легочной функции;
- поддержание обычного уровня физической активности.

Базисную терапию необходимо проводить вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений ДРС.

### Базисная терапия:

- неинвазивная чрезмасочная вентиляция легких с положительным давлением в ДП;
- методы хирургической коррекции;
- методы стоматологической коррекции.

### А | Неинвазивная чрезмасочная вентиляция легких

Основной эффект НВЛ — стабилизация верхних ДП и глоточных структур, спадение которых приводят к развитию апноэ во время сна.

В настоящее время около 80% всех пациентов с диагностированными ДРС об-

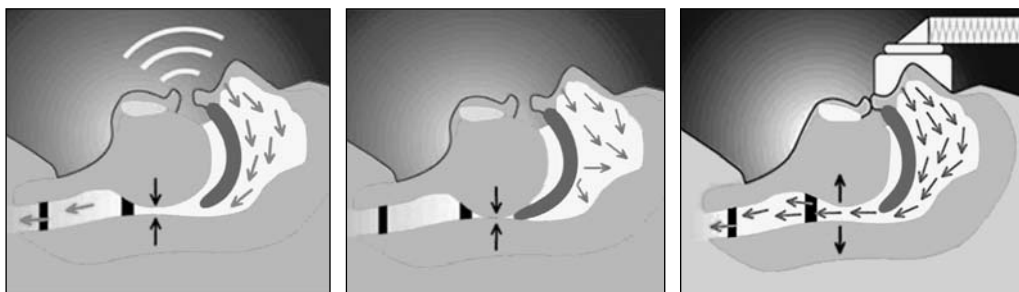


Рисунок 33.2 Механизм действия носовых масок, применяемых для НВЛ

структивного генеза получают указанную терапию. Применяются методики с поддержанием постоянного положительного давления в ДП. Основным преимуществом этого метода является быстрый клинический эффект.

В настоящее время применяются носовые маски, что позволяет использовать НВЛ в домашних условиях.

### С | Кислородотерапия

Показания к кислородотерапии.

■ См. гл. 32. "Дыхательная недостаточность".

При тяжелой ночной гипоксемии обнаруживаются низкие показатели  $S_aO_2$  во время бодрствования. ДКТ эффективна у этой группы пациентов и положительно влияет на продолжительность их жизни.

Проведение кислородотерапии и во время сна приводит к уменьшению давления в легочной артерии в период наступления быстрого сна.

Четкого представления об уровне  $S_aO_2$  во время сна, необходимого для оптимизации выживания пациентов ДРС, получающих ДКТ, в настоящее время не существует.

### В | Хирургическая коррекция (сомнопластика)

Коррекцию избытка тканей ротоглоточной области можно проводить с помо-

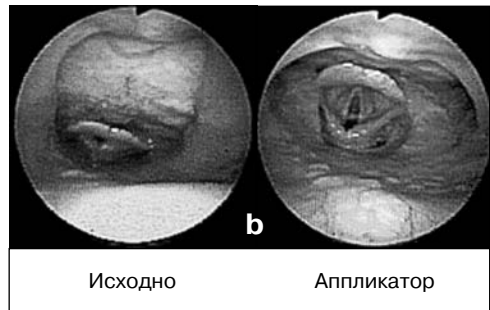
щью высокочастотного излучения, создаваемого на конце иглы, вводимой в подслизистый слой. Возникающие очаги асептического некроза размером от 1 до 3 мм подвергаются лизису в течение 3—4 дней, что приводит к уменьшению объема гипертрофированной ткани. Оперативное лечение проводится по показаниям в условиях хирургических стационаров.

### В | Стоматологическая коррекция

Ротовые аппликаторы изготавливаются в условиях стоматологических подразделений, имеющих в своем составе врача стоматолога-ортопеда. Показанием к применению ротового аппликатора является легкое течение ДРС при наличии микрогнатических изменений. Аппликатор является индивидуальным устройством, изготавливается с учетом особенностей и целостности зубного ряда пациента, позволяет открывать ДП во время сна за счет смещения мягких тканей среднеглоточной зоны впереди. См. рисунок 33.3.

### С | Снижение массы тела

Снижение массы тела уменьшает чрезмерный объем тканей в верхних дыхательных путях, снижает нагрузку на грудную клетку и брюшную стенку, улу-



**Рисунок 33.3** а — Типы ротовых аппликаторов, применяемых для стоматологической коррекции; б — Механизм действия ротовых аппликаторов

чает работу мышц, участвующих в вентилиации легких.

При легком течении ДРС изолированное снижение массы тела может привести к полному излечиванию.

При более тяжелом течении снижение массы тела повышает эффективность проводимой базисной терапии.

### **С | Сон на боку**

Доказано, что пациенты с ДРС, спящие на спине, имеют значительно более высокий уровень дыхательных расстройств и нарушений сна.

Сон в положении на спине является причиной западения языка, который под действием силы тяжести смещается настолько, что способен соприкасаться с задней стенкой глотки.

Использование способа, при котором возможно избежать сна на спине, можно считать оправданным в комплексной терапии дыхательных расстройств во время сна.

### **С | Воздержание от алкоголя в течение двух или трех часов до сна**

Алкоголь является депрессантом центральной нервной системы и меняет двигательную активность мышц, контролирующую дыхание. Эти изменения неблагоприятно влияют на верхние ДП, вызывая их спадение.

### **С | Воздержание от определенных фармакологических средств**

Пациентам с ДРС необходимо воздерживаться от употребления ЛС, которые могут вызвать обструкцию ДП:

- бензодиазепины (некоторые ЛС усиливают тяжесть течения ДРС до крайне тяжелого);
- наркотические анальгетики;
- барбитураты;
- тестостерон.

## **Фармакотерапия ДРС**

**На сегодняшний день не существует ЛС, предотвращающих спадение верхних ДП.** ЛС различных фармакологических групп используются лишь в качестве дополнительной терапии у небольшого числа пациентов.

**Алмитрин** относится к группе ЛС, способных увеличивать артериальный кислородный потенциал (повышает  $S_aO_2$  в ночное время, не влияя при этом на качество сна). Возможно применение этого ЛС у пациентов с ХОБЛ. Доказано, что после прекращения приема алмитрина, эффект может сохраняться до 1 года:

**D** | *Алмитрин внутрь по 50 мг  
2 р/сут 14 сут*

**Дозы и длительность применения этого ЛС при лечении ДРС в настоящее время еще четко не разработаны.**

Трициклический антидепрессант **протриптиллин** улучшает ночную  $S_aO_2$ , может повышать дневные показатели  $P_aO_2$  и снижать уровень  $P_aCO_2$  у пациентов с ДРС на фоне ХОБЛ:

**D** | *Протриптиллин внутрь 20 мг  
1 р/сут на ночь 10 нед*

Учитывая побочные эффекты, схемы длительной терапии протриптиллином требуют более тщательной оценки.

**D** | **Ацетазоламид** может улучшить дневные показатели  $P_aO_2$  и ночную  $S_aO_2$  у пациентов с гиперкапнией. Однако побочные эффекты ограничивают применение этого ЛС у пациентов с ХОБЛ.

**D** | Эффективность **медроксипрогестерона** в лечении ДРС (увеличение  $P_aO_2$ , снижение  $P_aCO_2$ ) сомнительна.

Учитывая недоказанную эффективность и большое количество побочных эффектов, это ЛС не нашло широкого применения при лечении ДРС.

**Д** Роль **теофиллина** в терапии пациентов с ДРС на фоне ХОБЛ остается не выясненной.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается по степени достижения поставленных целей (см. "Общие принципы лечения. Цели лечения").

Отсутствие клинических проявлений болезни не исключает возможности повторного спадения верхних ДП, а следовательно, и апноэ во время сна.

## Побочные эффекты лечения

У пациентов с ДРС (особенно с ССО), которым проводится ночная кислородотерапия, отмечаются утренние головные боли из-за задержки углекислого газа.

## Ошибки и необоснованные назначения

Многие из пациентов ДРС получают снотворные ЛС при предъявлении ими жалоб на расстройство сна. Вместе с тем снотворные ЛС не должны использоваться у пациентов с гиперкапнией, поскольку они приводят к снижению вентиляции и способствуют развитию острой или хронической дыхательной недостаточности.

У пациентов с нормокапнией использование ЛС бензодиазепинового ряда при одновременном снижении частоты и выраженности ночной гипоксемии может приводить к уменьшению длительности сна.

## Прогноз

Более чем в половине случаев ДРС имеет тяжелое течение и может приводить к внезапной смерти во время сна.

## Литература

1. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation. Apr. № 1, 2003; 107 (12): 1671–8.*
2. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation. Apr. № 8, 2003; 107 (13): 1822–6.*
3. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation and pickwickian syndrome. *Am J Med 1956; 21:811–818.*
4. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 82–86.*
5. Cummiskey J., Guilleminault C., Rio G.D. The effects of flurazepam on sleep studies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest. 1983; 84: 143–147.*
6. Dolly F.R., Block A.J. Medroxyprogesterone acetate in COPD: Effect on breathing and oxygenation in sleeping and awake patients. *Chest. 1983; 84: 394–398.*
7. Douglas N.J. Breathing during sleep in patients with respiratory disease, in Guilleminault C. Partinen M (eds): *Obstructive Sleep Apnea Syndrome. New York. Raven Press., 1990; 37–48.*
8. Ebden P., Vathenen A.S. Does aminophylline improve nocturnal hypoxia in patients with chronic airflow obstruction? *Eur J Respir Dis. 1987; 71: 384–387.*

9. Fogel R.B., Malhotra A., Dalagiorgou G., Robinson M.K., Jakab M., Kikinis R., Pittman S.D., White D.P. Anatomic and physiologic predictors of apnea severity in morbidly obese subjects. *Sleep*. Mar. № 15, 2003; 26 (2): 150–5.
10. Girault C., Muir J., Mihaltan F. Effect of repeated administration of zolpidem on sleep, diurnal and nocturnal respiratory function, vigilance, and physical performance in patients with COPD. *Chest*. 1996; 110: 1203–1211.
11. Guilleminault C., van den Hoed J., Mitler M. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. in Guilleminault C, Dement W.C. *Sleep Apnea Syndromes*. New York. Alan R Liss, 1978; 1–12.
12. Heijdra Y., Dekhuijzen P., Hypoxia, almitrine and peripheral neuropathy. *Thorax*. 1989; 44: 247–250.
13. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Care Med*. 1994; 150: 1738–174.
14. Kumano-Go T., Mikami A., Suganuma N., Adachi H., Watanabe T., Shigedo Y., Sugita Y., Takeda M. Three components of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Psychiatry Clin. Neurosci*. Apr. 2003; 57 (2): 197–203.
15. Lemes L.N., Melo P.L. Long-term effects of almitrine bismesylate on oxygenation during wakefulness and sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1988; 84: 436–443.
16. Mar J., Rueda J.R., Duran-Cantolla J., Schechter C., Chilcott J. The cost-effectiveness of CPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. Mar. 2003; 21 (3): 515–22.
17. Massie C.A., Hart R.W. Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure. *Chest*. Apr. 2003; 123 (4): 1112–8.
18. McMahon J.P., Foresman B.H., Chisholm R.C. The influence of CPAP on the neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a systematic review. *WMJ*. 2003; 102 (1): 36–43.
19. Meyer T.K., Woodson T. Surgical management of snoring and obstructive sleep apnea. *WMJ*. 2003; 102 (1): 28–31.
20. Nakano H., Ikeda T., Hayashi M., Ohshima E., Onizuka A. Effects of body position on snoring in apneic and nonapneic snorers. *Sleep*. Mar. № 15, 2003; 26 (2): 169–72.
21. Pearce S., Saunders P. Obstructive sleep apnoea can directly cause death. *Thorax*. Apr. 2003; 58 (4): 369.
22. Phillips B. Definitions of the metabolic syndrome. *JAMA*. Mar. № 12, 2003; 289 (10): 1241.
23. Rapoport D. Treatment of sleep apnea syndrome. *Mt Sinai J Med*. 1994; 61: 123–130.
24. Riordan J., Sillett R., Mc.Nicollas M. A controlled trial of Doxapram in acute respiratory failure. *Br J Dis Chest*. 1975; 69: 57–62.
25. Said B., Strome M. Long-term results of radiofrequency volumetric tissue reduction of the palate for snoring. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol*. Mar. 2003; 112 (3): 276–9.
26. Sato K. Oral appliances used in treating obstructive sleep apnea syndrome — participation by otolaryngologists. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. Feb. 2003; 106 (2): 150–5.
27. Shneerson J. Managing sleep disorders. *Practitioner*. Mar. 2003; 247 (1644): 231–5.
28. Siafakas N., Vermeire P., Pride N. Changes in day and in night time oxygenation with protriptyline in patients

- with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1989; 44: 275–279.
29. Skatrud J., Dempsey A. Relative effectiveness of acetazolamide versus medroxyprogesterone acetate in correction of carbon dioxide retention. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127: 405–412.
30. Smith P.L., O'Donnell C.P., Allan L., Schwartz A. A physiologic comparison of nasal and oral positive airway pressure. *Chest*. Mar. 2003; 123 (3): 689–94.
31. Sonnad S.S., Moyer C.A., Patel S., Helman J.I., Garetz S.L., Chervin R.D. A model to facilitate outcome assessment of obstructive sleep apnea. *Int J Technol Assess Health Care*. Winter 2003; 19 (1): 253–60.
32. Stevenson J.E. Diagnosis of sleep apnea. *WMJ*. 2003; 102 (1): 25–7, 46.
33. Sullivan C., Issa F., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airways pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981; 1: 862–865.
34. Vos P., van Herwaarden C., de Boo T., Lemmens W., Folgering M. Effects of acetazolamide, chlormadinone acetate, and oxygen on awake and asleep gas exchange in COPD patients. *Eur Respir J*. 1994; 7: 850–855.
35. Wedzicha J., Wallis P., Ingram D. Effect of diazepam on sleep in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax*. 1988; 43: 729–730.

# Глава 34. Лекарственно обусловленные заболевания органов дыхания

## Указатель описаний ЛС

### Адреномиметики

|             |     |
|-------------|-----|
| Салметерол  | 748 |
| Сальбутамол | 750 |
| Сальбен     | 749 |
| Сальгим     | 753 |
| Сальтос     | 753 |
| Биастен     | 642 |
| Фенотерол   | 772 |
| Беротек Н   | 638 |

### Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

|             |     |
|-------------|-----|
| Зафирлукаст | 667 |
|-------------|-----|

### Антигистаминные

|           |  |
|-----------|--|
| Лоратадин |  |
|-----------|--|

### Глюкокортикоиды

|               |     |
|---------------|-----|
| Беклометазон  | 632 |
| Беклоджет 250 | 631 |
| Преднизолон   | 736 |
| Медопред      | 702 |
| Флутиказон    | 781 |

### Диметилксантины

|           |     |
|-----------|-----|
| Теофиллин | 765 |
|-----------|-----|

### Комбинированные средства для терапии бронхообструктивного синдрома

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Ипратропия бромид/фенотерол |     |
| Беродуал                    | 637 |
| Беродуал Н                  | 638 |

### Муколитики и отхаркивающие ЛС

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Ацетилцистеин      | 629 |
| Флуимуцил гранулы  | 777 |
| Флуимуцил раствор  | 778 |
| Флуимуцил таблетки | 779 |

### М-холинолитики

|                   |     |
|-------------------|-----|
| Ипратропия бромид | 672 |
| Атровент Н        | 623 |

### Стабилизаторы мембран тучных клеток

|                        |     |
|------------------------|-----|
| Кетотифен              | 678 |
| Кромоглициевая кислота | 689 |

Лекарственно обусловленные заболевания — заболевания, развивающиеся вследствие побочного действия различных ЛС.

Побочное действие лекарственных средств — нежелательные эффекты, возникающие при применении ЛС в дозах, рекомендованных для профилактики и лечения заболеваний.

Токсическое действие лекарственных средств — нежелательные эффекты, вызываемые ЛС в дозах, превышающих терапевтические.

Заболевания, связанные с токсическими эффектами ЛС и приемом по ошибке другого вещества, не входят в группу ЛОЗ.

## Эпидемиология

Эпидемиологические исследования по распространенности ЛОЗ в России не проводились. В исследованиях, проведенных в США, показано, что около 25% всех госпитализаций связано с ЛОЗ. При этом доля поражений ОД в структуре ЛОЗ составляет до 10% (по данным различных авторов от 5% (у амбулаторных пациентов) до 15% (в условиях стационара)).

## Классификация

Выделяют следующие ЛОЗ ОД:

- бронхиальная астма;
- легочная эозинофильная инфильтрация;
- лекарственная системная красная волчанка;
- некардиогенный отек легких;
- облитерирующий бронхолит;
- плевральный выпот;
- фиброзирующий альвеолит.

**СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**

**лекарственно обусловленные  
заболевания органов дыхания**

**ФАКТОРЫ РИСКА**

- Детский и пожилой возраст
- Длительность приема и доза ЛС
- Наследственная предрасположенность
- Сопутствующие заболевания

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ**

**Основные**

- Кашель — сухой или с отделением мокроты
- Одышка
- Боль в грудной клетке

**Возможны**

- Кровохарканье
- Симптомы интоксикации

- Артериальная гипотония
- Крапивница
- Артралгии
- Миалгии
- Полисерозит
- Кожные изменения
- Поражение почек
- Нарушение работы сердца

**ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Анамнез: наличие взаимосвязи между появлением симптомов и приемом определенного ЛС
- Клинический анализ крови (↑эозинофилов, ↑IgE)
- Иммунологический анализ крови: антинуклеарные антитела (при лекарственной СКВ)
- Исследование ФВД (изменения по рестриктивному, обструктивному или смешанному типу)
- Рентгенография и КТ легких (эмфизема, "летучие" инфильтраты, плевральный выпот, симптом "матового стекла")
- Исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, плеврального выпота (при пункции) — ↑эозинофилов
- Биопсия легкого с гистологическим исследованием

**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**

- Прекращение приема ЛС, вызвавшего реакцию (в некоторых случаях достаточно)
- **Системные ГКС (базисная терапия)**
- Антигистаминные ЛС
- Бронходилататоры
- ГКС в ингаляциях
- Муколитики
- Противомикробные ЛС
- Десенсибилизирующая терапия (при аспириновой БА)

## Этиология и патогенез

### ЛС, применение которых наиболее часто приводит к поражению ОД

| Группа ЛС             | Представители  |
|-----------------------|--|
| Противомикробные      | Амфотерицин В, изониазид, нитрофураны, стрептомицин, сульфасалазин, тетрациклин, этамбутол   |
| Нейротропные          | Анксиолитики, карбамазепин, седативные ЛС, тразодон, хлордиазепоксид   |
| Противовоспалительные | Ацетилсалициловая кислота, метамизол натрия  |
| Противоопухолевые     | Бусульфан, блеомицин, гемцитабин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, прокарбазин, тамоксифен, флударабин, хлорамбуцил, этопозид   |
| Иммунотропные         | Азатиоприн, колониестимулирующий фактор, интерлейкин, интерферон, пеницилламин, соли золота, фактор некроза опухолей, циклоспорин  |
| Кардиотропные         | Амиодарон, антикоагулянты, b-адреноблокаторы, гидралазин, гидрохлортиазид, дипиридамо́л, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, протамина сульфат, токаи́нид, флекаинид |
| Наркотические         | Кокаин, метилфенидат, наркотические анальгетики  |
| Другие ЛС             | Анорексигенные ЛС, бромокриптин, дантролен, минеральные масла, триптофан   |

**Побочные эффекты** ЛС можно условно разделить на две группы:

- связанные с непосредственным фармакологическим действием ЛС (**типичные побочные эффекты**);
- обусловленные особенностью реакции организма на ЛС, включая своеобразие нервно-психических реакций пациента (**парадоксальные побочные эффекты**). Они бывают неожиданными и часто довольно тяжелыми.

**Факторы риска** возникновения побочных реакций:


- детский и пожилой возраст;
- длительность приема и доза (зависимость от дозы и длительности приема характерна для типичных побочных эффектов);
- наследственная предрасположенность;
- сопутствующие заболевания.

### Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления, характерные для всех ЛОЗ ОД:

- кашель — сухой или с отделением мокроты;
- одышка;
- боль в грудной клетке.

Клиническими критериями тяжести заболевания при большинстве ЛОЗ являются: выраженность интоксикации и дыхательной недостаточности.

 См.: гл. 24. "Пневмония", гл. 32. "Дыхательная недостаточность".

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Характерная черта ЛОЗ — наличие взаимосвязи между появлением симптомов и

**Таблица 34.1. Основные механизмы повреждения легких в случае применения различных ЛС**

| ЛС   | Клетки-мишени        | Медиаторы повреждения                                | Возможные побочные эффекты                      |
|--|----------------------|--|---|
| Колхицин   | Макрофаги            | Нейтральные протеазы                                 | Увеличение проницаемости эпителия               |
| Амфотерицин                                      | Нейтрофилы           | Увеличение агрегации нейтрофилов                     | Повреждение эндотелия                           |
| Нитрофурантоин                                   | Лимфоциты            | Аутоантитела к альбумину                             | Отложение иммунных комплексов в легких          |
| Пеницилламин                                     | Лимфоциты            | Аутоантитела к базальной мембране клубочков          | Отложение иммунных комплексов в легких и почках |
| Амиодарон<br>Нитрофурантоин<br>Соли золота       | Лимфоциты            | Активация бластогенеза лимфоцитов                    | Аутологическая цитотоксичность                  |
| Соли золота                                      | Лимфоциты            | Выделение лимфокинов                                 | Повреждение паренхимы легких                    |
| Пеницилламин<br>Соли золота                      | Фибробласты          | Нарушение обмена коллагена                           | Нарушение репарации легочного матрикса          |
| Героин<br>Тербуталин                             | Система комплемента  | Активация комплемента                                | Агрегация нейтрофилов с повреждением эндотелия  |
| Нитрофурантоин                                   | Внеклеточный матрикс | Выработка оксидантов                                 | Повреждение мембраны эндотелия                  |
| Опиаты<br>Аспирин<br>Антипсихотические препараты | Нейроны гипоталамуса | Нервные сигналы, влияющие на проницаемость эндотелия | Увеличение проницаемости эндотелия              |

приемом определенного ЛС (однако ФА на фоне приема амиодарона и противоопухолевых ЛС может развиваться через несколько лет после начала фармакотерапии).

## Диагностический минимум

### Клинический анализ крови

При многих ЛОЗ выявляют повышенное содержание эозинофилов, количество которых коррелирует с тяжестью процесса:

- 5—15% — легкое течение;
- 15—30% — среднетяжелое течение;
- > 30% — тяжелое течение.

### Визуализирующие методы исследования

Выявляются изменения, характерные для определенных форм ЛОЗ ОД. Выра-

женность изменений коррелирует с тяжестью процесса.

### Исследование функции внешнего дыхания

В зависимости от формы ЛОЗ ОД выявляются изменения ФВД по **рестриктивному** (снижение общей емкости легких,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ \geq 80\%$ ), **обструктивному** ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 80\%$  при сохраненных легочных объемах) или **смешанному** типу.

### Общие принципы лечения

#### Профилактика развития ЛОЗ ОД:

- каждый пациент должен быть информирован о возможных побочных эффектах фармакотерапии имеющегося

- у него заболевания и способах оказания первой помощи при появлении аллергических реакций на ЛС. Пациенты должны фиксировать режим приема ЛС и своевременно информировать врача о развитии лекарственной непереносимости;
- тщательный сбор аллергологического анамнеза (включая лекарственную непереносимость у родственников) во многих случаях позволяет избежать возможных побочных реакций на ЛС. У пациентов с аллергической предрасположенностью по возможности следует избегать применения высокоаллергенных ЛС.

#### Общие принципы лечения ЛОЗ ОД:

- прекращение приема ЛС, вызвавшего реакцию;
- фармакотерапия, направленная на устранение клинических проявлений.

**Отмена ЛС, приведшего к развитию ЛОЗ, обязательна.** В некоторых случаях этого достаточно для полного устранения симптомов.

**Основой фармакотерапии (базисной терапией) всех ЛОЗ ОД является назначение ГКС для системного применения.**

По показаниям применяются ЛС следующих групп:

- антигистаминные ЛС;

- бронходилататоры;
- ГКС в ингаляциях;
- муколитики;
- противомикробные ЛС.

Лечение основано на ступенчатом подходе в зависимости от тяжести течения; выбор того или иного ЛС определяется эффективностью его воздействия на отдельные симптомы и на течение заболевания в целом, а также риском развития побочных эффектов и осложнений (табл. 34.2).

Основным показанием к применению **антигистаминных ЛС** является непереносимость системных ГКС (используются как альтернативные ЛС при лечении пациентов с эозинофилией).

**ГКС в ингаляциях и бронхолитики** назначаются дополнительно к ГКС для системного применения при среднетяжелом и тяжелом течении бронхообструктивного синдрома.

Применение **муколитических ЛС** обосновано при наличии вязкой, трудноотделимой мокроты. Эти ЛС обладают также антиоксидантным действием.

**Противомикробные ЛС** назначают в случае присоединения вторичной инфекции по принципам, описанным в главах 24 — "Пневмония" и 25 — "Бронхит".

При тяжелом течении ЛОЗ ОД проводится симптоматическая терапия, на-

**Таблица 34.2. Сравнительная характеристика основных ЛС**

| Симптомы            | Прием ГКС | В/в введение ГКС | Ингаляции ГКС | Применение ипратропия бромида | Применение теофиллина |
|---------------------|-----------|------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------|
| Кашель              | +         | ++++             | +++           | ++                            | ++                    |
| Одышка              | ++        | ++++             | +++           | +                             | ++                    |
| Бронхоспазм         | ++        | ++++             | ++++          | +                             | ++                    |
| Удушье              | ++        | ++++             | +++           | +                             | ++                    |
| Системные поражения | ++++      | +++              | ++            | +                             |                       |

+ Минимальный эффект;

++++ Выраженный эффект

правленная на восстановление функций основных органов и систем, терапия ДН.

▣ *См. гл. 32. "Дыхательная недостаточность".*

Перед началом фармакотерапии необходимо тщательно изучить аллергологический анамнез во избежание возникновения новых побочных эффектов.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Лечение ЛОЗ ОД требует осторожности в назначении любых ЛС. По возможности, необходимо избегать при-

менения сильнодействующих ЛС, а также ЛС, опыт применения которых ограничен.

### Ошибки и необоснованные назначения

Проведение скарификационных тестов для определения аллергической чувствительности к ЛС может усилить проявления ЛОЗ вплоть до развития анафилактического шока.

### Прогноз

▣ *См. "Прогноз при отдельных ЛОЗ ОД".*

## Бронхоспазм и лекарственная бронхиальная астма

### Эпидемиология

Бронхоспастические реакции — одно из самых частых проявлений ЛОЗ. Риск их развития возрастает у пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей. НПВС, в частности АСК, вызывают бронхоспазм у 5—10% пациентов с БА. На фоне приема ингибиторов АПФ бронхоспазм развивается у 3—20% пациентов.

### Классификация

Бронхоспастическая реакция или лекарственная БА может развиваться на фоне терапии самыми разными ЛС. Единственная существующая на сегодняшний день нозологическая форма лекарственной БА — "аспириновая" астма.

### Этиология и патогенез

**ЛС, наиболее часто приводящие к развитию бронхоспазма:**

- β-адреноблокаторы;
- блокаторы кальциевых каналов;
- ингибиторы холинэстеразы;
- АСК и другие НПВС;
- ингибиторы АПФ;
- пенициллины.

**Механизм развития бронхоспазма при приеме различных ЛС различается.**

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких **кардиоселективные средства** при повышении дозы ЛС теряют избирательность.

**Ингибиторы холинэстеразы** вызывают бронхоспазм за счет холинергических свойств.

В патогенезе бронхоспазма при приеме **АСК** и **НПВС** ведущее значение имеет блокада циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и активация "шунтирующего" липоксигеназного пути с образованием лейкотриенов на фоне наследственной предрасположенности.

Патогенез **АПФ**-индуцированного кашля и бронхоспазма до настоящего времени недостаточно изучен. Известно, что **АПФ** участвует в метаболизме кининов и субстанции Р. В результате снижения активности **АПФ** под воздействием **ЛС** повышается концентрация кининов и субстанции Р, раздражающих слизистую бронхов и обладающих свойствами вазоконстрикции. Другое объяснение заключается в активации обмена арахидоновой кислоты и увеличении концентрации ее метаболитов.

В развитии бронхоспазма при приеме **пенициллинов** ведущее значение принадлежит аллергическим реакциям.

Бронхоспазм при вдыхании **бронхолитиков**, особенно аэрозолей кромоглициевой кислоты, беклометазона, адренергических **ЛС** относится к категории казуистики. Возможно, такой побочный эффект этих **ЛС** обусловлен прямым раздражающим действием на дыхательные пути, в том числе за счет способа доставки и содержания в составе ингалятора этанола. Ингаляции  $\beta$ -адреномиметиков в высоких дозах иногда вызывают парадоксальную  $\beta$ -адренергическую блокаду.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

**Бронхоспазм** клинически проявляется затруднением акта выдоха (экспираторной одышкой или удушьем).

Для "аспириновой" БА характерно сочетание следующих клинических признаков:

- ринит;
- полипоз носа;
- непереносимость **НПВС**.

Первые проявления вазомоторного ринита сопровождаются водянистыми выделениями из носа, в последующем развивается полипоз носа, и большинство пациентов с реакцией на **АСК** с 20—30-летнего возраста демонстрируют развернутую картину БА. Такие симптомы, как чихание, отек слизистой носа, покраснение лица, диспепсия, появляются через 2 часа после приема **АСК**.

Клинические проявления и критерии тяжести БА подробно описаны выше.

▣ *См. гл. 28. "Бронхиальная астма".*

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз устанавливается на основании сочетания данных анамнеза (появление синдрома бронхиальной обструкции при приеме **ЛС**) с типичными для БА клинико-диагностическими критериями.

▣ *См. гл. 28. "Бронхиальная астма".*

### Клинический анализ крови

Для БА характерно повышение уровня эозинофилов, IgE.

### Рентгенография легких

Признаки эмфиземы, возможно появление "летучих" инфильтратов.

### Исследование функции внешнего дыхания

Нарушения ФВД по обструктивному типу.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Дифференциальный диагноз "аспириновой" БА может представлять большие

сложности в любой возрастной категории. Следует проводить дифференциальную диагностику с атопической и смешанной формой БА, бронхообструктивным синдромом на фоне вирусной инфекции (особенно у детей).

## Общие принципы лечения

### ГКС

#### Легкое течение

Преднизолон внутрь 15 мг/сут  
(до купирования симптомов);  
в/в 90—120 мг/сут (до купирования симптомов)

#### Среднетяжелое течение

До купирования симптомов:

Преднизолон внутрь 30 мг/сут

+

Преднизолон  
в/в 90—120 мг/сут

+

Флутиказон в ингаляциях (предпочтительно через небулайзер) по 200 мкг 4 р/сут **или**  
Беклометазон в ингаляциях (предпочтительно через небулайзер) по 250 мкг до 4 р/сут

После достижения клинического эффекта:

Преднизолон  
внутри 15 мг/сут 10 сут

#### Тяжелое течение

До купирования симптомов:

Преднизолон внутрь 1 мг/кг

+

Преднизолон  
в/в 300 мг/сут

+

Бекламетазон в ингаляциях (предпочтительно через небулайзер)  
800—1600 мкг/сут **или**  
Флутиказон в ингаляциях (предпочтительно через небулайзер)  
800—1600 мкг/сут

После достижения клинического эффекта:

Преднизолон внутрь 1 мг/кг со снижением дозы по 5 мг/нед, до полной отмены

При среднетяжелом и тяжелом течении БА ГКС назначают в сочетании с бронходилататорами.

#### Среднетяжелое течение

Ипратропия бромид в ингаляциях  
500 мкг/сут до купирования симптомов **или**  
Ипратропия бромид в ингаляциях  
20 мкг до купирования симптомов

+

Фенотерол в ингаляциях 50 мкг по 1 дозе 1—2 р/сут до купирования симптомов **или**  
Салметерол в ингаляциях 50 мкг/сут до купирования симптомов

#### Тяжелое течение

##### Схема 1

Ипратропия бромид в ингаляциях  
500 мкг/сут до купирования симптомов

##### Схема 2

До купирования симптомов:

Ипратропия бромид  
в ингаляциях 20 мкг

+

Фенотерол в ингаляциях 50 мкг по 1 дозе 1–2 р/сут **или**  
 Салметерол в ингаляциях 100 мкг/сут **или**  
 Сальбутамол в ингаляциях по 1 дозе по потребности (не более 2 р/сут)

**До купирования симптомов и в течение последующего 1 мес:**

Зафирлукаст внутрь по 20–40 мг 2 р/сут **или**  
 Кетотифен внутрь 1 мг 1 р/сут **или**  
 Кромоглициевая кислота внутрь по 200 мг 4 р/сут; в ингаляциях по 1 дозе 4 р/сут **или**  
 Лоратадин внутрь 10 мг 1 р/сут

Лечение "аспириновой" астмы в фазе ремиссии проводится по принципам, описанным в главе 28. "Бронхиальная астма", возможна десенсибилизирующая терапия АСК.

### Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является исчезновение клинических проявлений.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

ГКС даже при непродолжительном применении (особенно в высоких дозах) могут привести к развитию таких осложнений, как:

- нарушение толерантности к глюкозе;
  - кандидоз, аспергиллез;
  - местное раздражающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей (при ингаляциях);
  - тромбоэмболические осложнения.
- Кетотифен обладает седативным эффектом.

Назначение зафирлукаста может привести к развитию парадоксальной эозинофилии.

### Ошибки и необоснованные назначения

Адреномиметики должны применяться в минимальных дозах, короткими курсами, по строгим показаниям из-за риска усугубления бронхоспазма.

Назначение  $\beta_2$ -агонистов в режиме и дозах, принятых при нелекарственной БА, может усилить аллергическую реакцию.

### Прогноз

Прогноз при бронхоспазме благоприятный, при БА — серьезный.

## Легочная эозинофильная инфильтрация

### Эпидемиология

Эпидемиологических исследований не проводилось.

### Классификация

Нет данных.

## Этиология и патогенез

**ЛС, наиболее часто вызывающие развитие легочной эозинофильной инфильтрации:**

- нитрофурантоин (наиболее часто);
- сульфаниламиды;
- пенициллин;
- хлорпропамид;
- тиазидные диуретики;
- трициклические антидепрессанты;
- гидралазин;
- изониазид;
- парааминосалициловая кислота;
- кромоглициевая кислота (редко) и др.

Патогенез образования эозинофильных инфильтратов мало изучен. Известно, что нитрофураны способствуют образованию аутоантител к альбумину с последующим отложением иммунных комплексов в легких.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления возникают в среднем через 2 часа — 10 сут после начала приема ЛС и характеризуются следующими симптомами:

- сухой кашель;
- боль в грудной клетке;
- одышка;
- повышение температуры тела с ознобом;
- артериальная гипотония;
- крапивница;
- артралгии.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**В клиническом анализе крови** выявляют повышение уровня эозинофилов.

**В мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, плевральном выпоте (при пункции) — большое количество эозинофилов.**

**При рентгенографии легких** выявляют очаговые тени (чаще всего двухсторонние) или ограниченное затемнение легочных полей, иногда плевральный выпот. Для эозинофильных инфильтратов характерна "летучесть": за несколько дней рентгенологическая картина может существенно измениться.

## Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику с пневмонией, системными васкулитами с поражением легких, паразитарной инвазией легких, паранеопластическим процессом. В отличие от всех этих заболеваний при ЛОЗ наблюдается быстрое положительная клинико-рентгенологическая динамика (3—4 сут) после отмены ЛС и назначения короткого курса ГКС.

## Общие принципы лечения

### Легкое течение

Преднизолон внутрь 15 мг/сут;  
в/в 90—120 мг/сут (до купирования симптомов)

### Среднетяжелое течение

До купирования симптомов:

Преднизолон внутрь  
30 мг/сут

+

Преднизолон  
в/в 90—120 мг/сут

После достижения клинического эффекта:

Преднизолон  
внутри 15 мг/сут 10 сут

#### Тяжелое течение

До купирования симптомов:

Преднизолон  
внутри 1 мг/кг

+

Преднизолон  
в/в 300 мг/сут

После достижения клинического эффекта:

Преднизолон внутри 1 мг/кг со снижением дозы по 5 мг/нед до полной отмены

#### Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является исчезновение клинических

проявлений и рентгенологических изменений.

#### Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты системного применения ГКС описаны выше (см. "Бронхоспазм и бронхиальная астма. Осложнения и побочные эффекты").

#### Ошибки и необоснованные назначения

При легких формах заболевания длительное применение ГКС не показано.

При среднетяжелом и тяжелом течении необосновано применение ГКС в очень низких дозах и быстрая отмена данных ЛС.

#### Прогноз

Прогноз благоприятный.

## Острый (облитерирующий) бронхиолит

#### Эпидемиология

Эпидемиология изучена плохо.

#### Классификация

Выделяют два клинико-морфологических варианта бронхиолита: пролиферативный и констриктивный.

#### Этиология и патогенез

Острый бронхиолит был сначала описан как самостоятельное заболевание. В настоящее время известно, что он может развиваться, во-первых, как следствие широкого круга токсических воздействий, во-вторых, в рамках системных заболеваний соединительной ткани. Классическим примером острого бронхиолита является поражение ОД при ревматоидном артрите.

**К развитию острого бронхоиолита** может приводить применение следующих ЛС:

- амиодарон (25%);
- нитрофураны;
- сульфаниламиды;
- пенициллины;
- цитостатики;
- соли золота.

В патогенезе острого бронхоиолита важное значение отводят нарушениям межклеточных взаимодействий как на уровне бронхов, так и в легких. Установлена роль нейтрофилов как источников свободных радикалов, считающихся ведущими в развитии повреждения и бронхоконстрикции. Важное значение в изменении реологических свойств бронхиального секрета играет дефицит альфа-1-антитрипсина.

Основным морфологическим субстратом бронхоиолита является продуктивное воспаление с повреждением эпителия, разрастанием в респираторных бронхолах и альвеолах грануляционной ткани и скоплением в них фибротических масс — телец Массона.

В последнее время появляется все больше данных о возможности развития острого бронхоиолита на фоне терапии ЛС, регулирующими липидный обмен (например симвастатином). Данные ЛС вызывают изменения в легких по типу фосфолипидоза. Морфологическая картина поражений легких, вызванных статинами, имеет сходство с таковой при фиброзирующем альвеолите и остром бронхоиолите.

---

### **Клинические признаки и симптомы**

---

Острый бронхоиолит характеризуется одышкой, малопродуктивным кашлем. При прогрессировании дыхательной

недостаточности формируется "легочное" сердце.

---

### **Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

---

При **аускультации** выслушиваются сухие свистящие хрипы, "попискивание" на выдохе.

Всем пациентам с подозрением на острый бронхоиолит необходимо **выполнение КТ**.

При **рентгенографии и КТ** выявляют усиление легочного рисунка, чередование участков эмфиземы и "матового стекла".

При **исследовании ФВД** отмечается смешанный тип дыхательных нарушений.

**Наиболее информативным методом диагностики острого бронхоиолита является биопсия легкого** (трансбронхиальная, трансторакальная). При гистологическом исследовании выявляют пролиферативно-склеротические изменения (картина зависит от клинико-морфологической формы острого бронхоиолита).

---

### **Дифференциальный диагноз**

---

Следует проводить дифференциальную диагностику с фиброзирующим альвеолитом, гистиоцитозом, эмфиземой легких.

---

### **Общие принципы лечения**

---

Фармакотерапию проводят в соответствии со схемой лечения бронхообструктивного синдрома лекарственного генеза (см. "Бронхоспазм и бронхиальная астма. Общие принципы лечения"). Критерием к снижению дозы или отмене ГКС для системного применения является по-

ложительная клинико-рентгенологическая динамика.

Целесообразно применение **муколитиков**:

*Ацетилицистеин внутрь 600 мг/сут до купирования симптомов и в течение последующего 1 мес*

### Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является уменьшение выраженности дыхательных нарушений, положительная клинико-рентгенологическая динамика.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном приеме ГКС возможно развитие следующих осложнений:

- стероидный сахарный диабет;
- язвенная болезнь желудка;
- синдром Кушинга;
- полнейропатии.

### Ошибки и необоснованные назначения

Преждевременная отмена ГКС может привести к прогрессированию заболевания.

### Прогноз

Прогноз при остром бронхолите серьезный. В отсутствие адекватной фармакотерапии изменения могут прогрессировать даже после отмены ЛС.

## Лекарственная системная красная волчанка

### Эпидемиология

Поражение органов дыхания диагностируется у 50—75% пациентов с лекарственной СКВ и вносит основной вклад в тяжесть заболевания.

### Классификация

Нет данных.

### Этиология и патогенез

См. таблицу 35.3.

Патогенез лекарственной красной волчанки до настоящего времени изучен недостаточно.

### Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления при лекарственной красной волчанке похожи на симптомы СКВ:

- артралгии;
- миалгии;
- полисерозит;
- кожные изменения;
- поражение почек.

Однако эти симптомы встречаются реже (см. "Дифференциальный диагноз").

Поражение органов дыхания характеризуется образованием плеврального выпота и развитием пневмонита (см. "Фиброзирующий альвеолит. Плевральный выпот").

**Таблица 34.3. ЛС, наиболее часто приводящие к развитию лекарственной красной волчанки (80% случаев)**

| ЛС               | Особенности   |
|------------------|---|
| Дифенилгидантоин | Не зависит от дозы и продолжительности приема   |
| Гидралазин       | При приеме > 100 мг/сут в течение > 1 мес<br>Чаще проявляется у женщин, представителей кавказских народностей, лиц с низкой активностью ацетилирующих ферментов |
| Изониазид        | Не зависит от дозы  |
| Прокаинамид      | Не зависит от дозы, частота возникновения увеличивается при приеме > 4 мес<br>Риск развития выше у лиц с низкой активностью ацетилирующих ферментов             |

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В клиническом анализе крови выявляются снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина, повышение скорости оседания эритроцитов.

При иммунологическом исследовании в крови выявляются антинуклеарные антитела.

#### Рентгенография легких:

- плевральный выпот;
- множественные инфильтраты;
- симптом "матового стекла".

### Общие принципы лечения

#### Легкое течение

Достаточно отмены ЛС.

#### Среднетяжелое и тяжелое течение

Назначаются ГКС для системного применения:

■ Преднизолон внутрь  
30 мг/сут

+

■ Преднизолон в/в 90–120 мг/сут до купирования симптомов

### Дифференциальный диагноз

См. таблицу 34.4.

**Таблица 34.4. Дифференциальная диагностика лекарственной красной волчанки и СКВ**

| Признак                    | СКВ      | Лекарственная красная волчанка |
|----------------------------|----------|--------------------------------|
| Возраст                    | 20–40    | 50                             |
| Женщины/мужчины            | 9:1      | 1:1                            |
| Артриты, %                 | 90       | 95                             |
| Плевроперикардит, %        | 50       | 50                             |
| Гепатомегалия, %           | 25       | 25                             |
| Поражения кожи, %          | 74       | 10–20                          |
| Поражение почек, %         | 53       | 5                              |
| Поражение ЦНС, %           | 32       | 0                              |
| Антинуклеарный антитела, % | 95       | Редко                          |
| LE-клетки, %               | 90       | Отсутствуют                    |
| Комплемент                 | Снижен   | Норма                          |
| Иммунные комплексы         | Повышены | Норма                          |

После достижения клинического эффекта:

**Преднизолон**  
внутри 15 мг/сут 10 сут

### Тяжелое течение

**Преднизолон**  
внутри 1 мг/кг

+

**Преднизолон**  
300 в/в мг/сут до купирования  
симптомов

После достижения клинического эффекта:

**Преднизолон**  
внутри 1 мг/кг со снижением  
дозы по 5 мг/нед до полной от-  
мены

### Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является положительная клинко-рентгенологическая динамика со стороны органов дыхания, уменьшение выраженности системных проявлений.

## Некардиогенный отек легких

### Эпидемиология

Некардиогенный отек легких развивается вне зависимости от дозы ЛС, на его долю приходится до 10% всех жизнеугрожающих состояний. В последние годы его распространенность возрастает в связи с расширением арсенала ЛС.

### Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ГКС для системного применения описаны выше.

☒ С.м. гл. 28. "Бронхиальная астма. Осложнения и побочные эффекты лечения").

### Ошибки и необоснованные назначения

Длительное применение ГКС при лекарственной красной волчанке необосновано.

### Прогноз

Прекращение применения прокаинамида обычно сопровождается исчезновением симптомов в течение нескольких недель. В редких случаях активность заболевания сохраняется в течение длительного времени после прекращения приема ЛС.

Отличительной особенностью СКВ, развившейся на фоне приема гидралазина, является тот факт, что клинические проявления могут сохраняться в течение месяцев или лет после его отмены.

### Классификация

Нет данных.

### Этиология и патогенез

ЛС, применение которых может привести к развитию отека легких:

- наркотические анальгетики;
- НПВС;
- цитостатики (по некоторым данным отек легких возникает у 20% пациентов);
- диуретики (редко);
- токолитики (редко).

В основе патогенеза некардиогенного отека легких лежит повреждение легочного эндотелия с увеличением сосудистой проницаемости.

Факторы риска развития отека легких на фоне приема НПВС:

- пожилой возраст;
- длительный стаж курения.

Факторы риска развития отека легких при применении токолитиков:

- большой объем внутривенно вводимой жидкости;
- многоплодная беременность;
- анемия;
- предшествующее лечение ГКС;
- нестабильная гемодинамика у матери.

Данные факторы риска способствуют снижению периферического сосудистого сопротивления, что приводит к задержке жидкости в сосудах легких.

## Клинические признаки и симптомы


Клинические проявления возникают уже через несколько часов после применения ЛС и включают:

- тяжелую одышку;
- цианоз;
- кашель;
- боль в грудной клетке;
- артериальную гипотонию;
- тахикардию.

Острая дыхательная недостаточность является одним из ключевых симптомов.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностические критерии острой дыхательной недостаточности описаны выше.

 См. гл. 32. "Дыхательная недостаточность".

При физикальном обследовании обращает на себя внимание притупление перкуторного звука над всей поверхностью грудной клетки, при аускультации выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы.

Рентгенологически определяется понижение прозрачности легочной ткани за счет усиления легочного рисунка, множественная мелкоочаговая инфильтрация. Нередко в плевральной полости выявляется выпот.


## Дифференциальный диагноз

В отличие от кардиогенного, лекарственно обусловленный отек легких характеризуется затяжным течением; он может протекать без типичных симптомов или с малозначительными проявлениями (кашель, боль в груди). В отечной жидкости содержится большое количество белка. Венозное давление остается в пределах нормы. Размеры сердца могут не изменяться.

## Общие принципы лечения

Лечение пациентов с некардиогенным отеком легких проводится по общим принципам терапии отека легких.

Патогенетически обосновано применение ГКС:

 Преднизолон в/в 300—500 мг/сут до купирования симптомов

После достижения клинического эффекта:

*Преднизолон внутрь 1 мг/кг со снижением дозы по 5 мг/нед до полной отмены*

## Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является уменьшение выраженности гемодинамических и дыхательных нарушений, положительная рентгенологическая динамика.

## Ошибки и необоснованные назначения

**Частые ошибки:**

- продолжение приема ЛС;
- введение большого объема плазмозаменителей (усиливает отек легких).

Нерациональная терапия лекарственного отека легких обусловлена, как правило, трудностями и ошибками при установлении его некардиогенного генеза.

## Прогноз

Прогноз серьезный, уровень смертности высокий.

Прогноз при отеке легких, обусловленном приемом диуретиков, благоприятный. После отмены ЛС происходит быстрая нормализация состояния.

## Плевральный выпот

### Эпидемиология

На долю плевральных выпотов, вызванных ЛС, приходится небольшая часть заболеваний плевры (по разным данным от 3 до 10%).

### Классификация

Нет данных.

### Этиология и патогенез

ЛС, которые могут привести к формированию плеврального выпота:

- фурадонин;
- дантролен;
- бромокриптин;
- прокарбазин;
- метотрексат;
- практолол.

Плевральный выпот может являться как единственным проявлением, так и одним из симптомов других ЛОЗ ОД (см. "Легочная эозинофильная инфильтрация. Лекарственная красная волчанка").

Выпот чаще бывает трансудатом, но при некоторых формах плевральной реакции, например, при воздействии дантролена, экссудатом с невысокой активностью амилазы.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Характерны следующие клинические признаки:

- кашель;
- боль в грудной клетке.

Особенность лекарственного поражения плевры, вызванного нитрофуранами, заключается в наличии 2—3-недельного латентного периода между началом приема ЛС и появлением развернутой картины заболевания.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

При физикальном обследовании обращает на себя внимание притупление перкуторного звука по линии расположения жидкости, ослабление проведения дыхания и голосового дрожания над зоной поражения.

**Клинический анализ крови** позволяет определить уровень эозинофилии.

При рентгенологическом исследовании свободный выпот в плевральной полости определяется при наличии более 100 мл жидкости, у трети пациентов выявляются очаговые изменения в легких.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, одним из клинических проявлений которых является плевральный выпот:

- злокачественные новообразования;
- туберкулез;
- пневмония;

- тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

---

## Общие принципы лечения

---

В большинстве случаев достаточно отмены ЛС.

При длительно персистирующем плевральном выпоте применяются ГКС:

*Преднизолон внутрь 15 мг/сутки до появления положительной рентгенологической динамики*

В случае выраженной эозинофилии дозы ГКС увеличивают и терапию проводят в соответствии со схемами, описанными в разделе "*Легочная эозинофильная инфильтрация*".

При развитии бронхоспазма лечение проводят по схеме, описанной в разделе "*Бронхоспазм и лекарственная бронхиальная астма*".

---

## Оценка эффективности лечения

---

Критерием эффективности лечения является положительная клинико-рентгенологическая динамика.

---

## Ошибки и необоснованные назначения

---

Несвоевременная коррекция дозы ГКС.

---

## Прогноз

---

Прогноз благоприятный. В большинстве случаев после отмены ЛС в течение недели наблюдается улучшение состояния и исчезновение выпота.

## Фиброзирующий альвеолит (интерстициальный пневмонит)

### Эпидемиология

Эпидемиологических исследований по изучению распространенности ФА не проводилось.

Лекарственное поражение легких встречается у 5—10% пациентов, получающих цитостатическую терапию и амиодарон.

К факторам риска развития ФА, обусловленного применением амиодарона и цитостатических ЛС, относят:

- пожилой возраст;
- хронические заболевания ОД (хроническая обструктивная болезнь легких);
- кислородотерапию.

Кроме того, риск развития ИП на фоне приема цитостатических ЛС увеличивается в случае проведения:

- предшествующей лучевой терапии;
- комбинированной химиотерапии.

### Классификация

По течению выделяют острое, подострое и хроническое течение ФА, вызванного ЛС.

### Этиология и патогенез

См. таблицу 34.5.

В патогенезе интерстициального лекарственно обусловленного ФА определенную роль играют иммунные реакции, прямое токсическое воздействие на легкое и свободно-радикальные процессы. ЛС или их метаболиты повреждают эндотелий, эпителиальные структуры, легочный интерстиций. Цитотоксические реакции индуцируют воспаление, что характеризуется накоплением макрофагов, лимфоцитов и других иммунноком-

**Таблица 34.5. ЛС, которые наиболее часто приводят к развитию ФА**

| ЛС  | Особенности  |
|---|--|
| Азатиоприн  | Через 1,5—24 мес приема                                  |
| Блеомицин   | Доза > 450 мг  |
| Бусульфан   | Доза > 600 мг  |
| Хлорамбуцил   | Доза > 2 г   |
| Циклофосфамид   | Через несколько лет после начала приема                  |
| Мелфалан  | Через несколько лет после начала приема                  |
| Митомицин   | Через недели, месяцы после начала приема                 |
| Сосудосуживающие ЛС для местного применения (назальные спреи) | Годы употребления  |
| Амиодарон   | Через несколько месяцев после начала приема > 400 мг/сут |
| Карбамазепин  | Месяцы, годы употребления                                |
| Кромоглициевая кислота  | Аэрозоль, длительное употребление                        |
| Дифенил   | Месяцы, годы приема                                      |
| D-пеницилламин  | Прием в течение 2—3 лет                                  |
| Нитрофураны   | Через 6 мес — 7 лет приема в дозе 25—50 мг/сут           |

петентных клеток, в том числе обладающих фиброгенной активностью. В результате в легких накапливаются патологические типы коллагена, развивается склероз, происходит ремоделирование (перестройка) легочной ткани.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

**При остром течении** состояние пациентов тяжелое. Характерны:

- выраженная одышка;
- кашель;
- кровохарканье;
- лихорадка.

При **подострой форме** начало заболевания стертое, однако достаточно быстро нарастает дыхательная недостаточность.

**Хроническая форма ФА** встречается наиболее часто. Как правило, одышка не выражена, отмечается непродуктивный кашель, лихорадка отсутствует.

**Клинические проявления ФА, обусловленного применением амиодарона:**

- одышка;
- непродуктивный кашель.

Реже наблюдаются:

- повышение температуры тела;
- слабость;
- снижение массы тела;
- боль в грудной клетке.

Эта форма ФА обычно сочетается со следующими клиническими симптомами:

- серо-голубое окрашивание кожных покровов;
- фотодерматит;
- гипер- или гипотиреоз;
- поражение роговицы;
- диспепсия;
- периферическая нейропатия;
- экстрапирамидные симптомы;

- нарушения функции печени;
- угнетение кроветворения;
- брадикардия.

У пациентов, принимающих амиодарон, повышается риск развития респираторного дисстресс-синдрома при проведении торакальных хирургических операций, легочной ангиографии.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

### Лучевые методы исследования

Наиболее информативным неинвазивным методом диагностики ФА является КТ. Изменения в легких носят ассиметричный характер; преобладают в верхних долях. Выявляются диффузная инфильтрация, симптом "матового стекла", участки склероза.

### Исследование функции внешнего дыхания

Выявляются нарушения по рестриктивному типу.

### Морфологическая верификация диагноза

Применяется трансбронхиальная или трансторакальная биопсия легкого.

При исследовании биоптата выявляют следующие изменения:

- повреждение альвеол;
- воспалительная инфильтрация;
- легочный фиброз;
- альвеолярные макрофаги, содержащие жировые включения (при ФА вызванном амиодароном).

Ведение пациентов, принимающих амиодарон, предусматривает регулярное (через 3—6 мес) обследование, включающее:

- исследование ФВД;

- анализ газового состава крови (диффузия газов);
- рентгенологическое исследование или КТ легких.

## Дифференциальный диагноз

Проводится дифференциальный диагноз с диссеминированными процессами в легких нелекарственной этиологии (туберкулез, опухоль, интерстициальные болезни легких).

## Общие принципы лечения

**Легкое и среднетяжелое течение**  
Достаточно отмены ЛС.

**Тяжелое течение**  
Назначаются ГКС для системного применения:

Преднизолон  
внутри 1 мг/кг

+

Преднизолон 300 в/в мг/сут  
до купирования симптомов

После достижения клинического эффекта:

Преднизолон внутри 1 мг/кг со снижением дозы по 5 мг/нед  
до полной отмены

При сохраняющихся рентгенологических изменениях возможно более дли-

тельное применение преднизолона, вплоть до постоянного:

Преднизолон  
внутри 15 мг/сут

## Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является положительная клинико-рентгенологическая динамика. Учитывая длительный период полувыведения амиодарона (до 45—60 сут), даже своевременная отмена данного ЛС не сразу позволяет купировать его побочные эффекты.

## Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ГКС см. "Острый бронхолит. Осложнения и побочные эффекты лечения".

## Ошибки и необоснованные назначения

Применение преднизолона при легком и среднетяжелом течении может сопровождаться обострением процесса после его отмены.

## Прогноз

Прогноз в большинстве случаев серьезный, ФА может осложняться отеком легких. Тяжелые формы характеризуются прогрессирующим течением.

## Другие лекарственно обусловленные заболевания органов дыхания

Помимо вышеописанных лекарственно обусловленных заболеваний ОД, возможно развитие:

- легочной гипертензии;
- тромбоэмболии легочной артерии;
- легочного кровотечения.

Развитие лекарственной легочной гипертензии связано с бесконтрольным приемом ЛС, угнетающих аппетит.

Ведущей причиной лекарственно опосредованной ТЭЛА является прием контрацептивных ЛС (вследствие эстрогензависимого влияния на печеночный метаболизм факторов свертывания крови).

Наиболее часто **легочное кровотечение** встречается как осложнение **антикоагулянтной терапии**. Тяжелые кровотечения возникают при снижении содержания протромбина до 15—20%. Реже **причиной легочного кровотечения** становится прием **нитрофуранов, пенициллина**.

Клинические проявления этих осложнений сходны с клиническими проявлениями легочной гипертензии, тромбоэмболии легочной артерии и легочного кровотечения другой этиологии.

Диагностика и лечение проводится по общим принципам лечения данных состояний.

### Литература

1. Неотложная помощь при острых отравлениях. Справочник по токсикологии под ред. С.Н. Голикова. М.: Медицина, 1977.
2. Бронхиальная астма. Под ред. А.Г. Чучалина. 1997; т. 1—2.
3. Мухин Н.А., Серов В.В., Корнев Б.М. Интерстициальные болезни легких — клинические аспекты проблемы. *Терапевт. архив*. 1995; 69—71.
4. Rosenow E.C. The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1972; 77: 977—991.
5. Rosenow E.C. Drug-induced pulmonary disease. *Dis Mon*. 1994; 40: 253—310.
6. Ozkan N.O., Dweik R.O. Drug-induced lung disease. *Clev Clin J Med*. № 9, 2001; 68: 782—795
7. Russi E.W. Busulfan-induced pulmonary injury. *UpToDate in pulmonary and critical care medicine (on CD-ROM)*, ARS. 2000; v. 8.
8. *Pulmonary and Critical Care Pharmacology and Therapeutics*. ed. Leff R.A., 1996; 707—723.
9. *Robbins pathologic basis of disease*. 6<sup>th</sup> ed. Cotran R.S., Kumar V., Collins T. 697—756.
10. *The lung: scientific foundations*/ed. Crystal R.G. 2<sup>nd</sup> ed. 1997; 1581—1609.

# Клинико-фармакологические обзоры

## А. Принципы рационального использования антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей

### Указатель описаний ЛС

#### Антимикробные ЛС

|   |     |
|---|-----|
| Азитромицин   | 606 |
| Зитролид  | 668 |
| Хемомицин   | 794 |
| Амоксициллин  | 614 |
| Флемоксин Солютаб                                     | 774 |
| Амоксициллин/<br>клавуланат                           | 615 |
| Аугментин   | 624 |
| Медоклав  | 701 |
| Панклав   | 730 |
| Биклотимол  |     |
| Доксициклин   | 662 |
| Юнидокс Солютаб                                       | 821 |
| Кларитромицин   | 680 |
| Клабакс   | 680 |
| Клацид СР   | 682 |
| Клеримед  | 683 |
| Фромилид  | 788 |
| Клиндамицин   | 683 |
| Левифлоксацин   | 693 |
| Таваник   | 763 |
| Моксифлоксацин  | 715 |
| Авелокс   | 606 |
| Феноксиметилпенициллин                                | 771 |
| Фрамицетин  |     |
| Изофра  | 672 |
| Фузафунгин  | 789 |
| Биопарокс   | 644 |
| Цефадроксил   |     |
| Цефиксим  | 799 |
| Супракс   | 761 |
| Цефуросим   | 805 |
| Аксетин ЛТд   | 609 |
| Эритромицин   | 814 |
| <b>Антибиотики/деконгестанты/<br/>глюкокортикоиды</b> |     |
| Полимиксин В, Неомицин/<br>фенилэфрин/дексаметазон    |     |
| Полидекса<br>с фенилефрином                           | 735 |

Острые инфекции верхних дыхательных путей — наиболее часто встречающиеся в амбулаторной практике заболевания, с которыми пациенты обращаются не только к отоларингологам, но также к терапевтам и педиатрам. В большинстве случаев при этих инфекциях врачи назначают антибиотики. Всего в медицинской практике на долю острых респираторных инфекций приходится около 75% назначений антибиотиков. Однако не все острые инфекции верхних дыхательных путей имеют бактериальную этиологию. Часть инфекций вызывается вирусами, на которые антибиотики не действуют. По данным различных фармакоэпидемиологических исследований, в 20—50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков не оправдано.

Причинами неоправданного назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях являются:

- недостаточная осведомленность врачей об этиологии респираторных инфекций;
- настойчивость пациентов или родителей больных детей (более 90% из них при визите к врачу ожидают назначения антибиотика);
- недооценка побочных эффектов антибиотиков;
- переоценка эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей;
- влияние рекламы фармацевтических компаний.

Переоценка практикующими врачами эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей объясняется высокой частотой спонтанного выздоровления пациентов при этих инфекциях и ошибочным мнением врачей, что антибиотики предотвращают развитие бактериальной суперинфекции при вирусных заболеваниях.

Степень неадекватности назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях различна. Назначение антибиотиков при простуде или ОРВИ, остром ларингите, трахеите, бронхите и рините почти всегда не оправдано, так как в большинстве случаев они вызваны вирусами. В то же время назначение антибиотиков при остром синусите и фарингите в ряде случаев оправдано, однако должно быть веско обосновано.

Выделяют потенциальную пользу и вред применения системных антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей, характеризующихся высоким уровнем спонтанного выздоровления.

| Потенциальная польза  | Потенциальный вред   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Предотвращение осложнений заболевания</li> <li>■ Возможная эффективность у ряда пациентов</li> <li>■ Более быстрое исчезновение симптомов и сокращение сроков выздоровления</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Аллергические реакции, в том числе для жизни тяжелые и опасные</li> <li>■ Побочные эффекты</li> <li>■ Увеличение стоимости лечения</li> <li>■ Селекция и распространение резистентных штаммов бактерий в популяции</li> </ul> |

В ряде плацебоконтролируемых исследований, в которых участвовали взрослые пациенты и дети с острыми инфекциями верхних дыхательных путей, не получено данных, подтверждающих, что применение антибиотиков по сравнению с плацебо позволяет существенно увеличить частоту выздоровления, а также сократить сроки исчезновения симптомов заболевания. Доказано, что при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей применение антибиотиков не предотвращает

бактериальные осложнения, такие как пневмония или острый средний отит. Некоторые тяжелые осложнения острого риносинусита, например, менингит и абсцесс мозга, очень редки, а данные, подтверждающие эффективность антибиотиков в профилактике этих осложнений, в настоящее время отсутствуют.

Если польза от применения системных антибиотиков при многих острых респираторных инфекциях кажется сомнительной, то потенциальный вред неоправданной антибиотикотерапии сложно переоценить. Побочные эффекты антибиотиков (особенно поражение желудка и кишечника) наблюдаются достаточно часто. Некоторые побочные эффекты потенциально опасны для жизни, в частности, удлинение интервала Q-T на ЭКГ, наблюдаемое при применении макролидов и некоторых фторхинолонов. Аллергические реакции при использовании пенициллинов развиваются примерно в 5% случаев. Некоторые аллергические реакции возникают редко, но они потенциально смертельны, например, синдром Стивенса—Джонсона на фоне применения ко-тримоксазола. И наконец, избыточное применение антибиотиков способствует возникновению и распространению в популяции резистентных штаммов микроорганизма, в частности, наиболее значимых респираторных патогенов — *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*.

## Этиология и патофизиология

Возбудителями острых инфекций верхних дыхательных путей могут быть вирусы и бактерии, среди последних доминируют *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. pyogenes*. Этиологическая

структура заболеваний может различаться в зависимости от локализации инфекции (таблицу А. 1).

Развитие бактериальной респираторной инфекции начинается с адгезии микроорганизмов к клеткам респираторного эпителия с помощью специфических бактериальных структур — адгезинов (у *S. pyogenes* эту функцию выполняют комплекс липотейхоевых кислот и М-белка). В результате возникает микробная колонизация эпителия. Важнейшим свойством респираторных патогенов является способность к активной инвазии клеток эпителия, которая происходит при нарушении барьерных функций вследствие неспецифического воспаления, ишемии, вирусных поражений респираторного тракта. Бактериальная инвазия сопровождается активацией клеточных и гуморальных неспецифических факторов противоинфекционной резистентности, в результате чего развивается воспалительная реакция слизистых оболочек дыхательных путей (отек, гиперемия, повышенная секреция). Эта реакция и обуславливает появление характерной симптоматики. Таким образом, воспаление имеет важное значение в клинической картине острых инфекций верхних дыхательных путей.

## Резистентность

В последнее десятилетие все более актуальной проблемой становится резистентность к антибиотикам респираторных патогенов, которая приобретает глобальный характер. Наиболее значима резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину, макролидам и ко-тримоксазолу, *S. pyogenes* — к макролидам и тетрациклину. Резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину и макролидам в некоторых странах Европы достигает 40—50%, резистентность *S. pyogenes* к макролидам составляет 30—40%, что ограничивает возможности эффективной терапии инфекций верхних дыхательных путей. В частности, выявлено, что при респираторных инфекциях, вызванных резистентными штаммами *S. pneumoniae* или *S. pyogenes*, клиническая и бактериологическая эффективность макролидов снижена. В России уровень высокой и умеренной резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину составляет около 20%, сходный уровень резистентности отмечается у *S. pyogenes* к макролидам.

Наиболее важным фактором, способствующим возникновению и селекции резистентности в популяции, является широкое, часто неоправданное использова-

**Таблица А. 1. Этиологическая структура инфекций верхних дыхательных путей (микроорганизмы в каждом столбце указаны в порядке уменьшения значимости)**

| Этиологическая значимость возбудителей | Острый фарингит                                       | Острый риносинусит   | Острый трахеобронхит                         | Острый ларингит | ОРВИ или простуда |
|--|---|--|--|-----------------|-------------------|
| Основные возбудители                   | Вирусы<br><i>S. pyogenes</i>                          | <i>S. pneumoniae</i><br>Вирусы<br><i>H. influenzae</i>                                       | Вирусы                                       | Вирусы          | Вирусы            |
| Менее значимые возбудители             | <i>Mycoplasma pneumoniae</i><br><i>Chlamydia</i> spp. | <i>M. catarrhalis</i><br><i>S. pyogenes</i><br><i>S. aureus</i><br>Анаэробные микроорганизмы | <i>H. influenzae</i><br><i>S. pneumoniae</i> |                 |                   |

ние антибиотиков. Так, в некоторых фармакоэпидемиологических исследованиях была выявлена прямая зависимость между предшествующим применением бета-лактамов и частотой колонизации верхних дыхательных путей штаммами *S. pneumoniae*, резистентными к пенициллину. Сходные данные приводятся о прямой зависимости между частотой использования макролидов и носительством пневмококков, резистентных к макролидам и пенициллину. Следует учитывать, что системные антибиотики также способствуют селекции резистентных штаммов нормальной микрофлоры полости рта, кожи и кишечника. В частности, установлено, что стрептококки группы *viridans* являются "резервуаром" резистентности к эритромицину и другим антибиотикам и способны передавать факторы резистентности другим микроорганизмам — *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*.

Ограничительная политика использования антибиотиков способствует уменьшению распространенности штаммов респираторных патогенов, резистентных к антибиотикам. В Японии в 70—80-х годах XX века наблюдали выраженное снижение распространенности резистентных к эритромицину штаммов *S. pyogenes* с 61,8 до 1—3% после сокращения потребления макролидов со 170 до 65—85 т в год. В Финляндии уменьшение частоты использования макролидов на 50% привело к снижению резистентности *S. pyogenes* к эритромицину в 2 раза.

### **В каких случаях показаны антибиотики?**

Учитывая глобальную угрозу распространения резистентных к антибиотикам штаммов респираторных патогенов и прямую связь этого явления с чрезмерным использованием антибиотиков, ряд неправи-

тельных организаций — Центр по контролю заболеваний США (CDC), Альянс за разумное использование антибиотиков (APUA), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) — сформулировали стратегию ограничительной политики применения антибиотиков при амбулаторном лечении респираторных инфекций как реальную меру сдерживания резистентности. Основная цель данной стратегии заключается в ограничении неоправданного назначения антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей. Материалы по рациональному применению антибиотиков представлены в документах "Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents for Pediatric Upper Respiratory Tract Infections" (CDC, 1998) и "Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Acute Respiratory Tract Infections in Adults" (2001).

**Основные положения первого документа сформулированы ниже.**

- Антибиотики не следует назначать при вирусных инфекциях, таких как простуда и ОРВИ. Применение антибиотиков при вирусном риносинусите не приводит к предотвращению бактериальных осложнений.
- Простуда часто сопровождается ринитом со слизисто-гнойным отделяемым. Это не является показанием к назначению антибиотика, если симптоматика сохраняется не более 10—14 дней.
- При неспецифическом кашле и бронхите у детей (вне зависимости от длительности заболевания) антибактериальная терапия не требуется.

**Наиболее важные положения второго документа.**

**Острая неспецифическая инфекция верхних дыхательных путей у взрослых:**

- Данные инфекции вызываются преимущественно вирусами, и при них

редко наблюдаются осложнения. Антибиотики не следует назначать для лечения неспецифических инфекций верхних дыхательных путей у взрослых без сопутствующих заболеваний.

#### Острый синусит у взрослых:

- При остром бактериальном синусите системная антибактериальная терапия не требуется, особенно в случае легкой или умеренной симптоматики.
- Терапия антибиотиками показана больным острым синуситом с выраженной или длительно сохраняющейся симптоматикой. В этом случае на первом этапе предпочтительно использовать антибиотики узкого спектра действия.

#### Острый фарингит у взрослых:

- Все пациенты с острым фарингитом должны получать анальгетики, антипиретики и другие симптоматические средства в адекватных дозах.
- Антибиотики показаны только в случае высокой вероятности стрептококковой этиологии фарингита ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А — БГСА, или *S. pyogenes*).
- Экспресс-диагностика с помощью исследования антигена БГСА желательна при подозрении на стрептококковую этиологию фарингита.

## Антибиотикотерапия

В тех случаях, когда имеется высокая вероятность бактериальной этиологии инфекций верхних дыхательных путей или высокий риск осложнений, показано применение антибиотиков. При выборе антибиотика следует учитывать современные тенденции антибиотикорезистентности и тот факт, что некоторые антибиотики способствуют селекции в популяции резистентных штаммов респираторных патогенов. В этой связи опре-

деленные группы антибактериальных препаратов целесообразно ограничить за счет назначения более рациональных антибиотиков, не способствующих распространению резистентности.

### Современные тенденции по изменению назначения антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей

| Антибиотики, применение которых следует ограничить при респираторных инфекциях | Более рациональные антибиотики                                    |
|--|---|
| Макролиды  | Кетолиды (телитромицин)   |
| Ранние фторхинолоны  | Новые фторхинолоны (гatifлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) |
| Ко-тримоксазол   | Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины)                         |

Рациональными режимами начальной эмпирической терапии инфекций верхних дыхательных путей являются:

- При остром бактериальном риносинусите:
  - амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, доксициклин.
- При остром стрептококковом фарингите:
  - феноксиметилпенициллин, амоксициллин; при аллергии к пенициллинам — эритромицин.

Необходимо помнить, что широкое использование системных антибиотиков способствует росту резистентности респираторных патогенов в популяции. Учитывая современные рекомендации по ограничению назначения системных антибиотиков при острых неосложненных инфекциях верхних дыхательных путей, в качестве реальной альтернативы необходимо использовать антими-

кробные средства для местного применения. Среди антибиотиков для местного применения следует выделить фузафунгин, фрамицетин и биклотимол.

Наиболее важными свойствами фузафунгина является активность в отношении практически всех респираторных патогенов (*Streptococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Mycoplasma* spp., *Haemophilus influenzae*) и наличие местного противовоспалительного действия. На фоне применения фузафунгина не отмечено селекции штаммов, устойчивых к нему или другим антибиотикам. Местное применение фузафунгина при острых инфекциях верхних дыхательных путей отвечает современным рекомендациям по сдерживанию резистентности к антибиотикам в популяции, так как в результате целенаправленной доставки антибиотика к очагу инфекции отсутствует системное воздействие и имеется меньший риск селекции резистентных штаммов нормальной микрофлоры.

Препараты, в состав которых входит аминогликозидный антибиотик фрамицетин, применяются для местной терапии острых инфекций верхних дыха-

тельных путей. Фрамицетин обладает широким спектром активности и оказывает бактерицидное действие. К недостаткам фрамицетина относится слабая активность против *Streptococcus* spp. и *S. pneumoniae*.

Следует отметить, что широко распространенная в некоторых медицинских учреждениях практика введения в околоносовые пазухи растворов антибиотиков, предназначенных для парентерального применения, не может быть признана рациональной. Эти препараты не предназначены для полостного введения, поэтому при местном их применении создаются неравномерные концентрации в разных участках околоносовых пазух, что может способствовать селекции резистентных штаммов. Кроме того, не изучен режим дозирования системных антибиотиков при местном применении. Необходимо также помнить о возможном неблагоприятном воздействии больших доз антибиотиков на функцию мерцательного эпителия.

Этих недостатков лишены антибиотики, специально разработанные для местного применения.

## Клинические рекомендации

**Вирусные инфекции верхних дыхательных путей (простуда, ОРВИ, острый ларинготрахеит).**

- Системные антибиотики не показаны.
- Целесообразно применение анальгетиков и антипиретиков.
- Возможно назначение фузафунгина с учетом противовоспалительной активности препарата:

Фузафунгин по 4 ингаляции в каждую ноздрю и через рот с интервалом в 6 ч 5—7 сут

## Острый риносинусит

**При легком или умеренном течении:**

- Системные антибиотики не показаны.
- Целесообразно применение анальгетиков, антипиретиков, деконгестантов и секретолитиков. Возможно также назначение фенспирида, обладающего противовоспалительным и антигистаминным действием. Препарат вызывает нарушение синтеза TNF- $\alpha$  и снижение активности фосфолипазы А, при-

вода к замедлению каскада трансформации арахидиновой кислоты и уменьшению образования простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана. Эффективность препарата при острых респираторных заболеваниях (ринит, фарингит, синусит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, бронхит) у детей и взрослых была показана в многоцентровых клинических исследованиях.

Фенспирид *внутрь по 80 мг 2–3 р/сут в течение 10–14 дней (взрослым); сироп, 10–60 мл/сут в 3 приема (детям)*

#### ■ Местная антибиотикотерапия:

Неомицин/полимиксин/дексаметазон/фенилэфрин *однократная пульверизация в каждую ноздрю 3–5 р/сут в течение 5–10 дней или*

Фрамицетин *однократная пульверизация в каждую ноздрю с интервалом 4–6 ч в течение 5–7 сут или*

Фузафунгин *по 4 ингаляции в каждую ноздрю и через рот с интервалом 6 ч в течение 5–7 сут*

Применение системных антибиотиков целесообразно при тяжелом течении или сохранении симптоматики более 5 дней несмотря на адекватную местную и симптоматическую терапию:

Амоксициллин *внутрь по 500 мг 3 р/сут 7–10 сут или*

Амоксициллин/клавуланат *внутрь по 625 мг 3 р/сут 7–10 сут или*

Цефуроксим аксетил *внутрь по 500 мг 2 р/сут 7–10 сут или*

Цефиксим *внутрь по 400 мг 1 р/сут 7–10 сут*

#### При аллергии к бета-лактамам:

Азитромицин *внутрь по 500 мг 1 р/сут 5 сут или*

Кларитромицин *внутрь по 500 мг 2 р/сут 10 сут или*

Эритромицин *внутрь по 500 мг 4 р/сут 10 сут*

При риске возникновения *S. pneumoniae*, резистентных к пенициллину (применение антибиотиков в течение предшествующих 3 мес) или неэффективности начальной терапии:

Левифлоксацин *внутрь по 500 мг 1 р/сут 10 сут или*

Моксифлоксацин *внутрь по 400 мг 1 р/сут 10 сут*

### Острый фарингит

При высокой вероятности БГСА в качестве этиологического фактора:

Амоксициллин *внутрь по 500 мг 3 р/сут 7 сут или*

Цефадроксил *внутрь по 0,5–1 г 2 р/сут 7 сут или*

Цефуроксим аксетил *внутрь по 500 мг 2 р/сут 7 сут*

#### При аллергии к бета-лактамам:

Клиндамицин *по 300 мг 4 р/сут 7 сут*

В отсутствие вероятности БГСА в качестве этиологического фактора:

- Системные антибиотики не показаны.
- Местная антибиотикотерапия (не строго обязательна):

Биклотимол *по 2 ингаляции через рот 3 р/сут 5–7 сут*

**или**

Фузафунгин по 4 ингаляции через рот с интервалом 6 ч 5—7 сут

## Заключение

- Широкое использование системных антибиотиков в амбулаторной практике способствует росту резистентности.
- При многих острых неосложненных инфекциях верхних дыхательных путей использование системных антибиотиков не улучшает результаты лечения.
- Ограничительная политика применения антибиотиков способствует снижению резистентности в популяции.
- Для лечения острых инфекций верхних дыхательных путей (кроме стрептококкового фарингита) современных условиях возрастает значение антибиотиков для местного применения, таких как фузафунгин, фрамицетин и др.

## Литература

1. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. *Инфекции в интенсивной терапии*. 2-е изд. М.: Бионика, 2003.
2. McCaig L.F., Hughes J.M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA*. 1995; 273: 214—9.
3. Ball P., Baquero F., Cars O., et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49 (1): 31—40.
4. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic policies. *Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 7 (Suppl 6): 5—8.
5. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E., et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 479—86.
6. Snow V., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 487—89.
7. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infection, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*. 1997; 278: 901—4.
8. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E., et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 498—505.
9. Williams J.W., Aguilar C., Makela M., et al. Antibiotic therapy for acute sinusitis: a systematic literature review. In: Douglas R, Bridges—Webb C, eds. *Acute Respiratory Infections Module of the Cochrane Database of Systematic reviews*. The Cochrane Library. Oxford: Updated Software; 1997.
10. Zucher D.R., Balk E., Engels E., et al. Agency for Health Care Policy and Research Publication No.99—E016: Evidence Report/Technology Assessment Number 9. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Available at: [www.ahrq.gov/clinic/sinusitis.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/sinusitis.htm).
11. Low D.E. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S206—13.
12. Guillemot D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl 5): 19—23.
13. Perez—Trallero E. Pneumococcal macrolide resistance — not a myth. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 401—2.
14. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P., et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromy-

- cin, cefaclor, amoxicillin [abstract K-103]. In: *Program and Abstract of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy*. Toronto, Canada Sep. 28—Oct. 1, 1997.
15. Jacobs M.R., Dagan R., Rose F.V., et al. Correlation of bacteriologic outcome and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in acute otitis media treated with amoxicillin—clavulanate and azithromycin [abstract 164]. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 1999, p. 707.
  16. Baquero F. Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview. *Microb Drug Resist.* 1995; 1: 115—20.
  17. Guillemot D., Carbon C., Thibult N., et al. Macrolide use is associated with macrolide resistant (MRSp) and penicillin resistant (PRSp) *Streptococcus pneumoniae*. In: 40<sup>th</sup> ICAAC. Toronto: ASM. 2000; 1863: 1.
  18. Bryskier A. Viridans group streptococci: a reservoir of resistant bacteria in oral cavities. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8: 65—69.
  19. Fujita K., Muroso K., Yoshikawa M., Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1075—8.
  20. Seppala H., Klaukka T., Vuopio—Varkila J., et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441—6.
  21. Dowell S.F., editor. Principles of judicious use of antimicrobial agents for children's upper respiratory tract infections. *Pediatrics.* 1998; 1 (January); Supplement.
  22. Snow V., Mottur—Pilson C., Hickner J.M. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 495—7.
  23. Snow V., Mottur—Pilson C., Cooper R.J., Hoffman J.R. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 506—8.

## В. Основы иммунокорригирующей терапии при болезнях органов ДЫХАНИЯ

### Указатель описаний ЛС

|   |     |
|---|-----|
| <b>Иммуномодуляторы широкого спектра действия</b>   |     |
| <b>Иммунокорректоры бактериального происхождения для местного и перорального применения</b> |     |
| ИРС19   |     |
| Ликопид   | 694 |
| Рибомунил   |     |
| <b>Индукторы синтеза интерферона</b>  |     |
| <b>Интерлейкины</b>   |     |
| <b>Препараты иммуноглобулинов</b>   |     |
| <b>Препараты интерферонов (ИФН)</b>   |     |
| <b>Препараты системной энзимотерапии (СЭТ)</b>  |     |
| Вобэнзим  | 649 |
| Флогэнзим   | 774 |
| <b>Стимуляторы антителообразования и фагоцитоза</b>   |     |
| Ликопид   | 694 |
| <b>Тимомиметики</b>   |     |
| <b>ЛС, обладающие антиоксидантной активностью (витамины, микроэлементы)</b>                 |     |

**Иммунная система человека** — одна из наиболее сложно организованных многоуровневых структур, имеющая свой язык передачи информации внутри и вне системы (цитокины, хемокины, рецепторы к ним и многим другим биологически активным веществам и т.д.). Иммунная система должна быстро, постоянно и эффективно реагировать на многочисленные экзогенные и эндогенные агенты, сигналы и своим ответом обеспечивать постоянство внутренней среды организма, освобождая его от всего чужеродного и аномального. Она функционирует в тесной связи с нервной, эндокринной и вегетативной нервной системами, с окружающими органами и тканями (купферовские клетки печени, эндотелиальные клетки сосудов, эпителий слизистых оболочек, и т.д.). При сбоях в функционировании иммунной системы страдают другие внутренние органы и системы и, наоборот, расстройства или патология нервной, эндокринной и других систем приведут к нарушению функционирования иммунной системы. Результаты современных исследований фундаментальной и клинической иммунологии доказали участие патологии иммунной системы в развитии многих болезней человека и их осложнений. Возрастание нагрузки неблагоприятных факторов окружающей среды, включая социальные, накопление в популяции точечных мутаций, приводящих к ослаблению тех или иных функций ферментов, клеточных структур (рецепторов) и других факторов, имеющих отношение к функционированию иммунной системы, становятся причиной значительного увеличения числа лиц с вторичной патологией иммунитета.

В данной работе приводятся основные принципы иммуотропной терапии при болезнях органов дыхания, которые сопровождаются **вторичными иммунодефицитами (ВИД)**.

**ВИД (или вторичная иммунная недостаточность, ВИН)** в узком смысле — один из видов иммунопатологии, состояние или симптомокомплекс, при ко-

тором нарушена функция иммунной системы (вследствие повреждающего действия факторов окружающей и/или внутренней среды), что приводит к разнообразным клиническим проявлениям противoinфекционной иммунной недостаточности. ВИД, проявляющиеся нарушением противобактериальной, противогрибковой и противовирусной защиты, — **самые распространенные нарушения иммунитета.**

В широком смысле проявлением ВИД может быть не только хронический инфекционно-воспалительный синдром, но и развитие аллергии и псевдоаллергии, аутоиммунных болезней, синдрома хронической усталости, хронической активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барра (ВЭБ), и других инфекций и сопряженных с ними синдромов, онкопатологии, в том числе лимфопролиферативных заболеваний.

ВИД может быть кратковременным состоянием — до 1,5 мес или может принимать хроническое либо перманентное течение.

У лиц с ВИД нередко имеется наследственная "слабость" или невысокий уровень функционирования определенных клеток иммунной и сопряженных с ней систем. В отличие от первичных иммунодефицитов роль наследственных факторов в развитии ВИД не играет ведущего значения, а проявляется только при наличии дополнительных повреждающих факторов.

---

### Этиологические и патогенетические факторы развития ВИД

---

■ **Стрессовые:** острые тяжелые психические травмы, длительные интеллектуальные и физические перегрузки, хронические перманентные стрессовые ситуации психического (социальные, лич-

ные) и физического характера, хронический дефицит сна.

- **Инфекции** острые и хронические вирусные, бактериальные, смешанные (микст-инфекции), оказывающие многофакторное повреждающее действие на иммунную систему (воздействие токсинов, других иммуносупрессирующих факторов микробов и вирусов, истощение антиоксидантной системы (АОС) и повреждающее действие свободных форм кислорода и др.).
- **Повреждающие факторы окружающей среды** физического и химического характера (температурные, лучевые, антропогенные загрязнения окружающей среды химическими токсичными веществами — тяжелыми металлами, пестицидами, хлорсодержащими веществами, радионуклидами и т.п., формирование разнообразных физических полей, широкое использование источников неионизирующих излучений).
- **Метаболические факторы:**
  - **алиментарные** — дефицит белков, макро- и микроэлементов, витаминов и других жизненно необходимых веществ вследствие недостаточного поступления их с пищей (социальные причины, "модные" диеты, самостоятельное голодание с целью снижения массы тела, омоложения, лечения и т.д.) или повышенного расхода из-за нарушения расщепления, всасывания и/или транспорта необходимых веществ;
  - **гипоксические** — вследствие гипоксии различной природы;
  - **эндокринные** — нарушения обмена веществ вследствие заболеваний органов эндокринной системы (гипотиреоз, тиреотоксикоз, недостаточность половых гормонов, сахарный диабет и др.).
- **Истощение АОС** в результате хронической инфекции, радиационных по-

ражений, заболеваний внутренних органов — токсическое действие продуктов свободнорадикального окисления: блокада ферментов, их инактивация, повреждение и дефрагментация ДНК клеток, торможение репликации ДНК, хромосомные абберации, развитие перекисного окисления липидов и дестабилизация клеточных мембран, разрушение митохондрий, апоптоз фагоцитов и лимфоцитов.

- **Инттоксикации различной природы.**
- **Ятрогенные факторы:** длительный прием иммуносупрессантов, включая глюкокортикоидные препараты и цитостатики.
- **Оперативные вмешательства, травмы.**

Перечисленные факторы (нередко их сочетанное воздействие) приводят к повреждению клеток или органов иммунной и сопряженных с ней систем прямо и/или опосредованно. Повреждающее действие того или иного фактора может приводить к гибели клеток, блокаде их рецепторов, нарушению метаболизма, дисбалансу субпопуляций лимфоцитов, дисбалансу цитокинов и других биологически активных веществ, а также к прочим изменениям, вызывающим иммунную дисфункцию и ВИД разной степени тяжести и продолжительности с разной степенью вовлечения звеньев иммунной системы.

### Клинические признаки ВИД

**Затяжной или хронический воспалительный процесс, безотносительно к локализации с частыми рецидивами (непрерывно рецидивирующие бактериальные и/или вирусные инфекции слизистых оболочек респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов, кожных покровов).**

- Активация условно-патогенной микрофлоры, микст-инфекция, смена возбудителя в динамике болезни (как правило, на фоне антибиотикотерапии), вовлечение в процесс других органов.
- Устойчивость к стандартной антибактериальной терапии или быстрое развитие рецидива после лечения.
- Часто рецидивирующая или активная вирусная инфекция, вызванная вирусами герпеса (включая облигатно лимфотропные ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8). латентная или репликативная инфекция, вызванная вирусами гепатита В, С, G, F, D и др.
- Наличие в анамнезе повторных детских инфекций, часто во взрослом возрасте, патологических реакций на вакцинацию.
- Наличие причинного фактора (факторов), вызвавшего ВИД.

### Лабораторные признаки ВИД

По лабораторным показателям выделяют ВИД:

- **с нарушением преимущественно в одном звене (клеточный, с нарушением активности Т-клеток и/или макрофагов; гуморальный с дефицитом антителообразования, дисиммуноглобулинемией, изменением функциональных свойств иммуноглобулинов);**
- **с нарушениями в нескольких звеньях и сопряженных системах (комбинированный).**

По степени иммунной дисфункции или недостаточности выделяют ВИД:

- **преимущественно с функциональными изменениями;**
- **со "структурными" и функциональными изменениями.**

При **ВИД с функциональными изменениями** имеются клинические маркеры ВИД, а количественные показатели системы иммунитета практически не отличаются от показателей здоровых лиц или находятся на нижней границе нормы (что само по себе уже не норма при наличии антигенной стимуляции в связи с инфекционным процессом). При углубленном обследовании больных с такими признаками можно обнаружить недостаточность продукции тех или иных цитокинов, в том числе интерферонов, дефицит выработки перфорина, повышение апоптоза лимфоцитов и другие изменения.

При **ВИД со "структурными" и функциональными изменениями** показатели иммунитета количественно заметно выходят за пределы нормы. При обследовании могут выявляться выраженный дисбаланс между содержанием Т-хелперов 1-го и 2-го типов, между Т-хелперами и цитотоксическими лимфоцитами, дефицит активированных Т-лимфоцитов, (возможны чрезмерная активация одних клеток и супрессия других), дефицит выработки иммуноглобулинов, дисиммуноглобулинемия, нарушения в системе интерферона, цитокиновой сети и другие изменения.

**Система иммунитета** — это сложнейшая многоуровневая и многокомпонентная структура, которая постоянно изменяется. Многие параметры иммунитета могут варьировать в течение часов и суток.

Генетически обусловленные особенности иммунного ответа чрезвычайно многообразны как среди здоровых лиц, так и среди пациентов с патологией иммунной системы. В связи с перечисленными особенностями иммунной системы при решении вопроса о наличии у больного ВИД и необходимости проведения иммунокоррекции в первую очередь учитываются **клинические маркеры иммунной недостаточности**, а также результаты иммунологического исследования. Во избежание

ложных выводов желательно проводить исследование показателей иммунитета **в динамике** — до лечения и на его фоне.

**Лабораторное иммунологическое исследование** должно включать:

- определение состояния **гуморального звена** по уровню продукции иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, Е, (при возможности с оценкой субклассов IgG, степени сродства антител к антигену или функциональной состоятельности антител), содержанию лимфоцитов CD72+ , CD23+, CD21+ или CD19+ (В-лимфоцитов), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);
- оценку **Т-клеточного звена** с определением основных субпопуляций лимфоцитов: CD3+, CD5+, CD4+, CD8+, отношения CD4+/CD8+ или так называемого иммунорегуляторного индекса (ИРИ), содержания CD16+ (при возможности определение активационных рецепторов лимфоцитов HLA DR+, CD25+, CD11b+, CD 56+ и др., Fas-молекул — CD95+, p53 и других показателей, характеризующих уровень апоптоза);
- оценку состояния **системы фагоцитов** по поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов, уровню адгезии, спонтанной и стимулированной люминолзависимой хемилюминесценции, НСТ-тесту и другим показателям оксидантной системы (ОС) и антиоксидантной системы (АОС) клеток;
- исследование **интерферонового статуса** с определением уровня сывороточного интерферона (ИФН), спонтанной продукции ИФН, способности лейкоцитов к стимулированной продукции ИФН-α (под воздействием вируса болезни Ньюкасла), а также способности продуцировать ИФН-γ под воздействием фитогемагглютинаина, конканвалина А.

Кроме того, желательна оценка ответа лейкоцитов на медикаментозные стиму-

лы — продукция ИФН под действием индукторов его синтеза (дибазол, амиксин, циклоферон и др.).

При возможности — контроль за уровнем основных провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) -1 $\alpha$  и  $\beta$ , фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.

**У больных с затяжными или хроническими заболеваниями респираторного тракта** необходимо выявление латентных скрытых вирусных и бактериальных инфекций, дисбактериоза слизистых оболочек. Для определения герпетической и других внутриклеточных инфекций (*Herpes Simplex virus I u II*, *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus* и др.) оптимально проведение ПЦР-диагностики, так как для хронических герпетических инфекций серодиагностика (уровень антител классов IgG и IgM) недостаточно информативна. Серологические исследования более важно проводить в динамике лечения выявленных инфекций. Как показали наши исследования, только у 25—40% больных с хронической герпетической инфекцией в крови определяются "ранние" антитела, отражающие репликацию вируса. В то же время ПЦР-диагностика (в том числе с использованием **полуколичественного** или **количественного метода**) позволяет выявить клинически значимую репликацию того или иного вируса герпеса (в соскобе с миндалин, язв ротовой полости, в слюне, реже в лейкоцитах и лимфоцитах и других материалах) у значительно большего числа пациентов. Наблюдались случаи, когда у больных с ВИД образование антител к реплицируемому вирусу запаздывало, отсутствовало или находилось на очень низком уровне (в силу недостаточности гуморального иммунного ответа).

У больных с ВИД чаще, чем в популяции, встречаются аутоиммунные и онкологические заболевания. При подозрении на аутоиммунную природу пораже-

ния органов дыхания или онкопатологию, помимо инструментального и иммунологического исследований, следует исследовать кровь для выявления маркеров аутоагрессии: анти-ДНК, ревматоидный фактор (РФ), криоглобулины, антитела к кардиолипину, антитела к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе и др., и также онкомаркеров.

---

## Общие принципы проведения иммунотерапии (иммунокоррекции)

---

При инфекционно-воспалительных заболеваниях, в том числе при болезнях органов дыхания, **иммунотерапия (ИТ)** проводится на фоне базового лечения того или иного заболевания респираторного тракта. Основные иммуномодуляторы, разрешенные к применению в России, приведены в **таблице В. 1**.

**При острых процессах и наличии показаний к иммунокоррекции** (тяжесть заболевания, угроза осложнений, наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с развитием ВИДа) показано проведение **заместительной ИТ** и вспомогательных видов лечения (**детоксикация, антиоксидантная терапия**).

### ■ Заместительная ИТ.

1. Иммуноглобулины в/в.
2. Тимомиметики в щадящем режиме.
3. Интерфероны.
4. Другие цитокины (ИЛ-2 или ронколейкин, беталейкин и др.).<sup>1</sup>

**При затяжных или обострении хронических процессов** по данным лабораторных исследований проводятся:

---

<sup>1</sup> Назначения № 2, 3, 4 **при острых состояниях** также рассматриваются в контексте **заместительной терапии**, когда **по данным лабораторных исследований** в организме имеется недостаточность выработки этих факторов

**Таблица В.1. Основные иммуномодуляторы, разрешенные к применению в России**

| Происхождение, состав   | МНН                         | Торговое наименование   | Основные показания к применению  |
|---|-----------------------------|---|--|
| <b>Тимоиметики</b>  |                             |   |  |
| Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота                             | Нет                         | Тактивин  | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета, в том числе вызванная тяжелыми соматическими заболеваниями, интоксикациями различного генеза, "старением" тимуса у лиц пожилого и старческого возраста |
|   |                             | Тималин   | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета   |
|   |                             | Тимостимулин  |  |
| Синтетический дипептид глутамилтриптофан  | Тимоген                     | Тимоген, Тимоген натрий   | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета и недостаточность фагоцитоза  |
| Синтетический гексапептид   | Нет                         | Имунофан  | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета, лимфопения, недостаточность АОС, чрезмерная активация продукции АФК и провоспалительных ИЛ, дефицит ИЛ-2   |
| Комплекс белков и нуклеопротеидов, выделенных из тимуса крупного рогатого скота | Нет                         | Тимусамин   | Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета, лимфопения   |
| Предшественник АТФ, нуклеозид пурина (гипоксантирибозид)                        | Инозин пранобекс            | Веро-Рибоксин, Инозие-Ф, Инозин, Рибоксин, Рибоксин-Дарница, Рибоксин-ПНИТИА, Рибоксин-УВИ, Рибонозин | То же и недостаточность фагоцитоза   |
| Инозин/ацетиламидо-бензойная кислота  | Нет                         | Изопринозин   | То же и недостаточность антителообразования, функций фагоцитов + вирусная инфекция (антивирусный эффект — блокада репликации)  |
| <b>Иммуномодуляторы широкого спектра действия</b>                               |                             |   |  |
| Натриевая соль ДНК из молок осетровых рыб                                       | Натрия дезоксирибонуклеинат | Деринат   | Недостаточность В-звена иммунитета, фагоцитоза, Т-хелперов   |
| Эхинацеи пурпурной травы сок  | Нет                         | Иммунал   |  |
| Синтетический тетрадекапептид   | Нет                         | Гепон   | Недостаточность фагоцитоза, Т-хелперов 1-го типа, цитотоксических лимфоцитов, естественных киллеров, недостаточность синтеза IgG   |

| <b>Происхождение, состав</b>   | <b>МНН</b>                  | <b>Торговое наименование</b>                            | <b>Основные показания к применению</b>   |
|--|-----------------------------|---|--|
| Бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глициндинариевая соль   | Нет                         | Глутоксим (тиопоэтин)                                   | При интоксикации как цитопротектор, при дисбалансе и нарушении функций субпопуляций лимфоцитов, основных ИЛ, недостаточности фагоцитоза, при недостаточности апоптоза  |
| <b>Стимуляторы антителообразования и фагоцитоза</b>  |                             |   |  |
| Экстракт полипептидов из культуры костно-мозговых клеток млекопитающих   | Нет                         | Миелопид  | Недостаточность В-звена иммунитета, фагоцитоза, гемопоэза  |
| Синтетический сополимер-этиленпиперазина и бромида-этиленпиперазиния   | Нет                         | Полиоксидоний   | Недостаточность АОС, В-звена иммунитета, фагоцитоза. Вторично может оказать положительное воздействие через фагоциты на субпопуляции лимфоцитов и их активность  |
| Синтетический мурамилдипептид  | Нет                         | <b>Ликолипид</b>  | Недостаточность В-звена иммунитета (антителообразования). Недостаточность функций макрофагов/фагоцитов, включая поглощение, киллинг бактерий, выработку ИЛ, дисфункция основных субпопуляций лимфоцитов, включая естественные киллеры    |
| Синтетический мурамилдипептид  | Натрия дезоксирибонуклеинат | Деринат, Дезоксинат, Натрия дезоксирибонуклеат (ДНК-Na) |  |
| Гиперпродукция фагоцитами перекисей, гипохлорита, провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и нарушение других функций фагоцитов, дисфункция основных субпопуляций лимфоцитов, включая естественные киллеры, маркеры аутоагрессии | Нет                         | Галавит   | Гиперпродукция фагоцитами перекисей, гипохлорита, провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и нарушение других функций фагоцитов, дисфункция основных субпопуляций лимфоцитов, включая естественные киллеры, маркеры аутоагрессии |
| Производное тетрагидропиримидина   | Метилурацил                 | Метилурацил   | Недостаточность фагоцитоза, лейкопении, нейтропении, гемопоэза   |
| Гидролизат дрожжевой РНК   | Натрия нуклеинат            | Натрия нуклеинат  |  |
| <b>Препараты интерферона</b>   |                             |   |  |
| Рекомбинантный интерферон альфа-2a   | Интерферон альфа-2a         | Роферон А   | Супрессия продукции ИФН- $\alpha$ , недостаточность фагоцитоза, активности естественных киллеров, наличие активной вирусной инфекции   |

| Происхождение, состав  | МНН                                    | Торговое наименование   | Основные показания к применению   |
|--|--|---|---|
| Рекомбинантный интерферон альфа-2b                                   | Интерферон альфа-2b                    | Реаферон для инъекций сухой<br>Интрон А,<br>Реальдирон<br>Интераль Виферон,<br>Гриппферон                                   | Супрессия продукции ИФН- $\alpha$ , недостаточность фагоцитоза, активности естественных киллеров, наличие активной вирусной инфекции  |
| <b>Индукторы синтеза интерферона</b>                                 |  |   |   |
| Синтетический низкомолекулярный препарат класса флуоренов            | Тиролон                                | Амиксин   | Недостаточность синтеза интерферонов (преимущественно ИФН- $\alpha$ ), хронические герпес-вирусные и другие внутриклеточные инфекции  |
| Гетероароматическое соединение, производное карбоксиметил-акридон    | Циклоферон                             | Циклоферон  |   |
|  |  | Криданимод  |   |
| Двуспиральная РНК лизата дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i>     | Нет                                    | Ридостин  |   |
| <b>Интерлейкины</b>  |  |   |   |
| Рекомбинантный ИЛ-2  | Нет                                    | Ронколейкин   | Дефицит продукции ИЛ-2 со снижением числа лимфоцитов, Т-хелперов, лимфоцитов HLA-DR и CD25+   |
| Рекомбинантный ИЛ-1  | Нет                                    | Беталейкин  | Лейкопения, уменьшение продукции ИЛ-1, недостаточность функциональной активности фагоцитов, лимфоцитов, антителообразования   |
| Рекомбинантный колониестимулирующий фактор                           | Филграстим                             | Нейпоген  | Тяжелые токсические и радиационные лейкопении   |
|  |  | Молграмостим  |   |
| <b>Препараты иммуноглобулинов</b>                                    |  |   |   |
| Иммуноглобулин G из донорской крови                                  | Иммуноглобулин человеческий нормальный | Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения<br>Иммуновенин<br>Октагам<br>Биавен В.И.<br>Сандоглобулин | Угнетение продукции IgG или несостоятельность гуморального звена, угроза нагноительных септических процессов, осложнений, тяжесть состояния при острых процессах, недостаточный эффект от проводимой этиотропной терапии (торпидность процесса, затяжное течение, быстрое развитие рецидива и т.д.) |
| В 1 мл протеина плазмы содержится IgG — 38 мг, IgA — 6 мг, IgM — 6мг | Нет                                    | Пентаглобин   | Тяжелые инфекционные заболевания, угроза или манифестация септического синдрома   |

| Происхождение, состав  | МНН | Торговое наименование | Основные показания к применению  |
|--|-----|-----------------------|--|
| Специфический анти-ЦМВ иммуноглобулин G из донорской крови   | Нет | Цитотект              | Активная герпесвирусная инфекция, вызванная цитомегаловирусом  |
| <b>Иммуностимуляторы бактериального происхождения</b>  |     |                       |  |
| Рибосомы 4 наиболее частых патогенов респираторного тракта и протеогликаны мембраны <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | Нет | <b>Рибомунил</b>      | Недостаточность иммунной защиты респираторного тракта, выработки специфических антител класса IgG, IgA, супрессия Т-звена иммунитета, функций фагоцитов                                  |
| Лизат 8 наиболее частых патогенов респираторного тракта  | Нет | Бронхо-мунал          | Недостаточность местной защиты респираторного тракта, специфических антител класса IgG, IgA, супрессия Т-звена, функций фагоцитов, в том числе альвеолярных макрофагов                   |
| Синтетический мурамилдипептид  | Нет | <b>Липопид</b>        | Недостаточность функций макрофагов/фагоцитов, включая поглощение, уничтожение бактерий, выработку ИЛ, вторично активируют основные субпопуляции лимфоцитов, включая естественные киллеры |
| Лиофилизированная смесь 4 видов лактобактерий, 8 наиболее частых бактериальных патогенов полости рта и <i>Candida albicans</i>                                   | Нет | Имудон                | Недостаточность местной защиты полости рта, глотки, трахеи   |
| Лизат 10 наиболее частых патогенов и часть их подтипов (8), поражающих ВДП   | Нет | <b>ИРС19</b>          | Недостаточность местной защиты верхних дыхательных путей (лизоцима, секреторных IgA, функции фагоцитов/нейтрофилов)  |
| <b>Системные ферменты (энзимы)</b>   |     |                       |  |
| 1 таблетка содержит: химотрипсин — 40 мг, трипсин — 40 мг, папаин — 100 мг   | Нет | Вобэ-мугос Е          | Недостаточность противовирусного иммунитета (ЕК, ЦТЛ, МФ), выработки цитокинов, элиминации иммунных комплексов, нарушение микроциркуляции, реологических свойств крови                   |
| 1 таблетка содержит: бромелайн — 90 мг, трипсин — 48 мг, рутозид — 100 мг  | Нет | <b>Флогэнзим</b>      | Выраженные воспалительные реакции, нарушение микроциркуляции, реологических свойств крови  |
| 1 таблетка содержит: бромелайн — 45 мг, папаин — 60 мг, панкреатин — 100 мг, химотрипсин — 1 мг, трипсин — 24 мг, амилаза — 10 мг, липаза — 10 мг, рутин — 50 мг | Нет | <b>Вобэнзим</b>       | Выраженные воспалительные реакции, нарушение микроциркуляции, реологических свойств крови, элиминация иммунных комплексов  |

- **заместительная терапия** и/или **иммунокоррекция** выявленных нарушений под контролем иммунного исследования;
- **детоксикация**;
- **антиоксидантная терапия**;
- **системная энзимотерапия (СЭТ)** по показаниям.

**В ремиссию заболевания, если сохраняются клинические и лабораторные признаки ВИД, показаны:**

- продолжение **иммунокоррекции (программная иммунореабилитация)**;
- **вакциноотерапия** или так называемая бактериальная иммунокоррекция (повторными курсами).

При выявлении **латентной вирусной инфекции** (репликативная фаза), **выраженного дисбиоза** слизистых оболочек с наличием патогенной или чрезмерным содержанием условно-патогенной микрофлоры необходимо проведение соответствующего лечения. Вирусы, вызывающие медленные латентные инфекции и постоянно персистирующие в организме человека, например герпесвирусы, могут в определенной мере уклоняться от иммунного надзора и изменять иммунный ответ. Они имеют значительный набор генов, обеспечивающих продукцию белков супрессоров/модуляторов иммунитета. В частности, ВЭБ вырабатывает белки — аналоги ряда человеческих ИЛ и их рецепторов (ИЛ-10-подобный белок, белок В13 и др.), которые подавляют важнейшие факторы противовирусной защиты: Т-клеточный иммунитет, выработку ряда цитокинов, функцию цитотоксических лимфоцитов и естественных киллеров, а кроме того, **угнетают систему макрофагов. Таким образом, размножение вирусов в организме человека может явиться причиной возникновения перманентного ВИД или усугубления уже имеющегося ВИД. Лечение сопутствующих вирусных инфекций** является ком-

плексным, проводится под лабораторным контролем и включает применение препаратов интерферона-альфа по описанным схемам (**табл. В. 5**), заместительных иммуноотропных препаратов, иммунокорректоров (ИК), АО, при необходимости глюкокортикоидных гормонов, симптоматических средств. В случае выявления активной репликации герпес-вирусной инфекции в лечении используют аномальные нуклеотиды (ацикловир при ВПГ 1, ВПГ 2, валтрекс, фамвир — при выявлении ВЭБ, ВГЧ 6 типа).

Хронические бактериальные и грибковые инфекции также могут повреждать иммунную систему (воздействие токсинов, других иммуносупрессирующих факторов бактерий и грибов, истощение АОС и повреждающее действие свободных форм кислорода, NO и др.). В зависимости от клинической ситуации должна проводиться специфическая терапия этих инфекций.

**Длительность** применения большинства **ИК** определяют индивидуально; она составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. **Препараты с активирующим эффектом, а также антиоксиданты (АО) желателно отменять постепенно.**

### **Детоксикация**

Очень важным звеном подготовки иммунной системы к активным воздействиям является **детоксикация**: энтеросорбция, плазмаферез (ПФ), гемосорбция (ГС), парентеральное введение детоксицирующих и плазмозамещающих растворов (например, 6% или 10% раствора инфукола, который применяется для улучшения микроциркуляции на фоне интоксикации).

Во многих случаях без этого этапа в лечении реакция на иммуномодулирующую терапию может быть неадекватной или даже парадоксальной. Под действием токсинов, микробных супрессивных белков, длительного избыточного воздейст-

вия чужеродных антигенов, суперантигенов, АО, провоспалительных цитокинов и других факторов меняются свойства мембран клеток иммунной и сопряженной с ней систем, блокируются рецепторы мембран. **После длительной активации тех или иных клеток наступает фаза их супрессии или гипореактивности.** Медикаментозные стимулирующие или модулирующие воздействия на таком фоне могут быть малоэффективны или даже вредны.

Таким образом, **детоксикация**, "снятая" с клеточных и внутриклеточных мембран, рецепторов лимфоцитов, фагоцитов и других сопряженных с ними клеток и органов, оксидантный, токсический

и другие перечисленные стрессы ("супрессивный прессинг"), является **необходимым и первым звеном** в проведении иммунотерапии при острых и хронических респираторных заболеваниях. При **острых тяжелых состояниях** это может быть **ГС и/или ПФ с внутривенным введением иммуноглобулинов.** Кроме того, в этих случаях при необходимости проводится экстракорпоральная иммунокоррекция — обработка и инкубация крови, лейкоцитной массы больного иммунокорректорами как более мягкое, малое по дозе, но эффективное воздействие.

**Показания к внутривенному введению иммуноглобулинов при БОД (табл. В. 2):**

**Таблица В.2. Принципы применения препаратов иммуноглобулинов при БОД**

| <b>Препараты иммуноглобулинов</b>     | <b>Активное вещество</b>   | <b>Способ введения, дозы</b>  |
|---------------------------------------|--|---|
| Имуноглобулин человеческий нормальный | Имуноглобулин G из донорской крови   | В/в капельно медленно 25—75 мл (1,25—3,75 г протеина плазмы) ежедневно или через 1—2 сут, на курс от 10 до 15 г и более, при необходимости повторные курсы (50—75% дозы 1-го курса) через 1—3 мес |
| Имуновенин                            | Имуноглобулин G из донорской крови   | Способ, дозы и схемы введения — см. <i>Имуноглобулин человеческий нормальный</i>  |
| Октагам                               | Имуноглобулин G из донорской крови (не менее 95%) со следовыми количествами IgA, IgM   | Способ, дозы и схемы введения — см. <i>Имуноглобулин человеческий нормальный</i>  |
| Биавен В.И.                           | Имуноглобулин G из донорской крови   | Способ, дозы и схемы введения — см. <i>Имуноглобулин человеческий нормальный</i>  |
| Сандоглобулин                         | То же  | Способ, дозы и схемы введения — см. <i>Имуноглобулин человеческий нормальный</i>  |
| Цитотект                              | Специфический анти-ЦМВ иммуноглобулин G из донорской крови. 1 мл раствора содержит 100 мг протеина плазмы человека из которых IgG не менее 95%, антител против антигенов ЦМВ — 50 ME | <b>При обнаружении активной ЦМВ-инфекции</b> — в/в по 2 мл (0,2 г)/кг массы тела каждые 2-е сут. Продолжительность курса лечения зависит от клинической ситуации                                  |
| Пентаглобин                           | В 1 мл протеина плазмы содержится IgG — 38 мг, IgA — 6 мг, IgM — 6мг   | <b>Для лечения тяжелых бактериальных инфекций</b> — в/в со скоростью 0,4 мл/кг/ч по 5 мл/кг в течение 3 сут   |

- острые тяжелые инфекции;
- угроза или развитие инфекционно-септического синдрома;
- наличие тяжелых фоновых заболеваний: декомпенсированного или субкомпенсированного сахарного диабета и его осложнений, сердечной, легочной недостаточности и др.;
- снижение уровня IgG до 1000—900 мг % и ниже при тяжелом или затяжном инфекционном процессе;
- нарушение соотношения основных субклассов IgG;
- нарушение, уменьшение avidности или аффинности IgG;
- отсутствие прироста специфических IgG при "атипичных" пневмониях, вызванных *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и положительной клинической диманики болезни на фоне базовой терапии;
- торпидность инфекционного процесса, затяжное течение, быстрое развитие рецидива несмотря на адекватную базовую терапию.

### Выбор антиоксидантов

В организме человека существует как ОС (преимущественно в фагоцитах, обеспечивает их бактерицидность), так и защитная АОС, которые в норме сбалансированы. При образовании свободных радикалов АО их обезвреживают, предотвращая образование новых радикалов, активных форм кислорода (АФК) и повреждение/гибель клеток (см. фактор риска развития ВИД № 5). Постоянное повышенное образование АФК в условиях воспалительного процесса и интоксикации приводит к истощению АОС и развитию окислительного стресса.

К АО относят биологически активные вещества разной химической природы, которые способны подавлять процессы образования свободных форм кислорода

(радикалов), нейтрализовать образовавшиеся или осуществлять захват радикалов для выведения из организма. Первичные эндогенные АО (ферменты супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др., а также металлов-связывающие белки ферритин, лактоферрин, церулоплазмин и др.) в норме обладают очень мощной антиоксидантной активностью, многократно превышающей потенциал вторичных АО. К вторичным АО относят вещества, которые посредством захвата радикала обеспечивают его выведение из организма: это витамины с антиоксидантной активностью, транспортные белки (альбумин и др.) и низкомолекулярные легко окисляющиеся соединения (мочевая кислота, билирубин и др.).

**Для усиления терапевтического эффекта оптимальной является комбинация разных препаратов, оказывающих антиоксидантное действие (табл. В. 3).**

### Применение тимомиметиков

- При наличии у больного лимфопении, уменьшении числа общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических/супрессоров в сочетании со снижением функции фагоцитов назначают один из ИК: тимоген, тактивин, тимостимулин (табл. В. 4).
- При тех же изменениях в Т-звене иммунитета в сочетании с активацией нейтрофилов, преобладанием свободнорадикальных процессов и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и др.) препаратом выбора является имунофан (табл. В. 4).
- Наличие у больного вирусной и/или грибковой инфекции может свидетельствовать о дисфункции Т-звена иммунитета и необходимости иммунологического обследования и проведения ИК.

## Применение препаратов ИФН

**Система интерферона (ИФН)** включает более 20 разновидностей белков, объединенных в три основных класса —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , а также продуцирующие их клетки. Являясь одним из звеньев неспецифической защиты организма, система ИФН значительно опережает ответ других звеньев иммунной системы. Функции ИФН многообразны, и одной из наиболее важных является противовирусная, которая осуществляется путем стимуляции выработки

антивирусных белков. Это свойство позволило условно выделить ИФН из системы цитокинов в самостоятельную систему противовирусных агентов с выраженным иммунорегуляторным действием. ИФН также участвуют в антимикробной и противоопухолевой защите, обладают антипролиферативными, иммуномодулирующими и радиопротективными свойствами. С учетом эффектов, вызываемых разными классами ИФН, а также продуцирующих их клеток, выделяют

**Таблица В.3. Применение ЛС, обладающих антиоксидантной активностью, при БОД**

| ЛС                                   | Активное вещество                    | Способ введения, дозы   |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| <b>Витамины</b>                      |                                      |   |
| Рутозид (витамин Р)                  | Рутин из группы флавоноидов          | Внутрь, лучше в виде <b>аскорутина</b> по 2—3 табл. 2—3 р/сут после еды 1—2 мес   |
| Пиридоксин (витамин В <sub>6</sub> ) | Пиридоксина гидрохлорид              | <b>При острых состояниях</b> внутрь до 10—20 мг/сут; в/м, в/в, п/к по 2—4 мл 5% р—ра 15—30 сут<br><b>При хронических состояниях</b> лучше в виде поливитаминных препаратов в дозе 4—8 мг/сут от 1 до 3 мес и более  |
| Кислота никотиновая (витамин РР)     | Кислота никотиновая                  | В/в (медленно), в/м, п/к по 1—2 мл (до 10 мл) 10—15 сут<br>Внутрь по 1—2 табл. 3—4 р/сут 1—2 мес  |
| Кальция пантотенат                   | Кальциевая соль пантотеновой кислоты | В/в, п/к, в/м по 0,2—0,4 г 1—2 р/сут 15—30 сут<br>Внутрь по 2—4 табл. 2—3 р/сут 1—3 мес   |
| Витамин Е                            | Альфа-токоферола ацетат              | Внутрь по 100—400 (до 1000) мг/сут (лучше с пищей, содержащей жиры, и пищеварительными ферментами) от 1 до 3 мес и более в зависимости от основного и сопутствующих заболеваний<br>В/м инъекции <b>только по показаниям</b> (больной не может глотать, повторная рвота и др.), так как масляный р—р плохо рассасывается, могут возникнуть инфильтраты, 10—15 инъекций с последующим переходом на прием препарата внутрь |
| Ретинол (витамин А)                  | Ретинола ацетат, ретинола пальмитат  | Внутрь с лечебной целью по 50—200 тыс. МЕ/сут, лучше с пищей, содержащей жиры, и пищеварительными ферментами, с переходом на поддерживающие дозы до 33 тыс. МЕ/сут в течение 1—3 мес.<br>В/м инъекции <b>только по показаниям</b> (больной не может глотать, повторная рвота и др.), так как масляный р—р плохо рассасывается, могут возникнуть инфильтраты   |
| Кислота аскорбиновая (витамин С)     | Кислота аскорбиновая                 | <b>При острых состояниях, тяжелых интоксикациях</b> внутрь, в/м или в/в до 1000—2500 мг/сут, 1—3 нед с переходом на меньшие дозы (300—500 мг) от 1 до 3 мес и более<br><b>При хронических интоксикациях</b> 500—1000 мг/сут 3—8 нед с последующим снижением дозы до 200—300 мг/сут 1—2 мес  |

| ЛС  | Активное вещество  | Способ введения, дозы  |
|---|--|--|
| <b>Микроэлементы, входящие в состав поливитаминных препаратов</b> |  |  |
| Натрия селенат (селен)  | Натрия селенит, селеновые дрожжи                                     | <b>При острых состояниях</b> внутрь 100 мкг/сут<br><b>При хронических состояниях</b> внутрь 50—75 мкг/сут 2—4 нед, затем переходят на поддерживающие дозы 25—50 мкг/сут  |
| Цинка окись (цинк)  | Цинка оксид  | С лечебной целью внутрь 30—50 мг/сут, поддерживающая доза 12—15 мг/сут   |
| Медь  | Меди сульфат   | Лечебная доза внутрь 4—10 мг/сут, поддерживающая — 1 мг/сут  |
| Марганец  | Марганца сульфат   | Лечебная доза внутрь 5—7,5 мг/сут, поддерживающая — 1—2 мг/сут   |
| Железо  | Железа фуморат или сульфат   | Лечебная доза внутрь 18—60 мг/сут, поддерживающая — 6 мг/сут   |
| Молибден  |  | Лечебная доза внутрь 100—150 мкг/сут, поддерживающая — 25—50 мкг/сут   |
| <b>Препараты из разных групп с антиоксидантной активностью</b>    |  |  |
| Оксиметил-этилпиридинасукцинат (мексидол)                         | Относится к классу 3-оксипиринов                                     | В/в или в/м по 50—100 мг (1—2 мл) 1—3 р/сут в зависимости от тяжести состояния. Максимальная суточная доза 800 мг  |
| Кислота тиоктовая (липовая кислота)                               | Кислота тиоктовая  | <b>В острых и тяжелых случаях</b> внутрь или в/в 600—1200 мг/сут, поддерживающая доза 300 мг/сут   |
| Убидекаринон (Убихинон)   | Коэнзим Q 10 — один из митохондриальных ферментов                    | Внутрь по 30—60 мг/сут   |
| <b>Иммунокорректоры с антиоксидантной активностью</b>             |  |  |
| Имунофан  | Синтетический гексапептид  | В/м 1 р/сут по разным схемам:<br>1) ежедневно по 1 мл 0,005 % р-ра 5 сут, затем через день еще 5—10 инъекций;<br>2) только через день 5—15 инъекций;<br>3) <b>при оппортунистических инфекциях</b> через 2 сут на 3-и 10—15 инъекций               |
| Полиоксидоний   | Синтетический сополимер этиленпиперазина и бромида этиленпиперазиния | В/в, в/в капельно, ректально (в свечах) <b>при острых состояниях</b> : 6—12 мг/сут ежедневно 3—5 сут, затем через день еще 5—7 инъекций, <b>при хронических состояниях</b> : по 6—12 мг/сут через день 5 инъекций, затем еще 5—10 инъекций 2 р/нед |
| Галавит   | Производное аминокфталгидрозида                                      | <b>При острых и обострении хронических инфекциях</b> в/м или в/в по 100—200 мг/сут ежедневно 5 сут, затем через день, всего 10—20 инъекций   |
| Глутоксим (цитопротектор)   | Бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль       | В/в, в/м или п/к ежедневно 5—60 мг/сут. Курсовая доза зависит от тяжести заболевания (минимально 5—10 инъекций)  |

ИФН I и II типов. К I типу относят ИФН- $\alpha$  и  $\beta$ , ко второму — ИФН- $\gamma$ . ИФН 1 типа по противовирусному эффекту значительно превышает (примерно в 10 раз) потенциал ИФН II типа. **ИФН 1 типа** являются одним из первых естественных ба-

рьеров на пути инфекции. ИФН 1 типа вызывают экспрессию на мембранах клеток молекул HLA 1 класса, которые необходимы для распознавания клеток-мишеней (инфицированные вирусом, раковые и др.) цитотоксическими лимфоцита-

**Таблица В. 4. Применение ЛС, преимущественно влияющих на Т-звено иммунитета, при БОД**

| Тимомиметики | Активное вещество   | Способ введения, дозы, схемы применения  |
|--------------|---|--|
| Тактивин     | Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота                             | П/к, в/м, интраназально 1—2 мкг/кг (1—2 мл) 1 р/сут по схемам: ежедневно 10 сут или 20—30 инъекций с постепенным урежением введения до 1—2 р/нед, при необходимости — повторные курсы <sup>1</sup>   |
| Тималин      | Так же  | В/м по 5—20 мг/сут, схема применения: <i>см. Тактивин</i>  |
| Тимостимулин | Так же  | В/м 1 мг/кг/сут, схема применения: <i>см. Тактивин</i>   |
| Тимоген      | Синтетический дипептид — глютамилтриптофан                                      | В/м по 100 мкг (1 мл)/сут, схема применения: <i>см. Тактивин</i>   |
| Тимусамин    | Комплекс белков и нуклеопротеидов, выделенных из тимуса крупного рогатого скота | Внутрь за 10—30 мин до еды по 10—20 мг 2—3 р/сут, 10—15 сут (с повторными курсами по результатам иммунограмм)  |
| Имунофан     | Синтетический гексапептид   | П/к, в/м 0,05 мг 1 р/сут по схемам:<br>1) ежедневно — 5 дней, затем через день — еще 5—10 инъекций,<br>2) только через день 5—15 инъекций,<br>3) <b>при оппортунистических инфекциях</b> — через 2 дня на 3—й 10—15 инъекций. По показаниям — повторные курсы лечения <sup>1</sup> |
| Рибоксин     | Инозин<br>Предшественник АТФ, нуклеозид пурина (гипоксантин-рибозид)            | Внутрь по 0,4 г 3—4 р/сут с увеличением дозы до 2,4 г/сут, 3—4 нед, затем — по 0,4 г 2—3 р/сут еще 3—4 нед; в/в по 0,4—1,2 г/сут, 10—15 введений, затем при необходимости продолжают прием ЛС внутрь   |
| Изопринозин  | Инозин/ацетиламидо-бензойная кислота  | Внутрь по 500—1000 мг 3—4 р/сут 1—3 мес  |

<sup>1</sup> **Повторные курсы терапии тимомиметиками** назначают через 1, 3, 6 месяцев по результатам иммунологического обследования, при сохранении или повторном возникновении недостаточности Т-звена иммунитета: нарушении соотношения субпопуляций лимфоцитов и/или уменьшении, изменении их количества, функциональной недостаточности (по результатам реакции бласттрансформации лимфоцитов и по уровню синтеза ИЛ)

ми и для функционирования Т-супрессоров. ИФН- $\alpha$  стимулирует фагоцитоз макрофагов (МФ) и нейтрофилов (НФ), активирует продукцию в них АФК, повышая тем самым цитотоксичность клеток, увеличивает синтез в фагоцитах интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли (ФНО). **Особенностью ИНФ- $\gamma$  (ИНФ II типа)** является широкий спектр его иммунотропного действия, вследствие чего ранее его называли "иммунным" ИНФ. ИФН- $\gamma$  участвует во всех иммунных реакциях МФ и НФ, оказывая на них многостороннее действие и, являясь как бы кофактором фагоцитов. Так, он приводит к резкому повышению аффинитета молекул адгезии (примерно в 200 раз!), усили-

вает миграцию и фагоцитоз МФ, повышая их цитотоксичность за счет стимуляции лизосомальных ферментов и высвобождения АФК и способствуя тем самым гибели бактерий, паразитов, опухолевых клеток. В МФ ИФН- $\gamma$  увеличивает в несколько десятков раз синтез ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, стимулирует выработку индоламиндеоксидазы (фермента, обладающего антипротозойным и антитуморогенным действием), участвует в метаболизме арахидоновой кислоты. В норме наиболее мощным продуцентом ИФН- $\gamma$  являются Т-хелперы 1-го типа, относящиеся к CD4<sup>+</sup>. В них ИФН- $\gamma$  синтезируется примерно в 12 раз больше, чем в CD8<sup>+</sup> (Т-супрессоры/киллеры). Усиление синтеза ИФН- $\gamma$  происхо-

дит с помощью ИЛ-1, который вырабатывается МФ. Но главным цитокином, необходимым для синтеза ИФН, является ИЛ-12, который также вырабатывается МФ. Синтез ИФН- $\gamma$  могут увеличивать и некоторые гормоны тимуса. Сам ИФН- $\gamma$  способствует ускоренному образованию Т-хелперов 1-го типа (лимфоцитарный "сдвиг") и поддерживает продукцию ИФН- $\gamma$  в лимфоцитах и ИЛ-12 в МФ.

В клинической практике апробированы и широко применяются ИНФ I типа, в основном рекомбинантный интерферон альфа. Препараты ИФН- $\gamma$  находятся в настоящее время на стадии клинического изучения.

### Показания к применению интерферонов при БОД (табл. В. 5)

ИФН (чаще всего рекомбинантный интерферон альфа) применяют в следующих случаях:

- при выраженной недостаточности продукции и/или дефекта вырабатываемого эндогенного ИФН- $\alpha$ ; при комбинированном ВИД с супрессией системы ИФН, недостаточностью фагоцитоза, активности естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов;
- при острых состояниях, если есть угроза септических осложнений (ИФН как естественный стимулятор фагоцитарного звена) при смешанной бакте-

**Таблица В.5. Схемы применения интерферонов при БОД**

| Рекомбинантные интерфероны I типа: ИФН $\alpha$ -2a, $\alpha$ -2b, $\beta$ | Активное вещество               | Способ введения, дозы, схемы применения  |
|--|---------------------------------|--|
| Реаферон   | Рекомбинантный ИФН $\alpha$ -2b | <b>При вирусной инфекции дыхательных путей, герпетической инфекции</b> — п/к, в/м по 1—3 млн. МЕ/сут (до 5 млн МЕ/сут) 3—10 сут, затем 2—3 р/нед в течение 2—3 мес и более (в зависимости от клинических проявлений)   |
| Реальдирон   | Рекомбинантный ИФН $\alpha$ -2b | <b>При респираторной вирусной и герпетической инфекции</b> — п/к, в/м по 1—3 млн. МЕ/сут (до 6 млн. МЕ/сут) 3—10 сут, затем 2—3 р/нед в течение 2—3 мес и более (в зависимости от клинических проявлений)  |
| Роферон-А  | Рекомбинантный ИФН $\alpha$ -2a | При респираторной вирусной и герпетической инфекции — п/к, в/м по 1—3 млн. МЕ/сут (до 6 млн. МЕ/сут) 3—10 сут, затем 2—3 р/нед в течение 2—3 мес и более (в зависимости от клинических проявлений)   |
| Интераль   | Рекомбинантный ИФН $\alpha$ -2b | Способы введения, дозы и схемы лечения — см. Реаферон  |
| Интрон А   | Рекомбинантный ИФН $\alpha$ -2b | Способы введения, дозы и схемы лечения — см. Реаферон  |
| Виферон  | Рекомбинантный ИФН $\alpha$ -2b | В зависимости от возраста, веса и др. факторов — ректально по 1 свече (1 или 3 млн. МЕ) 2 р/сут 10 сут, затем 2 р/нед в течение 2—12 мес (длительность терапии зависит от клинических проявлений и тяжести заболевания; ЛС разрешено к применению детям и беременным женщинам) |
| Гриппферон   | Рекомбинантный ИФН $\alpha$ -2b | <b>При респираторной вирусной инфекции</b> — интраназально по 3 капли (10 000 МЕ/мл) в каждый носовой ход каждые 3—4 ч в течение 5—7 сут   |

риально-вирусной природе инфекционно-воспалительного процесса;

- при затянувшихся и хронических воспалительных процессах — при бактериально-вирусной инфекции, обнаружении активной репликации герпетической или другой вирусной инфекции (гепатит В, С и др.);
- при респираторных инфекциях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, такими как *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и др.

### Применение индукторов синтеза ИФН

При сохраненных резервных способностях системы ИФН применение индукторов синтеза ИФН имеет ряд преимуществ перед введением экзогенных ИФН. Индукторы стимулируют выработку собственных ИФН, которые не обладают антигенностью. При этом их синтез находится под контролем интерлейкинов и белков-репрессоров и не достигает уровня, способного оказать повреждающее действие на организм. Стоимость лечения индукторами ИФН существенно ниже, чем лечение экзогенными ИФН. Способностью индуцировать синтез ИФН обладают различные по химической природе вещества,

причем каждый индуктор стимулирует синтез ИФН только в определенной группе клеток, имеющей соответствующие рецепторы. Например, Амиксин вызывает в Т-лимфоцитах без участия вспомогательных клеток, в т.ч. МФ, продукцию ИФН  $\alpha$  и  $\beta$  (циркуляция их в кровотоке достигает 48 ч). Применение индукторов ИФН возможно только короткими курсами по 3—4 нед, т.к. дальнейшая стимуляция продуцирующих его клеток приведет к развитию гипо- и ареактивности системы ИФН.

### Показания к применению индукторов синтеза интерферона при БОД (табл. В. 6)

Индукторы ИФН применяют в следующих случаях:

- при выраженной недостаточности продукции на фоне сохраненной резервной способности системы ИФН к его стимулированной продукции (по данным лабораторных исследований);
- при острых нетяжелых состояниях в случае смешанной бактериально-вирусной природе инфекционно-воспалительного процесса;
- при затянувшихся и хронических воспалительных процессах — при бактериально-вирусной инфекции, обнаружении активной репликации герпетической или другой вирусной инфекции.

**Таблица В. 6. Индукторы синтеза интерферона, применяемые при БОД**

| Индукторы синтеза ИФН | Активное вещество  | Способ введения, дозы, схемы применения   |
|-----------------------|--|---|
| Амиксин               | Синтетический низкомолекулярный препарат класса флуоренов,         | Внутри по 60 или 125 мг (1 табл.) через день, на курс — 6—10 табл.  |
| Циклоферон            | Гетероароматическое соединение, производное карбоксиметил-акридона | В/м, в/в по 125—250 мг 1 р/сут через день — 5 сут, затем еще 5 инъекций с частотой через 2 дня на 3-й; внутри по 0,3—0,6 г 1 р/сут за 30 мин до еды по той же схеме |
| Неовир                | Криданимод   | В/м, в/в по 125—250 мг 1 р/сут через день — 5 сут, затем еще 5—10 инъекций с частотой через 2 дня на 3-й  |
| Ридостин              | Двуспиральная РНК лизата дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i>   | В/м, п/к по 8 мг 1 р/сут через 2—3 сут (на курс 3—4 инъекции)   |

ческой или другой вирусной инфекции в комплексной терапии (гепатит В, С и др.);

- при нетяжелых респираторных инфекциях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, такими как *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и др.;
- при острых вирусных заболеваниях верхних дыхательных путей.

Повторные курсы лечения индукторами синтеза ИФН проводят по показаниям не ранее чем через 2—3 мес после окончания 1-го курса терапии.

### Применение интерлейкинов

Клетки иммунной системы осуществляют все свои функции с помощью цитокинов или интерлейкинов (ИЛ), которые являются медиаторами межклеточных взаимодействий, образно говоря, "языком" клеток организма человека. ИЛ — это секреторные регуляторные белки, которые синтезируются клетками иммунной и сопряженных с ней систем. ИЛ обеспечивают не только взаимодействия иммунокомпетентных клеток, но и их связь с другими системами организма. С помощью системы ИЛ происходит активация определенных популяций клеток иммунной системы, их пролиферация и дифференцировка, выполнение необходимых функций, **осуществляется как "включение", так и "выключение", завершение иммунного ответа на конкретный чужеродный агент.** При дефиците тех или иных ИЛ активированные клетки иммунной системы могут подвергаться апоптозу, т.е. гибели.

**Способность к продукции ИЛ является важной характеристикой функционального состояния клеток иммунной системы.**

В настоящее время как в фундаментальной, так в клинической иммунологии

идет активное изучение свойств и взаимодействий обширной цитокиновой сети организма. Будущие успехи ИТ иммунологии связывают с использованием в лечении ВИД препаратов ИЛ. На сегодняшний день в лечении больных с иммунной дисфункцией используется ограниченное число препаратов — аналогов ИЛ — это беталейкин (ИЛ-1), ронколейкин (ИЛ-2), колониестимулирующие факторы лейкомакс, нейпоген. **ИЛ-1 (1 $\alpha$  и 1 $\beta$ )** относится к провоспалительным ИЛ и вырабатывается в основном фагоцитами (МФ и НФ) при их активации. Основное количество ИЛ-1 $\alpha$  находится в мембране клетки и передает активирующие сигналы от МФ к Т-лимфоцитам и другим клеткам при межклеточном контакте. ИЛ-1 $\beta$  действует как локально, так и системно синергически с ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. ИЛ-1 — основной медиатор запуска воспалительных реакций, иммунного ответа (стимулирует пролиферацию Т-клеток, синтез ими других ИЛ, активирует НФ и другие сопряженные клетки — эпителиальные, фибробласты). Другим ключевым цитокином иммунного ответа является **ИЛ-2**. Он вырабатывается активированными Т-клетками (в основном CD4 $^{+}$ -лимфоцитами). Количество синтезируемого ИЛ-2 определяет величину Т-клеточного иммунного ответа. **ИЛ-2** является фактором роста Т-клеток, главным фактором их пролиферации. Он стимулирует синтез других необходимых ИЛ, активирует естественные киллеры, цитотоксические лимфоциты, В-клетки. Колониестимулирующие факторы (**КСФ**) обладают активирующим действием на дифференцировку костномозговых предшественников лейкоцитов, способствуют их созреванию и миграции.

### Применение интерлейкинов при БОД (табл. В. 7)

Препараты ИЛ используют как при острых, так и при хронических процессах.

Таблица В.7. Применение рекомбинантных интерлейкинов при БОД

| Интерлейкины                             | Активное вещество                          | Способ введения, дозы, схемы применения   |
|--|--|---|
| Ронколейкин                              | Рекомбинантный ИЛ-2                        | <b>При активации иммунитета и угрозе развития или развитии септических осложнений</b> — в/в, п/к по 125—250 тыс МЕ от 2 до 3—5 инъекций через 48 или 72 ч; <b>при септическом состоянии на фоне ВИД</b> по 500 тыс. — 1 млн МЕ через 24—72 ч. <b>При РС</b> — в/в, п/к, местно в тех же дозах. <b>При туберкулезе</b> (инфильтративный, в фазе распада или обсеменения, полихимиорезистентный и/или на фоне тяжелого ВИД) — в/в, п/к по 500 тыс. МЕ 3 инъекции с интервалами в 48 ч, возможны повторные курсы. <b>Местно</b> — введение в плевральную полость, околоносовые пазухи по 250 тыс. — 1 млн. МЕ, 1—5 введений. При необходимости (тяжелый ВИД, лечение хламидийной респираторной инфекции) — удлинение курса лечения до 10—20 введений 2—3 р/нед и повторные курсы терапии через 1—2 мес |
| Беталейкин                               | Рекомбинантный ИЛ-1                        | <b>При тяжелых лейкопениях</b> — п/к, в/в по 15—20 нг/кг ежедневно 5 сут, при необходимости повторный курс через 2 нед. <b>При ВИД (уменьшение продукции ИЛ-1, недостаточность функциональной активности фагоцитов, лимфоцитов, антителообразования)</b> — по 5—8 нг/кг ежедневно 5 сут, при необходимости повторный курс через 2 нед. <b>При хронических инфекциях верхних дыхательных путей (РС, ХР, ХТ)</b> — местно 5 сут   |
| Нейпоген (МНН-Филерастим)                | Рекомбинантный колониестимулирующий фактор | П/к, в/в по 30 или 48 млн. МЕ 1 р/сут, на курс 1—3 инъекции; при необходимости — повторные курсы  |
| Лейкомакс, молграстим (МНН-Молграмостим) | Так же                                     | П/к, в/в по 3, 10 или 20 мкг/кг 1 р/сут, на курс 1—3 инъекции; при необходимости — повторные курсы  |

Терапия экзогенными ИЛ не приводит к супрессии эндогенной их продукции, а оказывает поддерживающее стимулирующее влияние на процессы их синтеза. Наибольший опыт клинического применения накоплен в отношении **ронколейкина (рекомбинантного ИЛ-2)**.

### Показания к применению ронколейкина

#### 1. При острых процессах:

- тяжесть заболевания;
- угроза или наличие септических осложнений;
- отсутствие эффекта от проводимой базовой терапии заболевания;
- гайморит, РС;
- туберкулез;

- "атипичные пневмонии", вызванные *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* выраженная супрессия Т-звена иммунитета (уменьшение числа лимфоцитов и основных их субпопуляций), которая не корригируется соответствующей терапией тимомиметиками и другими ИК;
- тяжелый ВИД, обусловленный сопутствующей патологией, например, декомпенсированным сахарным диабетом и др.

#### 2. При хронических процессах:

- затяжное течение болезни (РС, ХБ, пневмонии, в том числе вызванные *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*;

- атопическая бронхиальная астма в фазе затухающего обострения или ремиссии (с целью активации Т-хелперов 1-го типа и уменьшения выработки ИЛ-4, участвующего в активации синтеза IgE);
- другие клинические маркеры ВИД (смена возбудителя, рефрактерность к антибиотикотерапии и т.д.);
- в комплексной терапии микозов при БОД;
- наличие лабораторных признаков недостаточности ИЛ-2, таких как: лимфопения, уменьшение числа общих Т-лимфоцитов (CD3+, CD5+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических лимфоцитов/ Т-супрессоров (CD8+), лимфоцитов CD25+, т.е. лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к ИЛ-2, лимфоцитов HLA-DR+ (лимфоцитов "поздней" активации, под действием ИЛ-2), снижение содержания ИФН- $\gamma$  и его стимулированной продукции;
- отсутствие клинического эффекта и улучшения лабораторных показателей от применения тимомиметиков.

#### **Показания к применению беталаейкина**

- Токсическая лейкопения (не ниже 3,0  $\times 10,9$ /л).
- Тяжелые ВИД после перенесенных обширных хирургических вмешательств;
- Тяжелые ВИД после перенесенных гнойно-септических процессов.
- Хронический сепсис с явлениями супрессии (гипо- или анергии ряда звеньев иммунной системы).
- Уменьшение или отсутствие продукции ИЛ-1, супрессия функциональной активности фагоцитов, лимфоцитов, антителообразования по данным иммунного обследования.
- Хронические инфекционно-воспалительные торпидные процессы верхних дыхательных путей (местное применение).

#### **Применение иммунокорректоров широкого спектра действия**

Выделение ряда иммунотропных препаратов в отдельную группу иммунокорректоров широкого спектра действия в определенной мере условно, т.к. ИК, даже оказывая влияние на один или несколько рецепторов клеток иммунной системы, вызывают определенный каскад ответных реакций в других иммунокомпетентных клетках. В этом разделе приведены некоторые ИК (деринат, иммунал, гепон, глютаксим), которые одновременно могут влиять на многие клетки-мишени. Деринат, помимо выраженного иммуностимулирующего действия на систему иммунитета (фагоцитоз, Т- и В-звенья иммунитета, цитотоксичность), обладает антиоксидантными, противовоспалительными и высокими регенерационными свойствами. Иммунал (эхинацея) — растительный иммуностимулирующий препарат широкого спектра действия, может стимулировать эндогенную продукцию ИНФ, что, возможно, обуславливает его противовирусную активность; некоторые компоненты препарата (производные цикориеновой кислоты и другие) ингибируют бактериальную гиалуронидазу. Иммунал улучшает обменные процессы в печени, почках и других органах, по-видимому, за счет входящих в состав препарата левулозы, бетаина, инулина. Гепон оказывает выраженное иммуномодулирующее действие на иммунокомпетентные клетки, обеспечивающие противобактериальный, противовирусный и противогрибковый иммунитет. Глутаксим оказывает положительное влияние на систему иммунитета при дисбалансе и нарушении функций субпопуляций лимфоцитов, основных ИЛ, недостаточности фагоцитоза. Кроме того, он является цитопротектором и применяется при интоксикациях различного генеза; также важным его

свойством является восстановление апоптоза трансформированных клеток (например вирусами).

### Показания к применению иммунокорректоров широкого спектра действия при БОД (табл. В. 8)

- Комбинированный вторичный иммунодефицит разной степени тяжести: недостаточность В-звена иммунитета т.е. антителообразования, фагоцитоза, функции Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов и т.п.
- Затянувшееся обострения РС, ХР, ХТ, ХБ (гепон, деринат парентерально и местно, иммунал).
- Стадия затухающего обострения РС, ХР, ХТ, ХБ при наличии ВИД (деринат парентерально и местно, иммунал).
- Пневмония тяжелого течения (глутоксим, гепон).
- Туберкулез — в зависимости от клиники и данных иммунологического обследования (деринат, глутоксим, гепон).
- Смешанные бактериально-вирусные нетяжелые инфекции ВДП (деринат, иммунал).

## Применение стимуляторов фагоцитоза и антителообразования

Систему фагоцитов ранее относили к неспецифическим факторам защиты организма, но данные изучения фагоцитов в последние годы изменили и существенно усложнили взгляд на их место в иммунной защите и на функции системы фагоцитоза в поддержании гомеостаза. **Фагоциты (ФГ)** играют очень важную роль в первой неспецифической линии защиты организма как от всего чужеродного, так и от разрушенного и аномального "своего". Реакция фагоцитов (НФ, МФ) на экзо- и эндогенные раздражения почти мгновенна (исчисляется секундами, десятками секунд). В иммунном ответе у ФГ есть много незаменимых функций: это фагоцитоз бактерий, опсонизированных (связанных с антителами) микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов), их переваривание и разрушение; это представление АГ антигенраспознающим клеткам для развития последующих стадий иммунного ответа (образования специфических антител, антителозависимое уничтожение), выработка и выделение провоспалительных факторов.

**Таблица В. 8. Применение иммунокорректоров широкого спектра действия при БОД**

| Имунокорректоры широкого спектра | Активное вещество  | Способ введения, дозы, схемы применения   |
|----------------------------------|--|---|
| Деринат <sup>1</sup>             | Натриевая соль ДНК из молок осетровых рыб                    | В/м по 30—75 мг через 48—72 ч — 5—15 инъекций; местно 0,25% раствор по 3—4 капли в каждую ноздрю 4 р/сут или обработка слизистых 4—5 р/сут в течение 5—10 сут |
| Имунал                           | Эхинацеи пурпурной травы сок                                 | Внутрь по 20—40 капель (в 1 мл раствора — 0,8 мл сока эхинацеи) 3 р/сут 3—4 нед (до 8 нед), возможны повторные курсы  |
| Гепон                            | Синтетический тетрадекапептид                                | Внутрь 5—10 мг 1 р/сут 1—3 мес; местно 1—2 мг/сут 1—2 нед   |
| Глутоксим (тиопозтин)            | Бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицидинатриевая соль | В/в, в/м, п/к 5—60 мг/сут ежедневно (курсовая доза зависит от тяжести заболевания, но на курс — не менее 10 инъекций)   |

<sup>1</sup> Деринат — как ДНК содержащий препарат надо применять с осторожностью и короткими курсами при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваниях и/или латентной вирусной инфекции, вызванной ДНК-содержащими вирусами (герпес-вирусы и другие), т.к. введение чужеродного ДНК может вызвать обострение вышеперечисленных сопутствующих заболеваний

тельных ИЛ для запуска каскада иммунных реакций и формирования иммунного ответа; это внеклеточное уничтожение с использованием продуктов "кислородного взрыва". ФГ самые подвижные клетки в организме человека. Хемотаксис, адгезия, активация окружающих клеток (эпителиальных, фибробластов) — неотъемлемые свойства ФГ. Они содержат более 50 различных медиаторов и ферментов в цитоплазме, которые выделяют в зависимости от вида стимула. ФГ участвуют в процессах воспаления, репарации, гемопоэза, влияют на многие стадии иммунного ответа, на функционирование эндокринной и нервной систем и т.д. В состоянии покоя фагоциты выделяют иммуносупрессивные белки, важные для завершения иммунного ответа и, возможно, для предотвращения аутоагрессии.

При подробном и углубленном исследовании состояния системы ФГ оказалось, что при ВИД нарушение отдельных или многих функций ФГ встречается достаточно часто и служит причиной неполноценного иммунного ответа и хронизации инфекций.

**Роль антител (АТ) или Ig** в иммунном ответе известна давно. **АТ** защищают слизистые оболочки от вторжения микроорганизмов и чрезмерного развития на них как сапрофитной, так и патогенной флоры. Попавшие в кровь микроорганизмы они связывают (опсонизируют) и тем самым облегчают их распознавание и уничтожение. **АТ** нейтрализуют эндотоксины, сдерживают репликацию латентных вирусов в организме. Специфические антитела класса **IgG** препятствуют размножению инфекционного агента и способствуют его эрадикации, а также формированию специфического иммунитета. Кроме того, при разрушении **АТ** их фрагменты могут оказывать регулируемую роль на иммунную систему. Ig

входят в состав антигенраспознающих рецепторов лимфоцитов (Т- и В-лимфоцитов) и обладают еще рядом функций, важных для иммунной защиты. При ВИД встречаются как количественные, так и качественные нарушения антиглобулообразования, что также способствует развитию хронических инфекционно-воспалительных процессов, в том числе и органов дыхания.

**Показания к применению стимуляторов фагоцитоза и антиглобулообразования при БОД (табл. В. 9).**

**По данным иммунологического обследования:**

- гипореактивность фагоцитов, с недостаточностью бактерицидности и нарушением других функций клеток (синтеза ИЛ, фагоцитоза, переваривания, хемотаксиса);
- недостаточность В-звена иммунитета — продукции антител (иммуноглобулинов класса G) при содержании IgG в сыворотке крови не ниже 1000—900 мг/%;
- лейкопения и нейтропения.

**Клинические формы респираторных заболеваний:**

- затянувшееся обострения РС, ХР, ХТ, ХБ (полиоксидоний, миелопид, гепон, деринат, метилурацил, нуклеинат натрия и др.);
- стадия затухающего обострения РС, ХР, ХТ, ХБ при наличии ВИД (полиоксидоний, деринат, **ликопид**, метилурацил и др.);
- пневмония тяжелого течения (галавит, гепон, полиоксидоний);
- пневмония в стадии затухающего обострения (миелопид, гепон, полиоксидоний, метилурацил, нуклеинат натрия);
- туберкулез — в зависимости от клинических проявлений и данных иммунологического обследования (деринат, глутаксим, гепон);

**Таблица В.9. Применение стимуляторов фагоцитоза и антителообразования при БОД**

| <b>Стимуляторы фагоцитоза и антителообразования</b>  | <b>Активное вещество</b>   | <b>Способ введения, дозы, схемы применения</b>   |
|--|--|--|
| Миелопид   | Экстракт полипептидов из культуры костно-мозговых клеток млекопитающих | В/м по 3—6 мг ежедневно 5 сут или через день 5—10 сут. Возможны повторные курсы через 2—3 мес после первичного лечения   |
| Полиоксидоний <sup>1</sup>   | Синтетический сополимер-этиленпиперазина и бромида-этиленпиперазиния   | <b>При острых состояниях</b> — в/м, в/в капельно по 6 мг — 12 мг/сут 3—5 сут, затем по 6—12 мг через день.<br><b>При хронических инфекциях</b> — в/м по 6 мг через день — 5 инъекций, затем еще 5—10 инъекций 2 р/нед; ректально по 6—12 мг/сут по той же схеме. Повторные курсы через 2 мес по показаниям   |
| <b>Ликопид</b>   | Синтетический мурамилдипептид  | <b>При обострении респираторных инфекций</b> — под язык по 1 мг за 30 мин до еды 1 р/сут 10 сут. <b>При затяжных и часто рецидивирующих инфекциях</b> — по 10 мг 1 р/сут 10 сут  |
| Нуклеинат натрия <sup>1</sup>  | Гидролизат дрожжевой РНК   | Внутрь по 2—3 г/сут 3 нед (до 1 мес)   |
| Метилурацил <sup>1</sup>   | Производное тетрагидропиримидина                                       | Внутрь 1 г 3—4 р/сут, от 3 нед до 8 мес; ректально по 0,5—2 г/сут 2—4 нед  |
| Галавит  | Производное аминофталгидрозида   | <b>При острых и обострении хронических инфекций</b> — в/м по 100—200 мг ежедневно 5 сут, затем через день, всего 10—20 инъекций  |
| <b>ЛС разных групп, обладающие стимулирующим влиянием на фагоцитоз и антителообразование</b> | <b>Активное вещество</b>   | <b>Способ введения, дозы, схемы применения</b>   |
| Деринат  | Натриевая соль ДНК из молок осетровых рыб                              | В/м по 30 — 75 мг через 48—72 ч — 5—15 инъекций; местно 0,25% раствор по 3—4 капли в каждую ноздрю 4 р/сут или обработка слизистых 4—5 р/сут в течение 5—10 сут  |
| Гепон  | Синтетический тетрадекапептид  | Внутрь 5—10 мг 1 р/сут 1—3 мес; местно 1—2 мг/сут 1—2 нед  |
| Нейпоген   | Рекомбинантный колониестимулирующий фактор                             | П/к, в/в по 30 или 48 млн. МЕ 1 р/сут, на курс 1—3 инъекции; при необходимости — повторные курсы   |
| Беталейкин   | Рекомбинантный ИЛ-1  | <b>При тяжелых лейкопениях</b> — п/к, в/в по 15—20 нг/кг ежедневно 5 сут, при необходимости повторный курс через 2 нед. <b>При ВИД (уменьшение продукции ИЛ-1, недостаточность функциональной активности фагоцитов, лимфоцитов, антителообразования)</b> — по 5—8 нг/кг ежедневно 5 сут, при необходимости повторный курс через 2 нед.<br><b>При хронических инфекциях верхних дыхательных путей (РС, ХР, ХТ)</b> — местно 5 сут |

<sup>1</sup> Метилурацил (или нуклеинат натрия) и полиоксидоний при необходимости (нейтропения, выраженная недостаточность фагоцитов и т.п.), можно назначать с другими препаратами этой и других групп иммунокорректоров

- смешанные бактериально-вирусные инфекции ВДП вялотекущего характера (**ликопид**, деринат, полиоксидоний, метилрацил, нуклеинат натрия).

### Применение иммуномодуляторов бактериального происхождения

**Вакцины (бактериальные иммуномодуляторы)** для местного и перорального применения активируют все функции фагоцитов (**НФ, МФ**) и выработку ими факторов неспецифической защиты (лизоцим и др.), провоспалительных интерлейкинов, инициирующих иммунный ответ, усиливают противомикробную защиту, способствуют увеличению продукции иммуноглобулинов. Лечение бактериальными иммунокорректорами

(БИК) вызывают непродолжительный протективный иммунитет, тем самым удлиняя продолжительность ремиссии хронических БОД. Препараты этой группы (преимущественно для системного применения) **вторично активируют другие звенья иммунитета** (повышая число исходно сниженных субпопуляций лимфоцитов, активируя Т-хелперы CD4+, цитотоксические лимфоциты CD8+, естественные киллеры CD16+, продукцию ими цитокинов). Лечение БИК, кроме того, способствует профилактике острых респираторных инфекций.

**Показания к применению БИК при БОД (табл. В. 10)**

**По данным иммунологического обследования:**

**Таблица В. 10. Применение иммунокорректоров бактериального происхождения при БОД<sup>1</sup>**

| ЛС          | Активное вещество  | Способ введения, дозы, схемы применения  |
|-------------|--|--|
| Рибомунил   | Рибосомы 4 наиболее частых патогенов респираторного тракта и протеогликаны мембраны <i>Klebsiella pneumoniae</i>               | Внутрь по 0,75 мг в первые 4 дня каждой нед в течение 3 нед в первый мес лечения, в последующие 5 мес — первые 4 сут каждого мес   |
| Бронхомунал | Лизат 8 наиболее частых патогенов респираторного тракта  | В период обострения инфекции — внутрь натошак утром по 7 мг ежедневно в течение 10—20 (до 30) сут (возможно на фоне антибактериальной терапии). Последующие курсы — первые 10 дней каждого мес   |
| Ликопид     | Синтетический мурамилдипептид  | <b>При обострении респираторных инфекций</b> — под язык по 1 мг за 30 мин до еды 1 р/сут 10 сут. <b>При затяжных и часто рецидивирующих инфекциях</b> — по 10 мг 1 р/сут 10 сут  |
| Имудон      | Лиофилизированная смесь 4 видов лактобактерий, 8 наиболее частых бактериальных патогенов полости рта и <i>Candida albicans</i> | <b>При острых процессах</b> — внутрь (держат во рту до полного рассасывания) по 50 мг каждые 1—2 ч (до 400 мг/сут) в течение 10 сут. <b>При хронических инфекциях</b> — внутрь (держат во рту до полного рассасывания) по 50 мг каждые 2—3 ч (до 300 мг/сут) в течение 20 сут  |
| ИРС19       | Лизат 10 наиболее частых патогенных микроорганизмов и часть их подтипов (8), поражающих верхние дыхательные пути               | <b>С целью лечения</b> — интраназально 2—5 впрыскиваний/сут в каждую ноздрю (в 100 мл суспензии — 43,3 мл лизатов бактерий) до исчезновения симптомов инфекции. Возможно применение на фоне антибактериальной терапии. С профилактической целью — по 2 впрыскивания/сут в каждую ноздрю 7—10 сут; возможны повторные курсы |

<sup>1</sup> БИК для повышения их эффективности терапии можно сочетать с полиоксидонием, метилурацилом, нуклеинатом натрия, миелопидом

- функциональная дисфункция, супрессия фагоцитов (НФ), с недостаточностью бактерицидности и/или нарушением синтеза провоспалительных ИЛ, фагоцитоза, переваривания, хемотаксиса и др.;
- недостаточность В-звена иммунитета — продукции антител (иммуноглобулинов классов А, М и G) при содержании IgG в сыворотке крови не ниже 1000—900 мг/%;
- комбинированный ВИД;
- умеренно выраженные лейкопения и/или нейтропения.

#### **Клинические формы респираторных заболеваний:**

- затянувшееся обострения РС, ХР, ХФ, ХТ, ХБ (ликопид, рибомунил);

▣ *Реф. ст. о препарате Рибомунил см. в гл.: 29. “Бронхиальная астма”, 30. “ХОБЛ”.*

- стадия затухающего обострения РС, ХР, ХТ, ХБ при наличии ВИД (ликопид, рибомунил, бронхо-мунал, ИРС19 в сочетании с полиоксидонием);

▣ *Реф. ст. о препарате ИРС19 см. в гл. 25. “Бронхит”.*

- пневмония в стадии затухающего обострения на фоне ВИД (ликопид);
- туберкулез — в зависимости от клиники и данных иммунологического обследования в стадии затухающего обострения и в стадии ремиссии (ликопид, рибомунил под контролем иммунологического обследования в составе комбинированной ИТ и базовой терапии);
- смешанные бактериально-вирусные инфекции ВДП вялотекущего характера, склонность к частому развитию ОРЗ (ликопид, рибомунил, бронхо-мунал, ИРС19);
- ХФ в сочетании с воспалительными процессами полости рта (имудон).

При наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваниях и/или латентной вирусной инфекции (герпес-вирусы и другие), системные вакцины, в т.ч. для перорального применения, следует назначать с осторожностью под контролем показателей аутоагрессии и показателей реактивации вирусной инфекции (по данным серологических исследований и ДНК-диагностики). Активация и пролиферация Т-хелперов и В-лимфоцитов под действием вакцин может вызвать обострение вышеперечисленных сопутствующих заболеваний. Размножение лимфотропных герпес-вирусов может происходить параллельно с митозом, пролиферацией инфицированных клеток.

#### **Энзимы для перорального применения, оказывающие системное действие (системная энзимотерапия — СЭТ)**

Терапия системными энзимами (СЭ) для перорального применения (вобэнзим, флогэнзим, вобэ-мугос Е) характеризуется меньшим числом побочных реакций, чем энзимы для парентерального введения (трипсин, хемотрипсин и др.), и могут использоваться длительно. СЭ обладают целым набором свойств, позволяющих повысить эффективность терапии хронических воспалительных заболеваний. Они улучшают микроциркуляцию и, таким образом, трофику тканей, способствуют выведению токсинов из организма, обладают собственной фибринолитической активностью, повышают концентрацию антибиотиков в очаге воспаления, влияют на синтез ИЛ (снижая содержание провоспалительных ИЛ), обладают иммунокорригирующими свойствами — стимулируют активность естественных киллеров, цитотоксических лимфоцитов, уменьшают степень аутоагрессии.

## Показания к применению СЭ при БОД (табл. В. 11)

По данным лабораторного обследования:

- недостаточность факторов противовирусной защиты и фагоцитоза;
- гиперкоагуляция;
- нарушение микроциркуляции.

### Клинические формы респираторных заболеваний:

- хронический РС;
- хронический тонзиллит.

## Необоснованность применения ИК

- Назначение высоких доз иммуноактиваторов при острых состояниях, при наличии выраженной интоксикации.
- Использование пероральных иммуностимуляторов (вакцин) бактериального происхождения длительно при наличии хронической герпетической или другой вирусной инфекции (угроза реактивации).
- Назначение индукторов синтеза ИНФ длительно или один за другим курсами, что может привести к подавлению

интерфероногенеза (гипо- и ареактивность системы ИФН).

## Осложнения и побочные эффекты ИК

- Возможно развитие аллергических и псевдоаллергических реакций (чаще на рибоксин, изопреназин, иммунал, витаминные и поливитаминные препараты).
- Облысение (временное), иммунная дисфункция, клинически проявляющаяся фурункулезом и другими гнойничковыми и вирусными поражениями кожи, развитие аутоиммунного тиреоидита (АИТ) встречаются (редко) при длительном применении больших доз интерферона альфа.
- Кроме того, терапия интерфероном альфа и ронколейкином может сопровождаться развитием гриппоподобных симптомов, головной боли, миалгии, артралгии, слабости, головокружения, вегетативных расстройств (изменение АД, ЧСС), реже диспепсических явлений, нейтропении. Степень нейтропении уменьшается или содержание клеток восстанавливается до нормы при

Таблица В. 11. Применение СЭ при БОД<sup>1</sup>

| СЭ для перорального применения | Активное вещество  | Способ введения, дозы, схемы применения  |
|--------------------------------|--|--|
| Вобэ-мугос Е                   | 1 таблетка содержит: химотрипсин — 40 мг, трипсин — 40 мг, папаин — 100 мг   | Внутрь, не раскусывая, за 30 мин. до еды по 3—5 табл. 3 р/сут до исчезновения основных клинических симптомов |
| Флогэнзим                      | 1 таблетка содержит: бромелайн — 90 мг, трипсин — 48 мг, рутозид — 100 мг  | Внутрь, не раскусывая, за 30 мин до еды по 2—4 табл. 3 р/сут в течение 1—6 мес                               |
| Вобэнзим                       | 1 таблетка содержит: бромелайн — 45 мг, папаин — 60 мг, панкреатин — 100 мг, химотрипсин — 1 мг, трипсин — 24 мг, амилаза — 10 мг, липаза — 10 мг, рутин — 50 мг | Внутрь, не раскусывая, за 30 мин до еды по 3—10 табл. 3 р/сут в течение 1—6 мес                              |

<sup>1</sup> СЭТ можно сочетать с ИТ и базовой терапией для повышения их эффективности лечения.

Противопоказано применение СЭТ при эмфиземе легких (в том числе при первичной и буллезной эмфиземе), гемофилии, тромбоцитопенической пурпуре

уменьшении дозы интерферона. Такие более редкие симптомы, как тромбоцитопения, кожные реакции (зуд, сыпь разнообразного характера), обратимы и проходят при отмене интерферона или уменьшении его дозы.

- Препараты с активирующим действием, в том числе и на фагоциты, могут спровоцировать обострение скрытых хронических инфекций. Таким же свойством обладают и системные ферменты или энзимы (СЭ): вобэнзим, флогэнзим, вобэ-мугос Е. Однако следует помнить, что на фоне обострения хронической инфекции, вызванного ИТ, противомикробная и/или противовирусная терапия более эффективна.

## Заключение

Как уже отмечалось, проведение ИТ должно проходить под иммунологическим контролем. Как оценить эффективность ИТ и время перехода на поддерживающее лечение или наблюдение? Необходимо вспомнить, что иммунный ответ имеет 2 основные фазы: 1-я фаза включает активацию и повышение числа и активности клеток, участвующих в противобактериальной или в противовирусной защите (в зависимости от заболевания и вида инфекта) с целью формирования протективного иммунитета и освобождения от инфекта (или подавления его размножения). 2-я фаза завершения иммунного ответа проявляется снижением активности, супрессией ранее активированных клеток. Полученный положительный клинический эффект может по времени не всегда совпадать с улучшением показателей иммунного статуса. Иммунологическое обследование, проведенное сразу после улучшения клинической картины, может отражать супрес-

сивную стадию иммунного ответа, когда уже вне антигенной стимуляции и при активации супрессорных клеток и их противовоспалительных ИЛ ряд показателей иммунитета будет ниже нормального уровня. Восстановление параметров иммунитета (повышение до нормы сниженных и снижение — ранее повышенных) происходит примерно к 3-й неделе после клинического выздоровления. Именно в этот период и оценивается лабораторный результат ИТ.

**Второй важный аспект лечения ВИД** — тактика в случае перманентных его вариантов. Учитывая многофакторность развития ВИД, ни монотерапия иммунотропными средствами, ни короткие курсы комбинированной терапии не могут в этих случаях обеспечить долгосрочный клинический эффект и нормализацию или улучшение показателей иммунной и сопряженных с ней систем. Больные, страдающие респираторными хроническими заболеваниями на фоне ВИД (или в определенной степени в результате наличия ВИД), требуют иммунологического обследования в динамике, ИТ по показаниям и по возможности устранения неблагоприятных факторов, которые могли привести к развитию ВИД.

В заключение можно сказать, что правильно подобранная ИТ значительно урежает число обострений заболевания, улучшает качество жизни больных и в определенной мере может снизить риск развития онкологических и аутоиммунных заболеваний.

## Литература

1. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. *Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей.* С.-Пб: Политехника, 2001.

2. Долгушин И.И., Бухарин О.В. *Нейтрофилы и гомеостаз*. Екатеринбург: УрО РАН, 2001.
3. Козлов В.К., Смирнов М.Н., Егорова В.Н., Лебедев М.Ф. *Коррекция иммунореактивности рекомбинантным интерлейкином-2. Пособие для врачей*. С.-Пб: Изд. СПбГУ, 2001.
4. Лебедев В.В. *Супероксидные основы патогенеза и терапии иммунных расстройств*. В кн.: *Проблемы патогенеза и терапии иммунных расстройств*. Под ред. В.В. Лебедева. М., 2002; 1: 6—35.
5. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. *Принципы иммунокорригирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией*. Рус. мед. журн. 2002; 10 (21): 973—7.
6. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М. и др. *Роль вируса Эпштейна—Барра в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции*. *Int J Immunorehabil* 2000; 2 (1): 102—11.
7. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. *Бактериальные иммуномодуляторы*. Рус. мед. журн. 2001; 9 (16—17): 703—6.
8. *Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы*. М., 2000.
9. Нестерова И.В. *Алгоритмы обследования пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися ведущим синдромом вирусно-бактериальной инфекции*. *Int J Immunorehabil* 2000; 2 (1): 81—6.
10. Ширинский В.С., Старостина Н.М., Сенникова Ю.А., Малышева О.А. *Проблемы диагностики и классификации вторичных иммунодефицитов*. *Аллергология и иммунология*. 2000; 1 (1): 62—70.
11. Ярилин А.А. *Основы иммунологии*. М.: Медицина, 1999.

# Ф

## Фексофенадин (Fexofenadine)

Антигистаминные средства II поколения

### Форма выпуска

Табл., п.о., 30 мг; 120 мг; 180 мг

### Принадлежность к фармакологической подгруппе

H<sub>1</sub>-гистаминоблокатор.

### Механизм действия

Является фармакологически активным метаболитом H<sub>1</sub>-гистаминоблокатора II поколения терфенадина. Селективно блокирует периферические гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы, снижает проницаемость капилляров и экссудацию; стабилизирует мембрану тучных клеток и препятствует высвобождению из них медиаторов аллергии (гистамин, брадикинин, серотонин, ПГ, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др.).

Способен также уменьшать базальную экспрессию молекул адгезии, миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и спонтанное высвобождение интерлейкина-6 из фибробластов.

### Основные эффекты

- Антигистаминный эффект проявляется через 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 6 ч и продолжается в течение 24 ч. Седативными свойствами не обладает, лишен также холиноблокирующей и адреноблокирующей активности.
- После 28 дней приема не наблюдалось привыкания. В интервале доз 10—130 мг отмечается дозозависимый эффект.

### Фармакокинетика

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ, C<sub>max</sub> определяется через 1—3 ч. Среднее значение C<sub>max</sub> после приема 180 мг приблизительно равно 494 нг/мл, а после приема 120 мг — 427 нг/мл. Связывается с белками плазмы на 60—70%. T<sub>1/2</sub> после многократного приема — 11—15 ч. Проникает в грудное молоко. Не проникает через ГЭБ.

Подвергается незначительному (5% дозы) метаболизму (3,5% микрофлорой кишечника, 0,5—1,5% — в печени). Выводится преимущественно (80%) с желчью, 10% — почками в неизменном виде.

### Показания

- Сезонный аллергический ринит.
- Сенная лихорадка.
- Другие показания:
- крапивница (хроническая идиопатическая).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** назначают взрослым и детям старше 12 лет при аллергическом рините и сенной лихорадке по 120 мг/сут однократно; при крапивнице — 180 мг/сут однократно.

Детям 6—11 лет при аллергическом рините и сенной лихорадке — по 30 мг 2 р/сут; детям с дисфункцией почек — 30 мг однократно.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 6 лет).

### Предостережения, контроль терапии

- Возможно выполнение работ, требующих высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (за исключением больных нестандартной реакцией).
- Эффективность и безопасность применения у детей младше 6 лет не изучались.

### С осторожностью назначать:

- при хронической почечной и/или печеночной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- диспепсия;
- запор.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- сонливость;
- нарушения сна;
- вялость;
- головокружение;
- повышенная утомляемость.

#### Другие эффекты:

- боль в спине;
- миалгия;
- дисменорея;
- только у детей — кашель, лихорадка, средний отит;
- редко — кожная сыпь;
- вирусные инфекции верхних дыхательных путей;
- лейкопения.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС                             | Результат  |
|---|--|
| Алюминий- или магнийсодержащие антациды | Снижение биодоступности при приеме алюминий- или магнийсодержащих антацидов за 15 мин до приема фексофенадина (интервал между их приемом должен быть не менее 2 ч) |
| Кетоконазол, эритромицин, азитромицин   | Увеличение концентрации фексофенадина в плазме крови   |

### Синонимы

Телфаст (Германия), Телфаст (США), Фексадин (Индия)

## Феноксиметилпенициллин (Phenoxymethylpenicillin)

Пенициллины (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Табл. 0,1 г; 0,25 г; 0,5 г; 1 г; 0,5 и 1 млн ЕД  
Пор. для сусп./орал. 300 000 ЕД/мл

### Фармакокинетика

Стабилен в кислой среде желудка, поэтому принимается внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 35%, всасывается более быстро и полно при приеме ЛС натощак. После приема внутрь 500 мг феноксиметилпенициллина максимальные концентрации в крови достигаются через 1 ч и составляют 3—3,6 мг/л, после приема в дозе 2 г — 18,6 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови — 0,7 ч. Феноксиметилпенициллин на 80—90% связывается с белками плазмы. Около 40% ЛС выводится с мочой, причем около 20% в неизменном виде, остальная часть метаболизирует в печени и кишечнике и выводится с мочой и фекалиями.

### Показания

- Стрептококковый тонзиллит (ангина) у детей.
- Профилактика эндокардита при стоматологических процедурах.

### Способ применения и дозы

Дети менее 1 года — 62,5 мг 3 р/сут.  
Дети 1—5 лет — 125 мг 3 р/сут.  
Дети 6—12 лет — 250 мг 3 р/сут.  
Длительность лечения — 10 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать:

- при беременности;
- при кормлении грудью.

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

#### Со стороны ЦНС:

- судороги;
- психические расстройства;
- головная боль;
- головокружение.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея.

#### Со стороны системы кроветворения:

- редко — тромбоцитопения.

### Передозировка

**Симптомы:** судороги, нарушение сознания.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС             | Результат  |
|-------------------------|--|
| Антациды                | Замедление и уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина   |
| Аминогликозиды          | Замедление и уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина   |
| Диуретики               | Повышение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)                                      |
| Непрямые антикоагулянты | Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс) |

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| НПВС   | Повышение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)  |
| Слабительные средства                              | Замедление и уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина   |
| Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы       | Уменьшение их эффективности <sup>1</sup>   |
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию               | Увеличение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)   |
| ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК | Уменьшение их эффективности  |
| Аллопуринол  | Повышение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)<br>Увеличение риска развития кожной сыпи |
| Аскорбиновая кислота                               | Повышение всасывания феноксиметилпенициллина   |
| Глюкозамин   | Замедление и уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина   |
| Фенилбутазон                                       | Увеличение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)   |
| Этинилэстрадиол                                    | Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")  |

<sup>1</sup> Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

**Синонимы**

Оспен (Австрия, Словения), Оспен-750 (Словения), Пенициллин Фау (Австрия), Пенициллин Фау калиевая соль (Австрия), Феноксиметилпенициллин бензатин Ватхэм (Россия)

## Фенотерол (Fenoterol)

Адреномиметики-бронхоспазмолитики

**Форма выпуска**

Аэроз. инг. доз. 0,1 мг/доза; 0,2 мг/доза

Р-р д/инг. 0,1%; 1,25 мг

Р-р д/ин. 0,5 мг/10 мл

Табл. 5 мг

**Механизм действия**

Преимущественно стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов. Активирует мембранную аденилатциклазу с последующим увеличением образования в гладкомышечной клетке цАМФ, стимулирующего работу кальциевых насосов, откачивающих  $Ca^{2+}$  из саркоплазмы в полость саркоплазматического ретикулума, в результате чего снижается концентрация последнего в саркоплазме с последующим расслаблением миоцита. Стабилизирует мембрану тучных клеток, базофилов и сенсibilизированных клеток бронхоальвеолярного дерева, угнетая высвобождение из них спазмогенных веществ и др.

**Основные эффекты**

- Оказывает мощное, быстро наступающее бронхолитическое действие. Предупреждает и быстро устраняет бронхоспазм различного генеза. Повышает активность мерцательного эпителия бронхов. Увеличивает частоту и объем дыхания.
- Начало действия после ингаляций через 5 мин, максимум — 30—90 мин, продолжительность — 3—6 ч.
- При системном введении оказывает токолитическое действие — вызывает расслабление миометрия за счет стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов. Снижая тонус матки и препятствуя ее сокращениям, улучшает маточно-плацентарный кровоток, увеличивает  $pO_2$  в крови плода. Токолитический эффект развивается через 4 мин после в/в введения и продолжается 11 мин.

**Фармакокинетика**

При ингаляционном применении быстро абсорбируется. Интенсивно метаболизируется при первом прохождении через печень. Метаболизируется в печени и не разрушается КОМТ. Выводится почками и с желчью в виде неактивных сульфатных конъюгатов. Не кумулирует, не проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком.

При парентеральном введении интенсивно метаболизируется при первом прохождении через печень. Биодоступность — 60%.  $C_{max}$  достигается через 2 ч. Связь с белками плазмы на 40—55%. Выводится почками и с желчью в виде неактивных сульфатных конъюгатов. Через 24 ч 60% от в/в введенной дозы и 35% пероральной экскретируются с мочой. Не кумулирует, не проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком.

**Показания**

- Бронхообструктивный синдром: бронхоспазм при физической нагрузке, круп, ХОБЛ, БА. Силикоз, бронхоэктатическая болезнь.
- В качестве бронхорасширяющего средства перед ингаляцией других ЛС (антибиотиков, муколитических средств, ГКС).

- Проведение бронходилатационных тестов при исследовании функции внешнего дыхания.

#### Другие показания:

- угроза преждевременных родов, самопроизвольный выкидыш (начиная с 16 нед беременности, после операций наложения кисетного шва при недостаточности шейки матки), осложненные роды в период открытия шейки матки и изгнания плода, при связанном с родовой деятельностью снижении ЧСС (в т.ч. при обвитии пуповиной);
- внутриутробная гипоксия плода, неотложные акушерские состояния (выпадение пуповины, угрожающий разрыв матки);
- кесарево сечение (необходимость расслабления матки).

#### Способ применения и дозы

**Ингаляционно** для купирования острого приступа удушья взрослым и детям старше 6 лет назначают по 0,2 мг; для профилактики приступов удушья — 0,2 мг, взрослым 3 р/сут, детям школьного возраста — 2 р/сут, детям 4—6 лет — 0,1 мг 4 р/сут.

Если одна ингаляция не снимает приступа удушья, через 5 мин ее можно повторить. Следующее назначение возможно не ранее чем через 3 ч.

**Раствор для в/в введения** (капельно) применяют в акушерстве и гинекологии. Раствор готовят *ex tempore*, разводя в 5% растворе декстрозы, ксилита, 0,9% растворе натрия хлорида или растворе Рингера. Вводят медленно 0,5—3 мкг/мин в течение 2—3 мин (со скоростью 10 мкг/мин) до угнетения сократительной деятельности матки; за 15—30 мин перед окончанием в/в вливания назначают внутрь по 5 мг каждые 3—6 ч; максимальная суточная доза — 40 мг.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность, кормление грудью, неконтролируемая АГ, митральный порок (недостаточность и/или стеноз), миокардит, тахикардия, мерцание желудочков, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного тракта левого желудочка, инфаркт миокарда (острая стадия), синдром ВПУ, глаукома.
- Для применения в акушерстве: многоплодная беременность, пре- и эклампсия, заболевания сердца, внутриутробная гибель плода, внутриутробные инфекции.

#### Предостережения, контроль терапии

- Увеличение суточной дозы препарата больше 12 вдохов аэрозоля не вызывает дополнительного терапевтического эффекта.
- При в/в введении роженицам необходим контроль за ЭКГ, пульсом и АД матери (до, во время и после введения препарата), за ЧСС плода.
- У больных сахарным диабетом во время лечения необходимо проводить регулярный контроль содержания глюкозы в плазме.

#### С осторожностью назначать:

- при ИБС (в т.ч. недавно перенесенный инфаркт миокарда), артериальной гипо- или гипертензии, атонии кишечника;
- при гипокалиемии;
- при тиреотоксикозе;
- раствор для в/в введения — при кровянистых выделениях при предлежании плаценты, преждевременной отслойки нормально или низко расположенной плаценты, аритмии плода, аномалии развития плода, декомпенсированном сахарном диабете, феохромоцитоме.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- сердцебиение;
- редко — падение диастолического АД, повышение систолического АД, аритмии.

##### Со стороны органов пищеварения:

- тошнота;
- рвота;
- сухость или раздражение слизистой оболочки полости рта (≈19%) либо горла;
- ослабление перистальтики кишечника.

##### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- тремор (≈13%);
- редко — спазмы или подергивания мышц, миалгия.

##### Аллергические реакции:

- крапивница;
- ангионевротический отек;
- зуд.

##### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- нервозность;
- чувство тревоги;
- возбуждение;
- бессонница.

##### Другие эффекты:

- потливость;
- искажение вкусовых ощущений;
- гипокалиемия;
- периферические отеки;
- парадоксальный бронхоспазм;
- кашель, вызванный раздражением бронхов;
- затруднение мочеиспускания;
- при системном введении — тремор, головная боль, нервозность, тревога, изменение АД, тахикардия, сердцебиение, ангинозная боль, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений, двигательное беспокойство, нарушения сна, слабость, спазмы или подергивание мышц, гипокалиемия, гипергликемия, редко — аллергические реакции.

#### Передозировка

**Симптомы:** тахикардия, сердцебиение, снижение или повышение АД, увеличение пульсового давления, ангинальная боль, аритмии, приливы крови к лицу, тремор, гипокалиемия, судороги.


**Лечение:** назначение седативных и анксиолитических средств (транквилизаторов), в тяжелых случаях — интенсивная терапия. В качестве антидотов рекомендуют кардиоселективные β-адреноблокаторы (атенолол и др.).

### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| β-адреноблокаторы  | Антагонизм (частичный или полный)  |
| Бронхолитики со сходным механизмом действия  | Аддитивный эффект и повышение риска передозировки  |
| Галотан, энфлуран  | Усиление влияния на ССС, в т.ч. сенсibiliзируют миокард к катехоламинам и фенотолу и способствуют развитию аритмии |
| ГКС, теофиллин, β-адреномиметики, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, холиноблокаторы, диуретики, хромоглициевая кислота | Усиление эффектов, в т.ч. побочных (особенно при гипокалиемии)   |

### Синонимы

Беротек (Великобритания), Беротек (Германия), Беротек (Италия), Беротек Н Германия), Партусистен (Германия), Фенотерол (Польша)

 **Флемоксин Солутаб®**  
(Flemoxin Solutab®)  
Yamanouchi Europe B.V. (Нидерланды)

Амоксициллин (Amoxicillin)  
Пенициллины

### Форма выпуска

Растворимые таблетки 125 мг; 250 мг; 500 мг

### Основные эффекты

Обладает широким спектром бактерицидного действия: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium welchii*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, *Vibrio cholerae*, *H. pylori*.

Лекарственная форма Солутаб обеспечивает препарату очень высокую биодоступность (93%),

что повышает эффективность и в значительной степени снижает риск возникновения побочных эффектов.

### Показания

- Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов.
- Инфекции органов мочеполовой системы.
- Инфекции органов ЖКТ.
- Инфекции кожи и мягких тканей.


### Способ применения и дозы

Препарат назначают независимо от приема пищи. Таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды, а также развести в воде с образованием сиропа-суспензии с приятным вкусом. Разнообразие форм приема значительно улучшает compliance.

При инфекциях легкой и средней тяжести течения препарат обычно принимают в течение 5—7 дней. При лечении хронических заболеваний, инфекций тяжелого течения дозы препарата должны определяться клинической картиной заболевания.

### Регистрационное удостоверение:

П № 013650/01-2002

 **Флогэнзим®**  
(Phlogenzym®)  
Mucos Pharma (Германия)

Препараты системной энзимотерапии

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о., кишечнораствор.

1 таблетка содержит 138 мг протеолитических энзимов растительного и животного происхождения (бромелаин 90 мг, трипсин 48 мг, рутозид 100 мг).

### Основные эффекты

Улучшает микроциркуляцию, ослабляет выраженность отечного и болевого синдромов. Снижает вязкость крови, предотвращает образование и способствует рассасыванию уже образовавшихся тромбов. Повышает эффективность антибиотиков и снижает побочные эффекты антибиотикотерапии.

### Показания

В комплексной терапии следующих заболеваний:

- **хирургия:** послеоперационные состояния (воспаление, тромбозы и отеки), профилактика спаечной болезни, профилактика и лечение послеоперационных лимфатических отеков;
- **травматология:** переломы, вывихи, ушибы, разрывы и растяжение связок, ожоги;

- **ангиология:** острые тромбозы и тромбозы поверхностных вен, посттромбофлебитическая болезнь, эндартериит и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, рецидивирующие флебиты;
- **урология:** острые и обострения хронических воспалений мочеполового тракта: цистит, уретрит, цистопиелит, простатит;
- **гинекология:** острые и обострения хронических воспалительных заболеваний (аднексит, сальпингофорит), мастопатий, осложнений климактерического периода. Снижение частоты и выработности осложнений заместительной гормональной терапии;
- **кардиология:** состояние после инфаркта миокарда (для улучшения реологических свойств крови), ишемическая болезнь сердца;
- **гастроэнтерология:** острый гепатит, обострение хронического гепатита;
- **ревматология:** обострение ревматоидного артрита, болезни Бехтерева. Реактивные артриты, остеоартроз в стадии обострения;
- **неврология:** рассеянный склероз.

#### Способ применения и дозы

В зависимости от активности и тяжести заболевания: от 2 до 4 табл. 3 р/сут.

- При высокой активности заболевания: 3—4 табл. 3 р/сут 2—3 нед.
- При средней активности заболевания: 3 табл. 3 р/сут 2—3 нед.
- При низкой активности заболевания и хронических длительно текущих заболеваниях: 2 табл. 3 р/сут продолжительными курсами от 3 до 6 месяцев и более.
- С целью повышения эффективности антибиотиков следует применять на протяжении всего курса антибиотикотерапии по 3 табл. 3 р/сут.

#### Предостережения, контроль терапии

Беременность и лактация не являются противопоказанием для применения препарата (принимать под контролем врача).

#### Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость.
- Тяжелые врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови (например, при гемофилии).
- При гемодиализе перед приемом препарата следует консультироваться с врачом.
- Применять с осторожностью в период беременности.

#### Побочные эффекты

Хорошо переносится пациентами. В большинстве случаев побочных эффектов не наблюдалось даже при длительном лечении высокими дозами. В отдельных случаях — незначительные изменения консистенции и запаха кала, кожные вы-

сыпания в виде крапивницы (проходят при снижении дозы препарата).

#### Передозировка

- Случаев передозировки препарата не известно.

#### Взаимодействие

Случаи несовместимости с другими препаратами не известны. Совместный прием с антикоагулянтами проводить под наблюдением врача и анализов крови.

#### Регистрационное удостоверение:

П № 012753/01-2001 06.03.2001



### Флуимуцил®-антибиотик ИТ (Fluimucil®-antibiotic IT)

Замбон Груп С.п.А. (Италия)

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат  
Антибиотики/муколитики

#### Форма выпуска и состав

Белый лиофилизированный порошок для инъекций 500 мг во флаконе № 3 в комплекте с растворителем — водой для инъекций 4 мл в ампуле № 3.

1 флакон содержит: тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат 810 мг (эквивалент 500 мг тиамфеникола) и динатрия эдетат 2,50 мг.  
1 ампула растворителя содержит: вода для инъекций 4 мл.

#### Особенность химической структуры

2,2-дихлоро-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-1-аминоацетил оксиметил-2-(4-метилсульфонилфенил)этил]ацетамид-ацетилцистеинат.

#### Основные эффекты

Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат — это комплексное соединение, объединяющее в своем составе антибиотик тиамфеникол и муколитик ацетилцистеин. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия, эффективен *in vitro* в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheria*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Str. faecalis*, *Listeria* spp., *Clostridium* spp.) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Bordetella pert.*, *Yersinia pestis*, *Brucella* spp., *Bacteroides* spp.).

#### Механизм действия

Тиамфеникол подавляет синтез пептогликанов клеточной стенки.

Ацетилцистеин, разрывая дисульфидные связи мукопротеидов, быстро и эффективно разжижает мокроту, гной, снижает их вязкость и способствует отхождению. Ацетилцистеин облегчает проникновение антибиотика тиамфеникола в ткани легких, угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей.

### Фармакокинетика

Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат быстро распределяется в организме, накапливается в тканях дыхательных путей в высоких терапевтических концентрациях. Максимальная концентрация в плазме достигается через 15 мин после в/м введения, период полувыведения из плазмы равен 1 ч при в/в введении тиамфеникола глицината ацетилцистеината.

Связывание с белками плазмы составляет 50—60%. Препарат **метаболизируется** в печени, **выводится** с мочой, небольшие количества с желчью и калом.

### Показания

Флуимуцил-антибиотик ИТ применяют для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами и сопровождающихся мукостазом.

#### Местное применение:

- **отоларингология:** катаральный отит, синусит, ларинготрахеит, профилактика и лечение obstructивных и инфекционных осложнений трахеостомии, подготовка к бронхоскопии, бронхоаспирации;
- **терапия:** острый и хронический бронхит, длительно текущая пневмония, абсцесс легких, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз;
- **хирургия:** профилактика и лечение бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз);
- **фтизиатрия:** неспецифические формы бронхиальных катаров, связанные с туберкулезом легких, задержка выделений из-за недостаточного дренирования кавернозных очагов;
- **педиатрия:** бронхиты и пневмонии, особенно не поддающиеся лечению другими антибиотиками, бронхолиты, коклюш, муковисцидоз.

#### Системное применение:

- во всех перечисленных выше случаях местного применения препарата.

Применение Флуимуцила-антибиотика ИТ в период беременности и лактации возможно только в случае крайней необходимости и под контролем врача.

### Способ применения и дозы

#### Местное применение.

Ингаляции: по 500 мг 1 раз в день.

Эндоbronхиальное введение: по 500 мг в 1—2 мл воды 1 раз в день.

Промывание полостей: от 250 мг до 500 мг на 1 процедуру.

#### Системное применение.

Флуимуцил-антибиотик ИТ вводят в/м взрослым по 500 мг 2—3 раза в день; детям: до 2 лет — по 125 мг 2 раза в день, 3—6 лет — по 250 мг 2 раза в день, 7—12 лет — по 250 мг 3 раза в день.

### Противопоказания

Флуимуцил-антибиотик ИТ противопоказан при повышенной чувствительности к одному из компонентов препарата, угнетении кроветворения.

### Предостережения, контроль терапии

Курс лечения составляет 7—10 дней. При необходимости продлить лечение. Рекомендуется периодически контролировать состав крови, прерывать лечение при снижении числа лейкоцитов (менее 4000 на см<sup>3</sup>) и снижении числа гранулоцитов более чем на 40%.

Тиамфеникол может вызвать транзиторные гематологические изменения (замедление эритропоэза с ретикулопенией и анемией, редко лейкопения и тромбоцитопения). Эти изменения обратимы и зависят от дозы и продолжительности лечения.

#### Применять с осторожностью:

- для лечения недоношенных детей и детей первых двух лет жизни (средняя доза 25 мг/кг) в связи с недоразвитостью почечной функции.

### Побочные эффекты

При в/м введении возможно легкое жжение на месте введения, при ингаляционном введении — рефлекторный кашель, местное раздражение дыхательных путей, стоматит, ринит. У больных бронхиальной астмой возможен бронхоспазм — в этом случае назначают бронходилататоры.

### Передозировка

**Симптомы:** симптомы передозировки похожи на передозировку других антибиотиков — изменение бактериальной флоры, суперинфекции.

**Лечение:** рекомендуется поддерживающая терапия.

### Взаимодействие

Одновременное назначение противокашлевых средств может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса.

### Регистрационное удостоверение:

П № 012977/01-2001



## Флуимуцил гранулы (Fluimucil)

Замбон Групп, Инфарцам С.А.  
(Швейцария)

Ацетилцистеин (Acetylcysteine)  
Муколитики

### Форма выпуска и состав

Упаковка содержит 30 пакетиков с гранулами по 100 мг.

Упаковка содержит 20 или 30, или 60 пакетиков с гранулами по 200 мг.

Гранулы 100 мг и 200 мг для приготовления раствора для внутреннего применения.

Один пакет содержит: ацетилцистеин — 100 мг или 200 мг; вспомогательные вещества: аспартам, β-каротин, апельсиновый аромат, сорбитол.

### Механизм действия и основные эффекты

Ацетилцистеин, разрывая дисульфидные связи мукопротеидов, быстро и эффективно разжижает мокроту, снижает вязкость мокроты и способствует ее отхождению. Ацетилцистеин угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей. Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты.

Ацетилцистеин оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием нуклеофильной тиоловой SH-группы, обусловленное наличием SH-группы, способной нейтрализовать окислительные радикалы.

При профилактическом применении ацетилцистеина отмечается уменьшение частоты и тяжести обострений у пациентов с хроническим бронхитом и муковисцидозом.

Ацетилцистеин легко проникает внутрь клетки, деацетилируется до L-цистеина, из которого синтезируется внутриклеточный глутатион.

Глутатион — высокореактивный трипептид, мощный антиоксидант. Ацетилцистеин предупреждает истощение и способствует повышению синтеза внутриклеточного глутатиона, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток.

### Фармакокинетика

После перорального приема 600 мг ацетилцистеина здоровыми добровольцами максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1 ч и составляет 15 ммоль/л. Период полувыведения из плазмы равен 2 ч. Ацетилцистеин и его метаболиты выводятся в основном почками.

### Показания

Флуимуцил применяют при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся образованием мокроты повышенной вязкости: острый и хронический бронхит, пневмония, бронхоэктазия, муковисцидоз, бронхиальная астма.

### Способ применения и дозы

У новорожденных применяют только по жизненным показаниям в дозе 10 мг/кг массы тела под строгим контролем врача.

Детям от 1 года до 2 лет — по 100 мг 2 раза в день.

Детям с 2 до 6 лет — по 200 мг 2 раза в день или по 100 мг 3 раза в день.

Детям старше 6 лет и взрослым — по 200 мг 2—3 раза в день.

Продолжительность курса лечения при острых составляет от 5 до 10 дней и до нескольких месяцев при лечении хронических заболеваний (по рекомендации врача).

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ацетилцистеину.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

### Предостережения, контроль терапии

- Флуимуцил следует применять с осторожностью у больных, склонных к легочным кровотечениям, кровохарканью, а также у лиц с заболеваниями печени, почек, нарушении функции надпочечников.
- Больным с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом Флуимуцил следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.
- Препарат содержит аспартам, поэтому не рекомендуется его применение у больных фенилкетонурией.

#### Беременность и лактация:

- при беременности и лактации применение ацетилцистеина возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца.

### Побочные эффекты

- В редких случаях возможны тошнота, изжога, рвота, диарея, кожная сыпь, крапивница, носовые кровотечения, шум в ушах.
- При приеме ацетилцистеина описаны случаи развития бронхоспазма, коллапса, стоматита, снижения агрегации тромбоцитов.

### Передозировка

Ацетилцистеин при приеме в дозах 500 мг/кг/день не вызывает признаков и симптомов передозировки.

### Взаимодействие

Сочетанное применение ацетилцистеина с противокашлевыми средствами может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса.

При одновременном применении с такими антибиотиками, как тетрациклины (исключая доксициклин), ампициллин, амфотерицин В, возможно их взаимодействие с тиоловой группой ацетилци-

стеина, что ведет к снижению активности обоих препаратов. Поэтому интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 ч.

Одновременный прием ацетилцистеина и нитроглицерина может привести к усилению сосудорасширяющего и дезагрегантного действия последнего.

Ацетилцистеин устраняет токсические эффекты Парацетамола.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П № 012975/02-2001**

## **Флуимуцил раствор (Fluimucil)**

**Замбон Груп С.п.А. (Италия)**

Ацетилцистеин (Acetylcysteine)  
Муколитики

### **Форма выпуска и состав**

*10% раствор для инъекций 3 мл.*

*Одна ампула содержит: ацетилцистеин 300 мг; вспомогательные вещества: динатрия эдетат 3 мг, натрия гидроокись 74 мг, вода для инъекций до 3 мл.*

### **Механизм действия и основные эффекты**

Ацетилцистеин, разрывая дисульфидные связи мукопротеидов, быстро и эффективно разжижает мокроту, снижает вязкость мокроты и способствует ее отхождению. Ацетилцистеин угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей. Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты.

Ацетилцистеин оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы.

Ацетилцистеин легко проникает внутрь клетки, деацетируется до L-цистеина, из которого синтезируется внутриклеточный глутатион.

Глутатион — высокореактивный трипептид, мощный антиоксидант. Этим объясняется действие ацетилцистеина в качестве антидота при отравлении Парацетамолом.

### **Фармакокинетика**

При в/в введении 600 мг ацетилцистеина максимальная концентрация в плазме составляет 300 ммоль/л, период полувыведения из плазмы — 2 ч. Общий клиренс равен 0,21 л/ч/кг, а объем распределения при плато равен 0,34 л/кг.

Ацетилцистеин проникает в межклеточное пространство, преимущественно распределяется в печени, почках, легких, бронхиальном секрете.

Ацетилцистеин и его метаболиты выводятся в основном почками.

### **Показания**

Флуимуцил применяют при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся образованием мокроты повышенной вязкости: острый и хронический бронхит, пневмония, бронхоэктазия, муковисцидоз, бронхиальная астма.

### **Способ применения и дозы**

#### **Парентеральное введение.**

Взрослым вводят 1 ампулу (300 мг/3 мл) глубоко в/м/ или в/в/ 1—2 раза в день, если врачом не предписано иначе.

Детям 6—14 лет вводят 1/2 дозы взрослых. Суточная доза для детей младше 6 лет — 10 мг/кг веса. Продолжительность лечения должна устанавливаться по результатам изменения состояния больного.

Высокая местная и общая толерантность к препарату позволяет проводить продолжительные курсы лечения.

**Ингаляции.** По 1 ампуле 1—2 раза в день, если врачом не предписано иначе, в течение 5—10 дней или более длительными курсами.

Вследствие высокой безопасности препарата частота принятия и относительная величина дозы могут быть изменены врачом в допустимых пределах, в зависимости от состояния больного и терапевтического воздействия. Нет необходимости изменения взрослой дозы в случае применения препарата для лечения детей.

**Эндобронхиальное введение.** Вводить соответствующим образом (постоянные трубки, бронхоскоп и т.п.) по 1—2 ампулы или более в день в зависимости от клинических показаний.

Ампулу Флуимуцила вскрывают перед употреблением. Вскрытая ампула может храниться в холодильнике в течение 24 ч. Использование препарата из ранее открытой ампулы для инъекций запрещается.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ацетилцистеину.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

### **Предостережения, контроль терапии**

- Флуимуцил следует применять с осторожностью у больных, склонных к легочным кровотечениям, кровохарканью, а также у лиц с заболеваниями печени, почек, нарушении функции надпочечников.
- Больным с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом Флуимуцил следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.
- Препарат содержит аспартам, поэтому не рекомендуется его применение у больных фенилкетонурией.

**Беременность и лактация:**

- при беременности и лактации применение ацетилцистеина возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца.

**Побочные эффекты**

- При парентеральном введении Флуимуцила возможно легкое жжение в месте введения, кожная сыпь, крапивница.
- При ингаляционном введении — рефлекторный кашель, местное раздражение дыхательных путей, стоматит, ринит, редко — бронхоспазм (в этом случае назначают бронходилататоры).

**Передозировка**

Ацетилцистеин при приеме в дозах 500 мг/кг/день не вызывает признаков и симптомов передозировки.

**Взаимодействие**


Сочетанное применение ацетилцистеина с противокашлевыми средствами может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса.

При одновременном применении с такими антибиотиками, как тетрациклины (исключая доксициклин), ампициллин, амфотерицин В, возможно их взаимодействие с тиоловой группой ацетилцистеина, что ведет к снижению активности обоих препаратов. Поэтому интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 ч.

Одновременный прием ацетилцистеина и нитроглицерина может привести к усилению сосудорасширяющего и дезагрегантного действия последнего.

Ацетилцистеин устраняет токсические эффекты Парацетамола.

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 012974/01-2001

|   |
|---|
|  <p><b>Флуимуцил таблетки</b><br/><b>(Fluimucil)</b></p> <p><b>Замбон Груп, Инфарцам С.А.,</b><br/><b>г. Кадемпино (Швейцария)</b></p> |
| <p>Ацетилцистеин (Acetylcysteine)<br/>Муколитики</p>  |

**Форма выпуска и состав**

Шипучие таблетки 600 мг для приготовления раствора для в/в применения.

Одна таблетка содержит: ацетилцистеин — 600 мг; вспомогательные вещества: лимонная кислота, натрия бикарбонат, аспартам, лимонный аромат.

**Механизм действия и основные эффекты**

Ацетилцистеин, разрывая дисульфидные связи мукопротеидов быстро и эффективно разжижает мокроту, снижает вязкость мокроты и способствует ее отхождению. Ацетилцистеин угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей. Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты.

Ацетилцистеин оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы.

При профилактическом применении ацетилцистеина отмечается уменьшение частоты и тяжести обострений у пациентов с хроническим бронхитом и муковисцидозом. Защитный механизм ацетилцистеина основан на способности его реактивных сульфгидрильных групп связывать химические радикалы.

Ацетилцистеин легко проникает внутрь клетки, деацетируется до L-цистеина, из которого синтезируется внутриклеточный глутатион.

Глутатион — высокореактивный трипептид, мощный антиоксидант, цитопротектор, улавливающий эндогенные и экзогенные свободные радикалы и токсины. Ацетилцистеин предупреждает истощение и способствует повышению синтеза внутриклеточного глутатиона, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток, таким образом способствуя детоксикации вредных веществ. Этим объясняется действие ацетилцистеина в качестве антидота при отравлении Парацетамолом.

**Фармакокинетика**

Флуимуцил хорошо абсорбируется при пероральном приеме. Он немедленно деацетируется до цистеина в печени. В крови наблюдается подвижное равновесие свободного и связанного с белками плазмы ацетилцистеина и его метаболитов (цистеина, цистина, диацетилцистеина). Из-за высокого эффекта "первого прохождения" через печень биодоступность ацетилцистеина составляет около 10%. Ацетилцистеин проникает в межклеточное пространство, преимущественно распределяется в печени, почках, легких, бронхиальном секрете.

После перорального приема 600 мг ацетилцистеина здоровыми добровольцами максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1 ч и составляет 15 ммоль/л. Период полувыведения из плазмы равен 2 ч. Ацетилцистеин и его метаболиты выводятся в основном почками.

**Показания**

- Флуимуцил применяют при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся образованием мокроты повышенной вязкости: острый и хронический бронхит, пневмония, бронхоэктазия, муковисцидоз, бронхиальная астма.

**Способ применения и дозы**

Продолжительность курса лечения при острых заболеваниях составляет от 5 до 10 дней и до нескольких месяцев при лечении хронических заболеваний (по рекомендации врача).

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ацетилцистеину.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
- Детский возраст (до 18 лет).

**Предостережения, контроль терапии**

- Флуимуцил следует применять с осторожностью у больных, склонных к легочным кровотечениям, кровохарканью, а также у лиц с заболеваниями печени, почек, нарушении функции надпочечников.
- Больным с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом Флуимуцил следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.
- Препарат содержит аспартам, поэтому не рекомендуется его применение у больных фенилкетонурией.

**Беременность и лактация:**

- при беременности и лактации применение ацетилцистеина возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца.

**Побочные эффекты**

- В редких случаях возможны тошнота, изжога, рвота, диарея, кожная сыпь, крапивница, носовые кровотечения, шум в ушах.
- При приеме ацетилцистеина описаны случаи развития бронхоспазма, коллапса, стоматита, снижения агрегации тромбоцитов.

**Передозировка**

Ацетилцистеин при приеме в дозах 500 мг/кг/день не вызывает признаков и симптомов передозировки.

**Взаимодействие**

Сочетанное применение ацетилцистеина с противокашлевыми средствами может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса.

При одновременном применении с такими антибиотиками, как тетрациклины (исключая доксициклин), ампициллин, амфотерицин В, возможно их взаимодействие с тиоловой группой ацетилцистеина, что ведет к снижению активности обоих препаратов. Поэтому интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 ч.

Одновременный прием ацетилцистеина и нитроглицерина может привести к усилению сосу-

дорасширяющего и дезагрегантного действия последнего.

Ацетилцистеин устраняет токсические эффекты Парацетамола.

**Регистрационное удостоверение: МЗ РФ**

П № 012975/01-2001

**Флунизолид  
(Flunisolide)**

Ингаляционные глюкокортикоиды

**Форма выпуска**

Аэроз. д/инг. доз. 0,25 мг/доза

**Особенность  
химической структуры**

Производное циклопентанпергидрофенантрена.

**Механизм действия**

См. "Беклометазон".

**Основные эффекты**

- Оказывает противовоспалительное, иммунодепрессивное, противоаллергическое и противоотечное действие.
- Восстанавливает реакцию на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения.

**Фармакокинетика**

После ингаляции 1 мг подвергается быстрому превращению в легких с образованием сигма- и бета-гидроксиметаболитов, а после попадания в общий кровоток — эффекту первого прохождения через печень. **Биодоступность** — около 40%. Вследствие высокого пресистемного метаболизма **биодоступность** при приеме внутрь очень низкая. **Не кумулирует** даже при приеме максимальных доз.  $T_{1/2} \approx 1,8$  ч. **Выводится** почками и через кишечник.

**Показания**

- Хроническая обструктивная болезнь легких.
- Бронхиальная астма.

**Способ применения  
и дозы**

**Ингаляционно** назначают взрослым до 8 ингаляций в сутки (2 мг), детям старше 5 лет — 2 ингаляции (500 мкг).

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Острый бронхоспазм.
- Астматический статус (в качестве первоочередного средства).

- Бронхит неастматической природы.
- Туберкулез легких.
- Кандидоз верхних дыхательных путей.
- Детский возраст до 5 лет.

#### Предостережения, контроль терапии

- При длительном применении необходим регулярный контроль функции коры надпочечников.
- После перевода на ингаляционный ГКС, имеющим признаки угнетения коры надпочечников, следует всегда иметь при себе карточку с предупреждением о необходимости дополнительного системного применения ГКС при тяжелом приступе БА, тяжелых интеркуррентных заболеваниях, хирургических вмешательствах и травмах.
- Не предназначен для купирования приступов БА.
- Для предотвращения развития кандидоза после ингаляции ГКС следует прополоскать рот, при необходимости — назначать противогрибковый препарат местно.
- Для профилактики парадоксального бронхоспазма перед ингаляцией флунизолида следует провести ингаляцию  $\beta_2$ -адреностимулятора.

#### С осторожностью назначать:

- при циррозе печени;
- при глаукоме;
- при гипотиреозе;
- при системных инфекциях (бактериальные, грибковые, паразитарные, вирусные);
- при остеопорозе;
- при беременности;
- в период лактации.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны дыхательной и пищеварительной систем:

- сухость или раздражение слизистой оболочки полости носа;
- носовое кровотечение (редко);
- охриплость;
- ларингит;
- дисфония;
- кашель;
- диспноэ;
- чихание;
- парадоксальный бронхоспазм.

##### Со стороны органов пищеварения:

- сухость или раздражение слизистой оболочки глотки;
- кандидоз полости рта и глотки;
- фарингит;
- неприятные вкусовые ощущения;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- диарея или запор.

##### Другие эффекты:

- головная боль;
- головокружение;

- слабость;
- недомогание;
- бессонница;
- тахикардия;
- аритмия;
- отек лица, ступней, лодыжек;
- аллергические реакции (редко);
- при длительном применении в высоких дозах — развитие системных побочных эффектов.

#### Синонимы

Ингакорт (Германия)

## Флутиказон (Fluticasone)

Ингаляционные глюкокортикоиды

#### Форма выпуска

Аэроз. *д/инг. доз.* 0,125 мг/доза; 0,25 мг/доза; 0,05 мг/доза

Крем *наруж.* 0,05%

Мазь *наруж.* 0,005%

Пор. *д/инг. доз.* 0,25 мг/доза; 0,5 мг/доза

Спрей *наз.* 50 мкг/доза

#### Особенность химической структуры

Производное циклопентанпергидрофенантрена.

#### Механизм действия

См. "Беклометазон".

#### Основные эффекты

- В рекомендуемых дозах оказывает выраженное противовоспалительное, иммунодепрессивное и противоаллергическое действие, что способствует уменьшению выраженности симптомов, частоты и тяжести обострений заболеваний, сопровождающихся обструкцией дыхательных путей (БА, хронический бронхит, эмфизема). См. также "Беклометазон".
- В терапевтических дозах практически не оказывает системного действия, в т.ч. влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.
- Восстанавливает реакцию больного на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения.
- Терапевтический эффект после ингаляционного применения начинается в течение 24 ч, достигает максимума в течение 1—2 нед и более после начала лечения и сохраняется в течение нескольких дней после отмены.

#### Фармакокинетика

После ингаляционного введения абсолютная биодоступность составляет 13,5% (порошок) и

30% (аэрозоль). Абсорбция происходит преимущественно в легких. Часть ингалированной дозы может проглатываться, но ее системное действие минимально вследствие слабой растворимости препарата в воде и интенсивного метаболизма при первом прохождении через печень (биодоступность после всасывания из ЖКТ менее 1%). Существует прямая зависимость между величиной ингалированной дозы и выраженностью системного действия. **Связывается** с белками плазмы на 91%. **Объем распределения** — около 300 л (4,2 л/кг). **Общий клиренс** — 1,15 л/мин (почечный клиренс — менее 0,2%).

**Метаболизируется** в печени при участии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием мало- или неактивного метаболита.  $T_{1/2} \approx 8$  ч. Выводится через кишечник и почками (с мочой в виде метаболита выводится менее 5%).

**При интраназальном введении** в дозах до 1 мг концентрация в плазме очень низка и приближается к порогу чувствительности метода (0,05 нг/мл).

**При наружном применении** практически не подвергается системной абсорбции; всосавшийся через кожу препарат интенсивно метаболизируется, быстро инактивируется и выводится преимущественно с желчью в течение 48 ч. Не накапливается в тканях и не связывается с меланином.

#### Показания

- БА (базисная терапия, в т.ч. при тяжелом течении заболевания и зависимости от системных ГКС).
- ХОБЛ.
- При интраназальном введении: аллергический ринит (сезонный и круглогодичный) — профилактика и лечение.

#### Другие показания:

- экзема, узловатая почесуха, псориаз (кроме распространенного бляшечного), нейродерматозы, красный плоский лишай, контактный дерматит, дискоидная красная волчанка, генерализованная эритродермия (в качестве дополнения к терапии ГКС для системного применения), укусы насекомых, красная потница, себорейный дерматит.

#### Способ применения и дозы

**Ингаляционно** препарат следует применять регулярно даже при отсутствии симптомов заболевания. Кратность ингаляций — 2 р/сут. Терапевтический эффект обычно наступает через 4—7 дней после начала лечения. У пациентов, которые ранее не принимали ингаляционные ГКС, улучшение может отмечаться уже через 24 ч после начала ингаляций. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение начальную дозу можно увеличивать до появления эффекта или уменьшать до минимальной эффективной дозы.

Начальная доза флутиказона пропионата соответствует половине суточной дозы беклометазона дипропионата. Препарат можно вводить через спейсер (например "Волюматик").

Взрослым и подросткам старше 16 лет начальная доза при легком течении БА составляет 100—250 мкг 2 р/сут; средней степени тяжести — 250—500 мкг 2 р/сут, тяжелом течении — 500—1000 мкг 2 р/сут.

Детям старше 4 лет назначают по 50—100 мкг 2 р/сут. Доза для детей 1—4 лет — 100 мкг 2 р/сут (только в форме аэрозоля дозированного для ингаляций).

Детям младшего возраста требуются более высокие дозы по сравнению с детьми старшего возраста (вследствие затрудненного поступления препарата при ингаляционном введении — меньший просвет бронхов, применение спейсера, интенсивное носовое дыхание у детей младшего возраста). Препарат особенно показан детям младшего возраста с тяжелым течением БА и вводится с помощью ингалятора через спейсер с лицевой маской (например "Бэбихалер").

Для лечения ХОБЛ взрослым назначают 500 мкг в день.

Больным с нарушениями функции печени и/или почек, а также лицам пожилого возраста, коррекции дозы не требуется.

**Интраназально.** Для достижения полного терапевтического эффекта препарат следует применять регулярно. Взрослым и детям 12 лет и старше назначают по 100 мкг в каждый носовой ход 1 р/сут (предпочтительнее утром), в ряде случаев — 2 р/сут. Максимальная суточная доза не должна превышать 200 мкг в каждый носовой ход. Пациентам пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования.

Детям в возрасте 4—11 лет назначают по 50 мкг в каждый носовой ход 1 р/сут. Максимальная суточная доза — 100 мкг в каждый носовой ход.

Максимальное терапевтическое действие проявляется через 3—4 дня.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острый бронхоспазм.
- Астматический статус (в качестве первоочередного средства).
- Бронхит неастматической природы.
- Туберкулез легких (для ингаляций).
- Кандидоз верхних дыхательных путей.
- Детский возраст (до 1 года — для ингаляций, до 4 лет — для интраназального применения).
- При наружном применении — розовые угри, обыкновенные угри, периоральный дерматит, перианальный и генитальный зуд, первичные поражения кожи бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, детский возраст (для мази — до 1 года, для крема — до 6 мес).

### Предостережения, контроль терапии

- Не предназначен для купирования приступов БА.
- Аэрозоль для ингаляций — режим дозирования для детей младше 12 лет не установлен. Порошок для ингаляций — режим дозирования для детей младше 4 лет не установлен.
- По утвержденным FDA категориям действия на плод относится к категории C (экспериментальное изучение влияния на репродуктивную функцию не выявило неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных не проведено. Потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск).
- Флутиказон с осторожностью назначают одновременно с ингибиторами фермента СУР3А4.
- Больного необходимо научить правильно использовать ингалятор, а также предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу, если отмечается снижение эффективности бронходилататоров короткого действия или требуется более частое применение ингалятора.
- Увеличение потребности в применении ингаляционных агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия свидетельствует об ухудшении течения заболевания. В таких случаях рекомендуется пересмотреть план лечения пациента. Внезапное и прогрессирующее ухудшение течения БА может представлять угрозу для жизни пациента, поэтому необходимо срочно решить вопрос об увеличении дозы ГКС.
- При тяжелом обострении БА или недостаточной эффективности проводимой терапии, следует увеличить дозу ингаляционного флутиказона, а при необходимости назначить системное введение ГКС и/или при развитии инфекции — противомикробное средство.
- Для профилактики охриплости голоса и развития кандидоза следует полоскать полость рта и глотки после ингаляций. При необходимости на протяжении всего периода лечения можно назначать местную противогрибковую терапию.
- В случае развития парадоксального бронхоспазма следует сразу же прекратить ингаляции, оценить состояние пациента, провести необходимое обследование и при необходимости назначить другие ЛС. Парадоксальный бронхоспазм следует немедленно купировать с помощью быстродействующего ингаляционного бронходилататора.
- При длительном применении любых ингаляционных ГКС, особенно в высоких дозах, могут отмечаться системные эффекты, однако вероятность их развития значительно ниже, чем при приеме ГКС внутрь. Учитывая это, при достижении терапевтического эффекта дозу флутиказона рекомендуется уменьшить до минимальной эффективной.
- При проведении реанимационных мероприятий или хирургических вмешательств требуется определение степени надпочечниковой недостаточности. В подобных стрессовых ситуациях следует всегда учитывать возможную надпочечниковую недостаточность и при необходимости дополнительно назначать ГКС. В связи с возможностью наличия скрытой надпочечниковой недостаточности следует соблюдать особую осторожность (регулярно оценивать функцию коры надпочечников) при переводе пациентов, принимавших ГКС внутрь, на лечение препаратами для ингаляций. Отмену системных ГКС на фоне ингаляционного флутиказона нужно проводить постепенно. Пациенты должны носить с собой карточку, указывающую, что им может потребоваться дополнительный прием ГКС при стрессе (например, при развитии тяжелых сопутствующих заболеваний, хирургических операциях, травмах и т. д.).
- В редких случаях при переводе пациентов с приема системных ГКС на ингаляционную терапию могут появляться состояния, сопровождающиеся гиперэозинофилией (например, синдром Черджа—Стросс). Как правило, это происходит во время снижения дозы или отмены системных ГКС, однако прямая связь не установлена.
- При переводе пациентов с приема системных ГКС на ингаляционную терапию также могут проявляться аллергические реакции (например, аллергический ринит, экзема), которые раньше подавлялись системными препаратами. В подобных ситуациях рекомендуется проводить симптоматическое лечение антигистаминными препаратами и/или препаратами местного действия, в т.ч. ГКС для местного применения.
- Следует регулярно контролировать динамику роста детей, получающих ингаляционные ГКС в течение длительного времени.
- Как и у большинства средств для ингаляций в аэрозольных упаковках, эффект снижается при охлаждении баллончика.
- Ротадиск можно хранить в дискхалере, однако ячейку следует прокалывать только непосредственно перед проведением ингаляции.
- Перевод больных, страдающих гормонозависимой БА, с системных ГКС на ингаляции флутиказона требует особого внимания, поскольку восстановление функции надпочечников требует длительного времени. Следует регулярно контролировать функцию коры надпочечников и соблюдать осторожность при снижении дозы системных ГКС.
- Постепенное снижение дозы системных ГКС можно начинать приблизительно через неделю после назначения флутиказона. При поддерживающей дозе преднизолона (или других ГКС в эквивалентной дозе) менее 10 мг/сут снижение дозы не должно превышать 1 мг/сут и должно проводиться с интервалами не менее 1 нед. При поддерживающей дозе преднизолона выше 10 мг/сут (в пересчете на сутки) — в больших дозах также с интервалами не менее 1 нед.

- Некоторые пациенты в период снижения дозы системных ГКС жалуются на общее недомогание на фоне стабилизации или даже улучшения функции внешнего дыхания. Если при этом отсутствуют объективные признаки надпочечниковой недостаточности, больных следует убедить продолжить переход на ингаляционные ГКС и постепенную отмену системных ГКС.

#### С осторожностью назначать:

- при циррозе печени;
- при глаукоме;
- при гипотиреозе;
- при системных инфекциях (бактериальные, грибковые, паразитарные, вирусные);
- при остеопорозе;
- при туберкулезе легких (интраназально);
- при беременности;
- в период лактации.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны дыхательной и пищеварительной систем:

- кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки;
- охриплый голос;
- заложенность носа;
- инфекции верхних дыхательных путей;
- бронхит;
- кашель;
- чихание;
- диспноэ;
- парадоксальный бронхоспазм;
- тошнота;
- рвота;
- дискомфорт или боль в области желудка;
- диарея;
- при интраназальном применении — сухость или раздражение слизистой оболочки полости носа, носоглотки, жжение, неприятный привкус и запах, носовое кровотечение, фарингит, кашель, ринорея, заложенность носа, гриппоподобные симптомы; в единичных случаях — перфорация носовой перегородки, особенно при хирургических вмешательствах в полости носа в анамнезе.

##### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- слабость;
- недомогание;
- бессонница.

##### Другие эффекты:

- системные побочные эффекты: при длительном применении в высоких дозах, сопутствующем или предшествующем системном применении ГКС, в редких случаях наблюдаются снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержка роста у детей, катаракта, повышение ВГД;
- при интраназальном введении здоровым добровольцам 2 мг 2 р/сут в течение 7 дней не обнаружено какого-либо влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему;

- при наружном применении — местные реакции: сухость, раздражение, жжение и зуд в месте аппликации, при длительном применении — атрофия кожи, стрии, расширение поверхностных кровеносных сосудов, гипертрихоз, гипопигментация. В единичных случаях или редко — аллергический контактный дерматит, развитие вторичных инфекций (особенно при использовании окклюзионных повязок и нанесении на область кожных складок), обострение симптомов дерматоза, при лечении псориаза (или при отмене ГКС) возможно развитие пустулезной формы заболевания, при длительном применении в высоких дозах (или при наличии факторов, повышающих всасывание) возможна системная абсорбция препарата с развитием системных побочных эффектов, в т.ч. симптоматического гиперкортицизма (чаще у детей грудного возраста);
- редко — аллергические реакции.

#### Передозировка

**Симптомы:** при острой передозировке возможно временное снижение функции коры надпочечников, при хронической передозировке — стойкое подавление коры надпочечников. Симптомов острой и хронической передозировки препарата при интраназальном применении не зарегистрировано.

**Лечение:** при острой передозировке не требуется экстренной терапии, т.к. функция коры надпочечников восстанавливается в течение нескольких дней. При хронической передозировке рекомендуется проводить мониторинг резервной функции коры надпочечников. Лечение должно быть продолжено в дозах, достаточных для поддержания терапевтического эффекта.

#### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| Ингибиторы СYP3A4, (в т.ч. кетоконазол, ритонавир) | Возможно усиление системного действия флутиказона, вследствие увеличения его концентрации в плазме крови   |
| Другие ЛС  | Взаимодействие с другими ЛС маловероятно, поскольку при ингаляционном, интраназальном и накожном применении концентрации флутиказона в плазме очень низкие |

#### Синонимы

Кутивейт (Великобритания), Фликсоназе (Испания), Фликсотид (Великобритания), Фликсотид (Франция)

**Форадил®**  
(Foradil®)  
Новартис Фарма (Швейцария)

Формотерол (Formoterol)  
Селективные  $\beta_2$ -адреномиметики  
продолжительного действия

### Форма выпуска и состав

Порошок для ингаляций в капсулах (1 капсула содержит 12 мкг формотерола фумарата) № 10. Упаковка в комплекте с Аэролайзером.

Состав: активное вещество, а также неактивный ингредиент лактоза.

### Показания

- Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким как бронхиальная астма.
- Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой.
- Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимой или необратимой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой.

### Способ применения и дозы

Препарат представляет собой порошок для ингаляций, применяемый с помощью специального устройства — Аэролайзера. Форадил предназначен для взрослых и детей в возрасте 5 лет и старше.

**Взрослые. При хронической обструктивной болезни легких** доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет по 12—24 мкг (содержимое 1—2 капсул) 2 раза в день. При **бронхиальной астме** или **другом заболевании с обратимой обструкцией дыхательных путей** доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12—24 мкг 2 раза в день. В случае необходимости дополнительно можно применить 12—24 мкг в день. Если потребность в применении дополнительных доз препарата перестает быть эпизодической (например, становится чаще, чем два дня в неделю), следует проконсультироваться с врачом и пересмотреть лечение, так как это может указывать на ухудшение течения основного заболевания. С целью **профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой** или **неизбежным воздействием известного аллергена**, за 15 минут до предполагаемого контакта с аллергеном или до нагрузки следует ингалировать содержимое 1 капсулы (12 мкг). Больным бронхиальной астмой тяжелого течения может потребоваться разовая доза 24 мкг.

**Дети в возрасте 5 лет и старше. При бронхиальной астме** или **другом заболевании с обратимой**

**обструкцией дыхательных путей** доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12 мкг 2 раза в день. В случае необходимости дополнительно можно применить 12—24 мкг в день. Если потребность в применении дополнительных доз препарата перестает быть эпизодической (например, становится чаще, чем два дня в неделю), следует проконсультироваться с врачом и пересмотреть лечение, так как это может указывать на ухудшение течения основного заболевания. С целью **профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой** или **неизбежным воздействием известного аллергена**, за 15 минут до предполагаемого контакта с аллергеном или до нагрузки следует ингалировать содержимое 1 капсулы (12 мкг).

Не рекомендуется применять Форадил у детей в возрасте младше 5 лет.

**Инструкции по проведению ингаляций.** Для того чтобы обеспечить правильное применение препарата, пациент должен быть проинструктирован врачом или другим медицинским работником о правилах проведения ингаляции. Важно, чтобы пациент понял, что из-за разрушения желатиновой капсулы маленькие кусочки желатина в результате ингаляции могут попасть в рот или горло. Для того чтобы свести данное явление к минимуму, не следует прокалывать капсулу более 1 раза. Вынимать капсулу из блистерной упаковки следует непосредственно перед применением.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

### Предостережения, контроль терапии

#### Противовоспалительная терапия.

Обычно пациенты с бронхиальной астмой, которым требуется регулярная терапия  $\beta_2$ -адреностимуляторами, должны также регулярно получать адекватные дозы ингаляционных противовоспалительных средств (например, глюкокортикоидов, и/или у детей — кромогликата натрия) или глюкокортикоиды для приема внутрь. Всякий раз, когда назначают Форадил, необходимо оценить состояние пациентов в отношении адекватности той противовоспалительной терапии, которую они получают. После начала лечения Форадилем пациентам следует рекомендовать продолжать противовоспалительную терапию без изменений, даже в том случае, если будет отмечено улучшение. Если же симптомы астмы остаются, или если количество доз Форадила, требуемое для контроля симптомов заболевания, увеличивается, это обычно свидетельствует об ухудшении течения основного заболевания и указывает на необходимость пересмотра врачом базовой терапии.

#### Сопутствующие заболевания.

Соблюдение особой осторожности при применении Форадила (особенно с точки зрения сниже-

ния дозы) и тщательное наблюдение за пациентами требуется при наличии следующих сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца; нарушения сердечного ритма и проводимости, особенно атриовентрикулярная блокада III степени; тяжелая сердечная недостаточность; идиопатический подклапанный аортальный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тиреотоксикоз; известное или подозреваемое удлинение интервала QT (QT скорригированный > 0,44 с). По причине гипергликемического эффекта, свойственного  $\beta_2$ -адреностимуляторам, у больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль за уровнем глюкозы в крови.

#### **Гипокалиемия.**

Следствием терапии  $\beta_2$ -адреностимуляторами может быть развитие потенциально серьезной гипокалиемии. Так как данное действие препарата может быть усилено гипоксией и сопутствующим лечением, особую осторожность следует соблюдать у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. В этих случаях рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

#### **Парадоксальный бронхоспазм.**

Так же как и при проведении другой ингаляционной терапии, следует учитывать возможность развития парадоксального бронхоспазма. Если он возникает, следует немедленно отменить препарат и назначить альтернативное лечение.

#### **Применение в периоды беременности и лактации.**

Безопасность применения Форадила в периоды беременности и лактации пока не установлена. Следует избегать использования препарата в период беременности, если только к этому не вынуждает отсутствие более безопасного альтернативного лечения. Формотерол, так же как и другие  $\beta_2$ -адреностимуляторы, может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки. Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко человека. Формотерол был обнаружен в молоке лактирующих крыс. Матери, получающие Форадил, не должны кормить грудью.

#### **Влияние на способность водить автомашину и работать с механизмами.**

Воздействие Форадила на способность водить автомобиль и управлять механизмами представляется маловероятным.

#### **Побочные эффекты**

##### **Со стороны мышечно-скелетной системы:**

- иногда — тремор;
- редко — судороги в мышцах, миалгии.

##### **Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- иногда — сердцебиение;
- редко — тахикардия.

##### **Со стороны ЦНС:**

- иногда — головная боль;

- редко — возбуждение, головокружение, чувство тревоги, нервозность, бессонница.

##### **Со стороны дыхательной системы:**

- редко — усиление бронхоспазма.

##### **Местное раздражение:**

- редко — раздражение ротоглотки.

##### **Другие эффекты:**

- в отдельных случаях — реакции гиперчувствительности, такие как тяжелая артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема;
- Периферические отеки, искажение вкусовых ощущений, тошнота.

#### **Передозировка**

**Симптомы:** передозировка Форадила, предположительно, может привести к явлениям, характерным для избыточного действия других  $\beta_2$ -адреностимуляторов, таким как тошнота, рвота, головная боль, тремор, сонливость, сердцебиение, тахикардия, желудочковые аритмии, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия.

**Лечение:** показано проведение поддерживающей и симптоматической терапии. В серьезных случаях необходима госпитализация. Может рассматриваться применение  $\beta$ -адреноблокаторов, но только при условии соблюдения чрезвычайной осторожности, так как использование таких средств может вызвать бронхоспазм.

#### **Взаимодействие**

Применение таких лекарственных средств, как хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты и трициклические антидепрессанты, может сопровождаться удлинением интервала QT и повышением риска возникновения желудочковых аритмий. Одновременное применение других симпатомиметических средств может усиливать нежелательные действия Форадила. Применение Форадила у пациентов, получающих ингибиторы MAO или трициклические антидепрессанты, требует осторожности, так как в этих случаях действие  $\beta_2$ -адреностимуляторов на сердечно-сосудистую систему может усиливаться. Одновременное применение производных ксантина, стероидов или диуретиков может усиливать потенциальное гипокалиемическое действие  $\beta_2$ -адреностимуляторов. Гипокалиемия может увеличить предрасположенность к развитию сердечных аритмий у пациентов, получающих препараты дигиталиса.  $\beta$ -адреноблокаторы могут ослаблять или блокировать действие Форадила. В связи с этим не следует применять Форадил совместно с  $\beta$ -адреноблокаторами (включая глазные капли), если только к использованию такой комбинации препаратов не вынуждают какие-либо чрезвычайные причины.

#### **Регистрационное удостоверение:**

№ 008952 от 01.06.1999

## Формотерол (Formoterol)

Адреномиметики-бронхоспазмолитики

### Форма выпуска

Пор. д/инг. доз. 4,5 мкг/доза; 9 мкг/доза

Пор. д/инг. капс. 12 мкг/доза

### Механизм действия

Преимущественно стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов. Активирует мембранную аденилатциклазу и приводит к внутриклеточному накоплению цАМФ с последующим расслаблением гладких мышц. Более подробно см. "Фенотерол".

### Основные эффекты

- Оказывает бронхолитическое действие. Уменьшает эффекты медиаторов воспаления. Препятствует сокращению гладкой мускулатуры бронхов (вызываемому лейкотриенами и др.), предотвращает повышение проницаемости сосудов, отек слизистой оболочки и приток эозинофилов к легким. Снижает повышение содержания базофилов, лимфоцитов и гистамина, уменьшает стимулированную продукцию супероксидных радикалов альвеолярными макрофагами. Уменьшает клеточный и неклеточный компоненты воспаления в воздушных путях, вызываемого антигенной провокацией. Улучшает функцию мерцательного эпителия бронхов.
- Действует быстро — через 1—3 мин после ингаляции, продолжительность бронхолитического эффекта — 12 ч.
- Эффективен для профилактики и купирования бронхоспазма, вызванного аллергенами, физической нагрузкой, гистамином, метахолином (диагностическая проба).
- Обладает токолитическими свойствами.

### Фармакокинетика

Около 90% препарата, введенного ингаляционно, может проглатываться. При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. **Абсорбция** — 65%.  $C_{max}$  достигается через 0,5—1 ч. Связывается с белками плазмы на 61%.  $T_{1/2} \approx 2$ —3 ч. **Метаболизируется** преимущественно путем глюкуронирования и о-деметилирования. **Выводится** почками — 70% (7—12% в неизменном виде), через кишечник — 30%. Почечный клиренс — 150 мл/мин.

При ингаляционном применении быстро всасывается,  $C_{max}$  достигается через 15 мин, концентрация активного вещества в легких после ингаляции с помощью Турбухалера — 21—37%. Биодоступность — 46%. Связывается с белками плазмы на 50%.  $T_{1/2} \approx 8$  ч.

### Показания

- Обратимая бронхиальная обструкция — ХОБЛ, БА (включая ночные симптомы БА и БА, провоцируемую физической нагрузкой) — для длительного постоянного лечения в дополнение к другим ЛС. Не применяют для купирования обострения БА.
- Профилактика бронхоспазма, вызванного аллергеном или физической нагрузкой.

### Способ применения и дозы

**Ингаляционно** форадил: при бронхоспазме — однократный вдох 12 мкг, при необходимости повторный вдох через 1 мин (последующие 2 вдоха могут быть сделаны не менее чем через 30 мин). Максимальная суточная доза — 96 мкг (8 вдохов). Детям старше 5 лет — 12 мкг 2 р/сут.

**Профилактика возникновения приступов удушья:** 12 мкг (1 вдох) 2 р/сут, утром и вечером; в тяжелых случаях — 2 вдоха утром и вечером.

**Профилактика бронхоспазма, вызванного аллергеном или физической нагрузкой:** 1—2 вдоха по 12 мкг за 15 мин до провокации. Детям старше 5 лет — 12 мкг. Капсулу следует вынимать из упаковки непосредственно перед ингаляцией.

**Оксис Турбухалер:** взрослым — 4,5—9 мкг 1—2 р/сут (утром и/или на ночь). Вечернюю дозу можно принимать для предотвращения ночных приступов. При необходимости разовая доза может быть увеличена до 18 мкг. Максимальная суточная доза — 36 мкг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (до 5 лет).

### Предостережения, контроль терапии

- Пациенты должны быть обучены врачом или медицинским персоналом правилам пользования ингалятором.
- Больные, получающие лечение в виде ингаляций ГКС в сочетании с аэрозолем, не должны прекращать лечение ГКС.
- Больным сахарным диабетом показан контроль уровня глюкозы в крови.
- У пациентов с тяжелым течением БА увеличивается риск развития гипокалиемии на фоне гипоксии и сопутствующей терапии, поэтому у них необходим регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.
- Возможность использования у маленьких детей зависит от индивидуальной способности ребенка правильно пользоваться ингалятором (включая технику дыхания), применяют только под наблюдением взрослого.
- Тремор или тревожность, возникающие во время лечения  $\beta$ -адреномиметиками, могут влиять на способность пациента управлять автомобилем.

### С осторожностью назначать:

- при сахарном диабете;

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- при беременности;
- в период лактации;
- при выраженной сердечной недостаточности, АГ, ИБС, аритмиях, АВ-блокаде III ст., удлинении интервала QT (QT скорректированный > 0,44 с), гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выходного тракта левого желудочка;
- при тиреотоксикозе.

**Побочные эффекты****Со стороны ССС:**

- тахикардия;
- сердцебиение;
- редко — изменение АД.

**Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота;
- сухость во рту.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:**

- тремор;
- редко — судороги мышц, миалгия.

**Аллергические реакции:**

- крапивница;
- ангионевротический отек;
- зуд;
- экзантема.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение;
- нервозность;
- тревожность;
- возбуждение;
- бессонница.

**Другие эффекты:**

- инфекции верхних дыхательных путей;
- искажение вкусовых ощущений;
- гипокалиемия, гипергликемия;
- периферические отеки;
- парадоксальный бронхоспазм;
- дискомфорт или боль в грудной клетке;
- лихорадка;
- диспноэ;
- дисфония;
- местно — раздражение ротоглотки.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота, головная боль, тремор, сонливость, сердцебиение, головокружение, ангинозная боль, желудочковая аритмия, снижение АД, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия, судороги.

**Лечение:** симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат                                     |
|--|---|
| Антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, фенотиазины | Повышение риска развития желудочковых аритмий |

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| β-адреноблокаторы (в т.ч. в форме глазных капель)   | Частичное или полное ослабление действия                  |
| ГКС, диуретики, производные ксантина  | Увеличение риска гипокалиемического действия препарата    |
| ЛС, обладающие адреномиметической активностью, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты | Повышение риска развития побочных эффектов со стороны ССС |
| Дизопирамид, прокаионамид, хинидин  | Повышение риска возникновений желудочковых аритмий        |

**Синонимы**

Форадил (Швейцария), Оксис Турбухалер (Швеция)

## Фромилид (Fromilid) KRKA (Словения)

Кларитромицин (Clarithromycin)  
Макролиды и азалиды

**Форма выпуска**

Табл. 250 мг; 500 мг

**Основные эффекты**

Внутриклеточные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* и *C. pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*), грамположительные микроорганизмы (стрептококки и стафилококки, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* spp.), отдельные грамотрицательные микроорганизмы (*Haemophilus influenzae* и *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter* spp. и *Helicobacter pylori*); некоторые анаэробы (*Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium perfringens* и *Bacteroides melaninogenicus*); *Toxoplasma gondii* и все микобактерии, за исключением *M. tuberculosis*.

**Фармакокинетика**

Кларитромицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пища замедляет всасывание, но не влияет существенно на биодоступность кларитромицина. Приблизительно 20% кларитромицина немедленно метаболизируется в 14-гидроксикларитромицин, обладающий выраженной активностью в отношении *Haemophilus influenzae*. Кларитромицин легко проникает в

ткани и жидкости организма, где достигает концентрации, почти в 10 раз превышающей концентрацию в сыворотке. Период полувыведения после приема дозы 250 мг составляет от 3 до 4 ч; после приема дозы 500 мг — от 5 до 7 ч.

### Показания

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит, острый синусит), средний отит.
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции кожи и мягких тканей, микобактериальные инфекции (*M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. leprae*) и эрадикация *H. pylori* у больных с язвой двенадцатиперстной кишки или желудка (всегда в комбинации с другими препаратами).
- Другие инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами.

### Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 12 лет: по 250—500 мг 2 р/сут. Максимальная суточная доза для взрослых — 2 г. Для эрадикации *H. pylori* назначают по 250—500 мг 2 р/сут в течение 7 дней.

Дети младше 12 лет: по 7,5 мг/кг массы тела 2 р/сут. Максимальная суточная доза для детей — 1 г.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам, тяжелая печеночная недостаточность, гепатит, порфирия, I триместр беременности, одновременный прием с терфенадином, цисапридом, пимозидом или астемизолом.

### Предостережения, контроль терапии

#### Беременность и кормление грудью.

Кларитромицин назначается во II и III триместрах беременности в случаях, когда польза от его приема превышает потенциальный риск для плода. В период лечения препаратом кормление грудью не рекомендуется.

#### Побочные эффекты

Могут появиться тошнота, рвота, диарея и боли в животе, также могут отмечаться стоматит, глоссит, головная боль, реакции гиперчувствительности, временное изменение вкуса; у отдельных больных головноекружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, ночные кошмары, очень редко отмечается повышение активности ферментов печени и холестатическая желтуха.

#### Взаимодействие

При одновременном применении Фромилида уменьшается скорость метаболизма в печени сле-

дующих препаратов: варфарина и других пероральных антикоагулянтов, карбамазепина, теофиллина, терфенадина, астемизола, пимозиды, цизаприда, триазолама, мидазолама, циклоспорина, такролимуса, дигоксина, алкалоидов спорыньи.

### Регистрационное удостоверение:

П № 014777/01-2003 от 04.02.2003 г

## Фузафунгин (Fusafungine)

Антибактериальные ЛС

### Форма выпуска

Аэрозоль для местного применения 1%, 0,125 мг/доза, во фл. 50 мг

### Механизм действия

Фузафунгин при местном применении оказывает бактериостатическое и фунгистатическое действие на основные возбудители инфекций верхних дыхательных путей, уменьшает экссудацию и оказывает локальное иммуномодулирующее действие.

### Основные эффекты

Антибактериальное действие в отношении *Streptococcus* spp. групп А, В, С, G (МПК 32 мкг/мл), *Streptococcus pneumoniae* (МПК 16 мкг/мл), *Staphylococcus aureus* (МПК 32 мкг/мл), *Staphylococcus epidermidis* (МПК 16 мкг/мл), *Corynebacterium pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, некоторых штаммов *Neisseria* spp. (*Moraxella catarrhalis*), некоторых анаэробов (*Clostridium perfringens*, *Clostridium butyricum*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus mutans*), *Mycoplasma* spp. и антиадгезивное действие в отношении *Haemophilus influenzae*.

Противогрибковое действие в отношении грибов рода *Candida* (*C. albicans*) и актиномицетов (*Actinomyces pyogenes*, *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*).

Уменьшение воспаления и отека слизистой оболочки дыхательных путей на всем их протяжении.

### Фармакокинетика

После местного (ингаляционного) применения фузафунгин не всасывается со слизистых оболочек и не попадает в системный кровоток. После интраназальной ингаляции максимальная концентрация ЛС в носовом секрете составляет 2000 мкг/л и сохраняется в нем в течение 3 ч. Общее количество ЛС в носовом секрете равняется 500 мкг. После 4-кратной ингаляции через рот создаются следующие концентрации в дыхательных путях: на уровне легких — 80 мкг/мл, на уровне трахеи и бронхов — 40 мкг/мл, на уровне носовой полости — 60 мкг/мл.

**Показания**

- Ринит.
- Ринофарингит.
- Фарингит.
- Хронический аденоидит.
- Тонзиллит.
- Синуситы.
- Ларингит.
- Трахеит.
- Бронхит.
- Состояние после тонзиллэктомии.

**Способ применения и дозы**

**Ингаляционно.** Взрослым назначается каждые 4 ч по 4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции через каждый носовой ход. Детям — каждые 6 ч по 4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции через каждый носовой ход. Длительность курса лечения обычно не должна превышать 10 дней.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Ранний детский возраст (до 2,5 лет).

**Предостережения, контроль терапии**

Не следует применять фузафунгин в течение длительного времени, так как это может привести к подавлению нормальной микрофлоры с риском развития суперинфекции.

При наличии у больного общих клинических проявлений бактериальной инфекции требуется проведение системной антибиотикотерапии.

Необходимо избегать попадания аэрозоля в глаза.

Возможно применение ЛС при беременности, кормлении грудью и у больных пожилого возраста.

Рекомендуется ежедневно дезинфицировать оба наконечника с помощью ватного тампона, смоченного в этиловом спирте (90°).

**Побочные эффекты****Со стороны системы органов дыхания:**

- раздражение носоглотки;
- чихание;
- ларингоспазм (у детей раннего возраста);
- бронхоспазм.

**Аллергические реакции:**

- реакции гиперчувствительности со стороны дыхательных путей.

**Другие эффекты:**

- суперинфекция.

**Передозировка**

Не описана.

**Взаимодействие**

Не известно.

**Синонимы**

Биопарокс (Франция)

**Фузидиевая кислота  
(Fusidic acid)**

Фузидины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска и состав**

Табл., п.о., 250 мг

Сусп. орал. 250 мг/5 мл

Пор. д/сусп. д/ин. 500 мг

Крем 2%

Мазь 2%

Гель 2%

Глазные капли 1%

Комбинированные лекарственные формы для местного применения (крем с гидрокортизоном, в 1 г 20 мг фузидиевой кислоты и 10 мг гидрокортизона натрия, тубы по 15 г; крем с бетаметазоном валериатом, в 1 г 20 мг фузидиевой кислоты и 1 мг бетаметазона валериата).

**Особенность химической структуры**

Тетрациклический тритерпеноид.

**Механизм действия**

Фузидиевая кислота ингибирует в микробной клетке синтез белка на уровне рибосом, ЛС взаимодействует с так называемым фактором элонгации микробной клетки (фактор элонгации G, у прокариот — белок тип 2), который необходим для процесса транслокации на рибосоме при образовании пептидных связей. Под действием фузидиевой кислоты образуется комплекс фактора элонгации с органическими фосфатами клетки, нарушается функция фактора элонгации, гидролиз гуанозинфосфатов и прекращается процесс удлинения пептидной связи и синтез белка. Фузидиевая кислота не нарушает синтез белка в клетках эукариотов, так как они имеют другие типы факторов элонгации (тип 1 и Tu), которые не чувствительны к действию фузидиевой кислоты. В высоких концентрациях фузидиевая кислота ингибирует так же процесс связывания тРНК с донорским участком рибосом.

Фузидиевая кислота относится к ЛС с бактериостатическим типом действия, в высоких дозах в отношении наиболее чувствительных микроорганизмов проявляет бактерицидный эффект. Бактерицидные концентрации в 8—32 раза превышают МПК.

**В высоких концентрациях фузидиевая кислота *in vitro* может подавлять репликацию некоторых вирусов, что может быть связано с цитотоксическим действием этих концентраций.**

**Резистентность.**

К фузидиевой кислоте может развиваться резистентность у клинических штаммов бактерий. Резистентность возникает: 1) в результате изменения структуры фактора элонгации, как следствие хромосомных мутаций гена, кодирующего фактор, этот механизм описан для стафилокок-

ков и граммотрицательных бактерий; 2) как следствие снижения проницаемости клеточной стенки бактерий, описан для стафилококков, в том числе для полирезистентных штаммов; 3) в результате ферментативной инактивации фузидиевой кислоты некоторыми типами хлорамфениколацетилтрансфераз или ферментом эстеразой.

Резистентность бактерий к фузидиевой кислоте развивается достаточно редко и медленно и, несмотря на длительное использование ЛС, не имеет клинического значения. Среди чувствительных и устойчивых к метициллину стафилококков, штаммы, резистентные к фузидиевой кислоте, регистрируются в различных странах в пределах 1—6%. В России, как правило, выделяются чувствительные штаммы. Высокая чувствительность полирезистентных штаммов стафилококков к фузидиевой кислоте является важным для клиники свойством. Даже при достаточно широком применении ЛС системно и местно частота выделения резистентных штаммов к фузидиевой кислоте практически не увеличивается. При лечении тяжелых инфекций и необходимости длительных курсов фузидиевой кислоты ее применение рекомендуется в комбинации с ЛС, также активными в отношении возбудителя инфекции, что еще больше снижает риск возникновения резистентных штаммов к ЛС.

### Основные эффекты

**Фузидиевая кислота** — антибиотик класса фузидинов продуцируется грибом *F. coccineum*, впервые выделен в 1960 г., предложен для клиники в 1962 г.; среди антибиотиков класса фузидинов (в том числе и синтезированные структурные аналоги фузидиевой кислоты) является единственным ЛС, применяющимся в медицинской практике. В некоторых лекарственных формах применяется в виде натриевой соли или диэтаноламиновой соли. За последние годы приобретает основное значение в терапии инфекций стафилококковой этиологии, так как эффективна в отношении большинства полирезистентных штаммов золотистого и эпидермального стафилококков.

### Фармакокинетика

Фузидиевая кислота хорошо и быстро **всасывается** при приеме внутрь. Биодоступность ЛС в виде натриевой соли в таблетках, покрытых оболочкой, составляет 90% и более, при приеме суспензии, для приготовления которой используется фузидиевая кислота, биодоступность несколько менее 90%. При одновременном приеме с пищей всасываемость замедляется, однако на степень биодоступности это не влияет. Максимальная концентрация после приема внутрь 500 мг ЛС достигается через 2—4 ч и составляет в среднем у взрослых 26 мг/л (в диапазоне от 14,5 до 33 мг/л), после в/в введения эти концентрации составляли в среднем 35,8 мг/л (в диапазоне от 23

до 52 мг/л). Через 8—12 ч концентрации в плазме крови находятся на уровне 8—16 мг/мл, что существенно превышает величины МПК для чувствительных штаммов. Фузидиевая кислота в высокой степени связывается белками плазмы (более 90%). ЛС при системном применении хорошо (от 30 до 70% от сывороточных концентраций) **проникает** в ряд тканей и жидкостей организма: в гнойное отделяемое, в синовиальную жидкость, в костную ткань, в подкожно-жировую клетчатку, в бронхолегочную ткань, в миокард. Концентрации, превышающие сывороточные, создаются на ожоговых поверхностях. В мокроте фузидиевая кислота определяется только в концентрации 6—8% от сывороточной. ЛС плохо проникает через неповрежденные мозговые оболочки, при менингитах может определяться в терапевтических концентрациях в СМЖ; при воспалительных процессах в ткани мозга преодолевает гемато-мозговую барьер и в терапевтических концентрациях определяется в ткани абсцесса мозга. Фузидиевая кислота проходит плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.

**Период полувыведения** ЛС из крови составляет 9—14 ч, при повторных введениях каждые 8 ч возможен кумулятивный эффект с повышением концентрации в крови до 100 мг/л.

Фузидиевая кислота при применении местно (наружно) в виде мази или крема всасывается через неповрежденную кожу в пределах 0,18—2,3% от дозы, воспалительные процессы и травматические поражения кожи значительно повышают всасываемость. При применении в виде глазных капель (инстилляций в конъюнктивальную полость) ЛС проникает через роговицу, обеспечивая в передней камере глаза терапевтические концентрации.

Фузидиевая кислота **биотрансформируется** в печени с образованием семи метаболитов, из которых четыре (идентифицированные соединения) также обладают антимикробной активностью, в том числе и в отношении стафилококков, но уступают по степени активности неизменной фузидиевой кислоте. Исходное ЛС и метаболиты выводятся в основном с желчью; с фекалиями неизменное ЛС выводится в пределах 2% от дозы, с мочой — менее 0,5%. В моче концентрация фузидиевой кислоты при применении терапевтических доз не превышает 1 мг/л.

При нарушении функции печени и при холестазах выведение ЛС замедляется. Нарушение функции почек не влияет на выведение фузидиевой кислоты.

На выведение фузидиевой кислоты может влиять снижение концентрации альбуминов в плазме крови, соответственно снижается процент связанного с белком ЛС, повышается концентрация свободной фузидиевой кислоты в плазме и повышается выведение ЛС (повышается общий клиренс).

**Показания**

- Инфекции, вызванные чувствительными к ЛС микроорганизмами, в первую очередь стафилококками.
- С целью системного действия (внутри или в/в):
  - остеомиелит (острый и хронический), септический артрит;
  - стафилококковый сепсис;
  - инфекции кожи и мягких тканей;
  - инфекция у пациентов с муковисцидозом.
- Для местного (наружного) применения:
  - импетиго, карбункул, фурункул, инфицированные раны;
  - гидроаденит, фолликулит;
  - параногии, сикоз бороды;
  - эритразма;
  - обыкновенные угри;
  - вторично инфицированный атопический дерматит (как правило сопровождается стафилококковой колонизацией кожи);
  - бактериальные инфекции глаза — конъюнктивит, блефарит, ячмень, дакриоцистит, кератит, послеоперационные инфекции в связи с удалением инородных тел из конъюнктивы и роговицы.

**Способ применения и дозы**

**Внутри:** взрослым и детям старше 12 лет при тяжелых формах инфекции в таблетках по 500 мг 3 р/сут с интервалом 8 ч, при легких локализованных формах инфекции кожи и мягких тканей — по 250 мг 2 р/сут; суспензию взрослым и детям старше 12 лет по 15 мл 3 р/сут, детям 5—12 лет — по 10 мл 3 р/сут, детям 1—5 лет — по 5 мл 3 р/сут.

**В/в, инфузионно, капельно:** взрослым по 500 мг 3 р/сут, детям — из расчета 20 мг/кг массы тела в сутки в три введения, длительность инфузии не менее 2 ч.

**Приготовление инфузионных растворов:** 500 мг порошка фузидиевой кислоты (натриевой или диэтаноламиновой соли) предварительно растворяют в 10 мл прилагаемого в упаковке буферного раствора; этот раствор вводить в/в нельзя, его необходимо дополнительно развести в 250—500 мл раствора натрия хлорида для инъекций или в 5% растворе декстрозы для инъекций и только после дополнительного разведения вводить в/в капельно.

**Местно:**

- **в офтальмологии:** глазные капли закапывают в каждый глаз по 1 капле 2 раза в день, после достижения клинического эффекта продолжать инстилляцию ЛС в конъюнктивальный мешок еще 2 дня.
- **в дерматологической и хирургической практике:** мази, крем, гель наносят на кожу или раневую поверхность тонким слоем 2 р/сут, пропитанную препаратом марлевую повязку накладывают 1 р/сут. Мазевые формы без гормональных ЛС по показаниям и хорошей переносимости можно применять до 4 р/сут.

**Максимальная суточная доза для взрослых:** в/в 2 г, внутрь 3 г в 3 введения или в 3 приема.

**Средняя суточная доза для взрослых:** внутрь 1,5 г.

**Противопоказания****Для ЛС фузидиевой кислоты:**

- гиперчувствительность к фузидиевой кислоте и к вспомогательным компонентам в лекарственной форме;
- облитерирующие заболевания сосудов (для в/в введения).

**Для лекарственных форм фузидиевой кислоты с гормональными ЛС:**

- первичные бактериальные, микотические или вирусные поражения кожи;
- периоральный дерматит;
- туберкулез кожи;
- кожные проявления сифилиса;
- розовые угри;
- повышенная чувствительность к компонентам лекарственной формы.

**Предостережения, контроль терапии**

- Аллергия: перекрестная на все ЛС фузидиевой кислоты.
  - Нарушения функции печени: не рекомендуется применять фузидиевую кислоту у пациентов с заболеваниями печени (острый гепатит, хроническая/тяжелая печеночная недостаточность).
  - Беременность: ЛС не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием. Не следует назначать фузидиевую кислоту в III триместре беременности из-за риска развития ядерной желтухи у новорожденных в связи с высокой степенью связывания ЛС с белками плазмы.
  - Период грудного вскармливания: фузидиевая кислота проникает в грудное молоко в низких концентрациях. ЛС интенсивно связывается белками плазмы. Следует учитывать риск развития ядерной желтухи у недоношенных, новорожденных и детей первого месяца жизни. В период грудного вскармливания назначать ЛС с целью системного действия по показаниям только при отсутствии альтернативы. Абсолютных противопоказаний к применению в период грудного вскармливания нет.
  - Педиатрия: не применять у недоношенных, у новорожденных и у детей первого месяца жизни в связи с риском развития ядерной желтухи и у детей с желтухой и ацидозом.
- При облитерирующих заболеваниях сосудов в/в введение растворов фузидиевой кислоты противопоказано.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- тяжесть в эпигастральной области;
- боль в животе;
- диарея;

- рвота;
- повышение активности “печеночных” ферментов;
- повышение уровня билирубина в крови;
- холестаза;
- желтуха;
- в ряде случаев отмечается транзиторная желтуха после в/в введения высоких доз фузидиевой кислоты.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- эозинофилия.

**Другие эффекты (редко):**

- гранулоцитопения и тромбоцитопения (как правило транзиторные, проходят после отмены ЛС);
- после в/в введения — спазм венозных сосудов, тромбфлебит;
- при в/в и п/к введения возможно развитие некрозов.

**Передозировка**

**Симптомы:** специфических симптомов нет, резко выраженные возможные нежелательные реакции, в том числе редкие.

**Лечение:** симптоматическое, реанимационные мероприятия, диализ неэффективен.

**Взаимодействие**

| ЛС и группы  | Результат  |
|--------------|--|
| Антациды     | Замедление всасывания  |
| Холестирамин | Снижение концентрации фузидиевой кислоты в крови             |
| Канамицин    | Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту |

| ЛС и группы  | Результат  |
|--|--|
| Гентамицин   | Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту               |
| Ванкомицин   | Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту               |
| Цефалоридин  | Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту               |
| Карбенициллин  | Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту               |
| Растворы аминокислот, кровезамещающих и кальцийсодержащих ЛС | Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту               |
| Рифампицин   | Возможен антагонизм в отношении ряда штаммов или отсутствие взаимодействия |
| Некоторые бета-лактамы                                       | Возможен антагонизм в отношении ряда штаммов или отсутствие взаимодействия |
| Гликопептиды   | Антагонизм   |
| Фторхинолоны   | Антагонистический эффект   |

При pH ниже 7,4 в инфузионных растворах возможно выпадение фузидиевой кислоты в осадок.

Взаимодействию фузидиевой кислоты с различными антимикробными ЛС изучено недостаточно и данные неоднозначны.

**Синонимы**

Фузидин (Россия)

# Х



## Хемомицин (Немомycin)

Немофарм (Югославия)

Азитромицин (Azitromycin)  
Макролиды

### Форма выпуска

Капс. 250 мг № 6

### Основные эффекты

Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

К Хемомицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, стрептококки групп CF и G, *Staphylococcus aureus*, *St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducreyi*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp; а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Хемомицин не активен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

### Фармакокинетика

#### Всасывание.

Хемомицин быстро всасывается из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг Хемомицина максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37 %.

#### Распределение.

Хемомицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10—50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью прони-

кать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это в свою очередь определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию.

Хемомицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие курсы лечения.

#### Выведение.

Выведение Хемомицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14—20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема препарата и 41 ч — в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 р/сут.

### Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами.

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит).
- Скарлатина.
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит).
- Инфекции урогенитальной системы (неосложненный уретрит и/или цервицит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы).
- Болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (erythema migrans).
- Заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

### Способ применения и дозы

Хемомицин следует обязательно принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Препарат принимают 1 р/сут.

**При инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей** назначают по 500 мг/сут в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

**При неосложненном уретрите и/или цервиците** назначают однократно 1 г (4 капсул. по 250 мг).

**При болезни Лайма (боррелиозе)** для лечения начальной стадии (erythema migrans) назначают по 1 г (4 капсул. по 250 мг) в 1-й день и по 500 мг ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

**При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*,** назначают по 1 г/сут (4 капсул. по 250 мг) в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

В случае пропуска приема 1 дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 ч.

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов.
- При беременности препарат следует назначать в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает возможный

риск для плода. Кормление грудью на время лечения препаратом следует приостановить.

#### **Побочные эффекты**

##### **Со стороны ЖКТ:**

- возможны тошнота, диарея, боль в животе;
- редко — рвота, метеоризм, транзиторное повышение активности “печеночных” ферментов.

##### **Со стороны кожных покровов:**

- в отдельных случаях — сыпь.

#### **Взаимодействие**

Антацидные средства замедляют всасывание Хемомицина. Рекомендуется соблюдать перерыв по меньшей мере в 2 ч между приемами Хемомицина и антацидных препаратов.

В отличие от большинства макролидов, Хемомицин не связывается с ферментами комплекса цитохрома Р450, вследствие чего не проявляет реакции лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися по этому пути (теофиллин, терфенадин, варфарин, карбамазепин, фенитоин, триазолам, дигоксин, эрготамин, циклоспорин и др.).

#### **Регистрационное удостоверение:**

**П № 013856/01-2002 от 25.03.2002**

## Ц

**Цефазолин  
(Cefazolin)**

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 0,5 г; 1 г; 2 г

**Фармакокинетика**

После в/м введения в дозе 0,5 и 1 г максимальные концентрации в крови составляют 35—70 мг/л, после в/в введения 1 г — 180—200 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови составляет около 2 ч. Примерно на 80% связывается с белками плазмы. **Выводится** в основном с мочой в неизменном виде. Не подвергается метаболизму.

**Показания**

- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Острый мастит.
- Острый остеомиелит.
- Нетяжелые послеоперационные раневые инфекции (в комбинации с аминогликозидами).
- Стафилококковые инфекции, вызванные чувствительными к оксациллину штаммами.
- Предоперационная профилактика в хирургии.

**Способ применения и дозы****В/в или в/м.**

У детей: 25—100 мг/кг/сут в 2 введения.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при почечной недостаточности;
- заболеваниях кишечника — колите (в анамнезе).

**Побочные эффекты****Аллергические реакции немедленного типа:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

**Отсроченные аллергические реакции:**

- крапивница;
- кожный зуд;

- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны органов пищеварения:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Передозировка****Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания.**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                          | Результат  |
|--------------------------------------|--|
| Антикоагулянты<br>непрямого действия | Усиление антикоагулянтного действия  |
| "Петлевые диуретики"                 | Блокада канальцевой секреции при одновременном применении цефазолина и "петлевых диуретиков" |
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию | Повышение риска развития токсических реакций   |

**Синонимы**

Вулмизолин (Словакия), Золин (Индия), Золфин (Индия), Интразолин (Испания), Ифизол (Индия), Кефзол (Индия, Италия), Лизолин (Индия), Нацеф (Россия), Оризолин (Индия), Рефлин (Индия), Тотацеф (Италия), Цезолин (Индия), Цефазолин (Болгария, Австрия, Индия), Цефазолин Ватхэм (Россия), Цефазолин Никомед (Австрия), Цефазолин-КМП (Украина), Цефазолин-Гева (Израиль), Цефамезин (Словения, Турция), Цефезол (Россия), Цефзолин (Индия)

## Цефаклор (Cefaclor)

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Капс. 0,25 г; 0,5 г

Табл., п.о., ретард 0,375 г

Пор. лиоф. д/сусп. орал. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл

Гран. д/сусп. орал. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл; 0,375 г

### Фармакокинетика

После приема внутрь всасывается быстро и практически полностью. **Биодоступность** — 95%. Максимальные концентрации в крови после однократного приема капсул или суспензии в дозе 250, 500 и 1000 мг достигается через 0,5—1 ч и составляют — 7, 13 и 23 мг/л соответственно.  $T_{1/2}$  в крови — 0,8 ч. **Связывается** с белками плазмы на 25%. **Объем распределения** — 0,35 л/кг.

Не метаболизирует в организме. **Выводится** почками (60—85% в неизменном виде).  $T_{1/2}$  у пациентов с нарушением функции почек — 2,3—2,8 ч.

### Показания

- Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (пневмония, острый средний отит).
- Острый гнойный артрит, остеомиелит.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.

### Способ применения и дозы

**Внутри.** Таблетки ретард необходимо принимать вместе с пищей или в течение 1 ч после еды. Маленьким детям желательно назначать в виде суспензии.

**Продолжительность** курса лечения при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, составляет 7—10 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам.

### Предостережения, контроль терапии

#### Во время лечения следует:

- учитывать возможное получение положительных прямой и непрямой проб Кумбса, ложноположительной реакции мочи при определении глюкозы.

#### С осторожностью назначать:

- при почечной недостаточности;
- при лейкопении;
- при геморрагическом синдроме;
- при беременности;
- при кормлении грудью;
- в грудном возрасте (до 1 мес).

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь, зуд, зуд в области половых органов, крапивница, эозинофилия, артралгия, одышка, ангионевротический отек, конъюнктивит, синкопальные состояния, синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилаксия.

#### Со стороны органов пищеварения:

- анорексия, запор, диспепсия (диарея, тошнота, рвота), псевдомембранозный колит, абдоминальные боли, гепатит, холестатическая желтуха.

#### Со стороны ЦНС (редко):

- возбуждение, тревожность, бессонница, головокружение, парестезии, двигательное возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации, астения.

#### Со стороны мочеполовой системы:

- нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, дизурия, никтурия, вагинит.

#### Со стороны системы кроветворения:

- гипопластическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, кровотечения.

#### Другие эффекты:

- гиперазотемия, повышение содержания мочевины, гиперкреатининемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия, кандидомикоз, суперинфекция, потливость.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, диарея.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Антациды, содержащие магния или алюминия гидроксид | Замедление всасывания таблеток ретард   |
| Антикоагулянты непрямого действия                  | Усиление антикоагулянтного действия   |
| Блокаторы канальцевой секреции                     | Увеличение концентраций ЛС в плазме, усиление нефротоксического эффекта                     |
| "Петлевые диуретики"                               | Блокада канальцевой секреции при одновременном применении цефаклора и "петлевых диуретиков" |
| Тетрациклины                                       | Ослабление антимикробного эффекта   |
| Фенилбутазон                                       | Усиление нефротоксического действия   |
| Хлорамфеникол                                      | Ослабление антимикробного эффекта   |

**Синонимы**

Альфацет (Югославия), Верцеф (Индия), Цеклор (Италия), Цеклор Стада Международный (Германия)

## Цефалексин (Cefalexin)

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Табл. 250 мг; 500 мг; 1 г

Капс. 250 мг; 500 мг

Пор. д/супс. орал. 125 мг/5 мл; 250 мг/5 мл

**Фармакокинетика**

После приема внутрь в дозе 500 мг и 1 г максимальные концентрации в крови составляют 9 и 17 мг/л. Абсолютная биодоступность — 90% и не зависит от пищи. Связь с белками плазмы около 20%.  $T_{1/2}$  — 0,8 ч. Не метаболизирует в организме. Около 80% ЛС **выводится** с мочой в неизменном виде.

**Показания**

- Стрептококковый тонзиллит (ангина).
- Нетяжелые внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Острый артрит.
- Нетяжелые стафилококковые инфекции.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** 0,5—1 г 4 р/сут.

У детей 30—60 мг/кг/сут в 3—4 приема.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при почечной недостаточности;
- при псевдомембранозном колите (в анамнезе);
- в грудном возрасте (до 6 мес);
- при беременности;
- при кормлении грудью.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Передозировка**

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                          | Результат                           |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Антикоагулянты<br>непрямого действия | Усиление антикоагулянтного действия |
| Индометацин,<br>салицилаты           | Замедление<br>экскреции цефалексина |

**Синонимы**

Оспексин (Австрия), Палитрекс (Австрия), Споридекс (Индия), Цефаклен (Словакия), Цефалексин АКОС (Россия), Цефалексин-Тева (Израиль)

## Цефепим (Cefepime)

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 0,5 г; 1 г; 2 г

**Фармакокинетика**

После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации в крови составляют 75 мг/л, после в/в введения 2 г — 190 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови — 2 ч. Примерно на 20% связывается с белками плазмы. **Проникает** через ГЭБ при менингите. 75—90% введенной дозы **выводится** с мочой в неизменном виде.

**Показания**

- Госпитальные инфекции (пневмония, в том числе у пациентов на ИВЛ; инфекции мочевыводящих путей; интраабдоминальные и гинекологические инфекции (в сочетании с метронидазолом); послеоперационные раневые инфекции; сепсис.

- Инфекции на фоне нейтропении.
- Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*.
- Инфекции, вызванные резистентными к цефалоспорином III поколения энтеробактериями.

### Способ применения и дозы

**В/в** в дозе 1—2 г 2 р/сут, при нейтропении — 2 г 3 р/сут.

У детей — 50 мг/кг/сут 2 введения.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать:

- при беременности;
- при кормлении грудью;
- в период недоношенности;
- при гипербилирубинемии (у новорожденных);
- при колите (в анамнезе).

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

#### Местные реакции:

- боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;

#### Со стороны системы кроветворения (редко):

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

#### Суперинфекции:

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile*.

### Передозировка

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС    | Результат                        |
|----------------|----------------------------------|
| Аминогликозиды | Фармацевтическая несовместимость |

| Группы и ЛС                              | Результат  |
|--|--|
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию     | Повышение концентрации цефепима в сыворотке, удлинение $T_{1/2}$ и усиление его нефротоксичности (повышается риск развития нефронекроза) |
| Антикоагулянты непрямого действия        | Повышение эффективности непрямых антикоагулянтов за счет подавления кишечной микрофлоры (снижает протромбиновый индекс)                  |
| Блокаторы $H_2$ -гистаминовых рецепторов | Уменьшение биодоступности вследствие изменения внутрижелудочного pH  |
| НПВС                                     | Замедление экскреции цефепима и повышение риска развития кровотечения  |
| Гепарин, другие антимикробные ЛС         | Фармацевтически несовместим  |

### Синонимы

Максипим (Италия)

## Цефиксим (Cefixime)

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Табл. 400 мг

Пор. д/сusp. орал. 100 мг/5 мл

### Фармакокинетика

После приема внутрь в дозе 400 мг максимальные концентрации в крови достигаются через 3—4 ч и составляют в среднем 3,6 мг/л. Абсолютная биодоступность — 50%. Пища существенно не влияет на степень всасывания цефиксима. Препарат на 65% связывается с белками плазмы.  $T_{1/2}$  в крови — 3—4 ч. За 24 ч с мочой выводится 20—30% принятой дозы ЛС.

### Показания

- Внебольничные респираторные инфекции (обострение хронического бронхита, пневмония, острый средний отит, синусит).
- Инфекции мочевыводящих путей (внебольничные и госпитальные) — пиелонефрит, острый и рецидивирующий цистит.
- Кишечные инфекции (особенно у детей) — шигеллезы, сальмонеллезы, диарея путешественников.
- Острая гонорея.

**Способ применения и дозы****Внутрь** в дозе 400 мг 1 р/сут.

У детей — 8 мг/кг/сут 1 прием.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Побочные эффекты****Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении;

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны органов пищеварения:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile*.

**Передозировка****Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.**Синонимы**

Супракс (Иордания), Супракс (Венгрия), Цефспан (Япония)

**Цефоперазон  
(Cefoperazone)**

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**Пор. *д/ин.* 250 мг; 500 мг; 1г; 2 г**Фармакокинетика**

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 25 мг/л, после в/в введения 1 г — 125 мг/л, после 2 г — 260 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови — 1,9—2,5 ч. В крови на 80—90% связывается с белками плазмы. Не проникает через ГЭБ. Высокие концентрации достигаются в желче, кишечнике, брюшной полости. **Биотрансформируется** в печени. Особенностью фармакокинетики является преимущественно билиарная экскреция ЛС.

**Показания**

- Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*.
- Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии (пневмония, сепсис).

- Интраабдоминальные инфекции (в комбинации с линкозамидами или метронидазолом).
- Инфекции печени и желчевыводящих путей.
- Инфекции на фоне нейтропении.

**Способ применения и дозы****В/в** или **в/м** в дозе 1—2 г 2 р/сут.

У детей — 50—100 мг/кг/сут 2—3 введения.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при почечно-печеночной недостаточности;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения, эозинофилия.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile*.

**Передозировка****Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.**Взаимодействие**

| Группы и ЛС    | Результат   |
|----------------|---|
| Аминогликозиды | Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (при необходимости проведения комбинированной терапии цефоперазоны и |

| Группы и ЛС                | Результат   |
|----------------------------|---|
|                            | аминогликозидом назначают в виде последовательного дробного в/в введения с использованием двух отдельных в/в катетеров) |
| Пероральные антикоагулянты | Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения  |
| Тромболитики               | Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения  |
| Гепарин                    | Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения  |
| Этанол                     | Развитие дисульфирамоподобных реакций   |

**Синонимы**

Дардум (Италия), Медоцеф (Кипр), Цефобид (Италия), Цефоперабол (Россия)

## Цефоперазон/Сульбактам (Cefoperazone/Sulbactam)

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 2 г (цефоперазон:сульбактам 1:1)

**Фармакокинетика**

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 25 мг/л, после в/в введения 1 г — 125 мг/л, после в/в 2 г — 260 мг/л. Период полувыведения — 1,9—2,5 ч. На 80—90% связывается с белками плазмы. Не проникает через ГЭВ. Высокие концентрации достигаются в желче, кишечнике, брюшной полости. **Биотрансформируется** в печени. Особенностью фармакокинетики является преимущественно билиарная экскреция ЛС.

Сульбактам не оказывает существенного влияния на фармакокинетику цефоперазона.

**Показания**

- Госпитальные интраабдоминальные инфекции (перитонит, внутрибрюшные абсцессы, инфицированный панкреонекроз, инфекции печени и желчевыводящих путей).
- Госпитальные инфекции малого таза.
- Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии.
- Госпитальный сепсис (кроме ангиогенного).

**Способ применения и дозы**

В/в в дозе 2—4 г 2 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при почечно-печеночной недостаточности;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *S. difficile*.

**Передозировка**

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС    | Результат  |
|----------------|--|
| Аминогликозиды | Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (при необходимости проведения комбинированной терапии цефоперазоны и аминогликозиды назначают в виде последовательного дробного в/в введения с использованием двух отдельных в/в катетеров) |

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

| Группы и ЛС                | Результат  |
|----------------------------|--|
| Пероральные антикоагулянты | Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения |
| Тромболитики               | Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения |
| Гепарин                    | Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения |
| Этанол                     | Развитие дисульфирамоподобных реакций                          |

**Синонимы**

Сульперазон (Турция)

**Цефотаксим  
(Cefotaxime)**

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 250 мг; 500 мг; 1; 2 г

**Фармакокинетика**

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 15,4 мг/л, после в/в введения 1 г — 40—80 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови — 1,1 ч. Примерно на 30—50% связывается с белками плазмы. Особенностью фармакокинетики является **метаболизм** ЛС в печени с образованием метаболита, обладающего собственной антимикробной активностью и синергидным действием с цефотаксимом. Хорошо проникает через ГЭБ при менингите. Примерно 50% введенной дозы выводится с мочой, остальная часть — метаболизирует и **выводится** с мочой и фекалиями.

**Показания**

- Внебольничная пневмония тяжелого течения.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом), нетяжелые госпитальные интраабдоминальные инфекции.
- Гнойный менингит.
- Острая гонорея.
- Генерализованный сальмонеллез.
- Послеоперационные инфекции кожи и мягких тканей.

**Способ применения и дозы****В/в или в/м.**

У детей — 50—100 мг/кг/сут в 3 введения, при менингите — 200 мг/кг/сут в 4—6 введений.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- в период новорожденности;
- при кормлении грудью (в незначительных концентрациях выделяется с молоком);
- при хронической почечной недостаточности.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- транзиторное повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile*.

**Передозировка****Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                          | Результат   |
|--------------------------------------|---|
| Аминогликозиды                       | Фармацевтическая несовместимость                              |
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию | Увеличение плазменных концентраций цефотаксима                |
| НПВС                                 | Увеличение риска кровотечений при сочетании с антиагрегантами |
| Р-ры других антибактериальных ЛС     | Фармацевтически несовместим в одном шприце или капельнице     |

**Синонимы**

Дуатакс (Индия), Интратаксим (Испания), Кефотекс (Индия), Клафобрин (Россия), Клафоран (Франция), Лифоран (Индия), Оритаксим (Индия), Талцеф (Индия), Тарцефоксим (Польша), Тиротакс (Португалия), Цетакс (Индия), Цефабол (Россия), Цефантрал (Индия), Цефосин (Россия), Цефотаксим-КМП (Украина), Цефтакс (Индия)

## Цефтазидим (Ceftazidime)

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Пор.  $\partial$ /ин. 250 мг; 500 мг; 1 г; 2 г

**Фармакокинетика**

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 20 мг/л, после в/в введения 1 г — 77 мг/л, после в/в 2 г — 185 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови — 1,9 ч. Связывание с белками плазмы менее 10%. Хорошо проникает через ГЭБ при менингите. 90% введенной дозы ЛС выводится с мочой.

**Показания**

- Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*.
- Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии (пневмония, сепсис).
- Интраабдоминальные инфекции (в комбинации с линкозамидами или метронидазолом).
- Инфекции на фоне нейтропении.
- Инфекции у пациентов с муковисцидозом.

**Способ применения и дозы**

В/в или в/м в дозе 1—2 г 3 р/сут.

У детей — 30—100 мг/кг/сут 2—3 введения.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при почечной недостаточности;
- при беременности (I триместр);
- в период новорожденности.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;

- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile*.

**Передозировка**

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС    | Результат                        |
|----------------|----------------------------------|
| Аминогликозиды | Фармацевтическая несовместимость |
| Ванкомицин     | Фармацевтическая несовместимость |
| Гепарин        | Фармацевтическая несовместимость |

**Синонимы**

Биотум (Польша), Вицеф (Россия), Кефадим (Испания), Тизим (Индия), Фортазим (Индия), Фортум (Италия), Цефтидин (Индия)

## Цефтибутен (Ceftibuten)

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Капс. 200 мг; 400 мг

Пор.  $\partial$ /сусп. орал. 180 мг/5 мл

**Фармакокинетика**

После приема внутрь в дозе 200 мг максимальные концентрации в крови достигаются через 3 ч и составляют 9,3 мг/л. Абсолютная биодоступность — 80%. Пища снижает степень всасывания цефтибутена. Связывается с белками плазмы на 65—77%.  $T_{1/2}$  в крови составляет 1,8—2 ч. **Выводится** с мочой, 80% — в неизменном виде.

**Показания**

- Инфекции мочевыводящих путей (внебольничные и госпитальные), пиелонефрит, острый и рецидивирующий цистит.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** в дозе 400 мг 1 р/сут или 200 мг 2 р/сут.

У детей — 9 мг/кг/сут в 1 прием.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при беременности;
- при кормлении грудью;
- при хроническом колите (в т.ч. в анамнезе).

**Побочные эффекты****Аллергические реакции:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *S. difficile*.

**Передозировка**

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| Антагонисты H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов | Уменьшение биодоступности вследствие изменения внутрижелудочного pH |

| Группы и ЛС                       | Результат   |
|-----------------------------------|---|
| Аминогликозиды                    | Блокирование секреции цефтибутена, повышение его концентрации в сыворотке, удлинение T <sub>1/2</sub>                   |
| Антикоагулянты непрямого действия | Повышение эффективности непрямым антикоагулянтов за счет подавления кишечной микрофлоры (снижает протромбиновый индекс) |

**Синонимы**

Цедекс (Италия)

**Цефтриаксон (Ceftriaxone)**

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 250 мг; 500 мг; 1 г; 2 г

**Фармакокинетика**

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 40—85 мг/л, после в/в введения 1 г — 160 мг/л. T<sub>1/2</sub> в крови — 8 ч. Примерно на 85—95% связывается с белками плазмы. **Не метаболизирует** в организме. Хорошо **проникает** через ГЭБ при менингите. Имеет двойной путь элиминации — примерно 60% введенной дозы **выводится** с мочой в неизменном виде, 40% — с фекалиями.

**Показания**

- Внебольничная пневмония тяжелого течения.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом), нетяжелые госпитальные интраабдоминальные инфекции.
- Гнойный менингит.
- Острая гонорея.
- Генерализованный сальмонеллез.
- Послеоперационные инфекции кожи и мягких тканей.
- Острый средний отит.

**Способ применения и дозы**

**В/в или в/м.**

Внебольничные инфекции: 1 г 1 р/сут.

Госпитальные инфекции: 2 г 1 р/сут.

Менингит: 2 г 2 р/сут.

Острая гонорея: 250 мг (в/м) однократно.

У детей — 30—50 мг/кг/сут в 1 введение, при тяжелых инфекциях — 80 мг/кг/сут, при менингите — 100 мг/кг/сут в 2 введения.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- новорожденным до 7 дней;
- при гипербилирубинемии у новорожденных;
- недоношенным детям;
- при почечной/печеночной недостаточности;
- при неспецифическом язвенном колите, энтерите или колите, связанным с применением антимикробных ЛС;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- псевдохолелитиаз, гипербилирубинемия и желтуха у новорожденных; особенно у недоношенных;
- транзиторное повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile*.

**Передозировка**

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                                    | Результат                             |
|--|---------------------------------------|
| НПВС и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов | Повышение риска развития кровотечения |
| Р-ры, содержащие другие антибактериальные ЛС   | Фармацевтическая несовместимость      |

**Синонимы**

Биотраксон (Польша), Ифициф (Индия), Лендацин (Словения), Лифаксон (Индия), Лонгацеф (Португалия), Мегион (Португалия), Роцефин (Швейцария), Терцеф (Болгария), Тороцеф (Индия), Триаксон (Индия), Троксон (Индия), Форцеф (Турция), Цефаксон (Индия), Цефсон (Турция), Цефтриаксон-АКОС (Россия), Цефтриаксон-КМП (Украина), Цефтриаксон ПНИТИА (Россия), Цефтрон (Бангладеш)

**Цефуроксим (Cefuroxime)**

Цефалоспорины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 250 мг; 750 мг; 1,5 г

**Фармакокинетика**

После в/м введения в дозе 500 мг и 1 г максимальные концентрации в крови составляют 27 и 40 мг/л, после в/в введения 1 г — 110 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови — 1,2—1,5 ч. На 30—50% связывается с белками плазмы. **Выводится** в основном с мочой в неизмененном виде. Не подвергается **метаболизму**.

**Показания**

- Внебольничная пневмония.
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом).
- Острый артрит.
- Острый остеомиелит.
- Стафилококковые инфекции (чувствительные к оксациллину).
- Предоперационная профилактика в хирургии.

**Способ применения и дозы**

**В/в или в/м.**

У детей — 50—100 мг/кг/сут в 3 введения.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при почечной недостаточности;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;

- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- транзиторное повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз.

**Передозировка**

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                  | Результат  |
|------------------------------|--|
| Аминогликозиды               | Фармацевтическая несовместимость   |
| "Петлевые" диуретики         | Замедление канальной секреции, снижение почечного клиренса, повышение концентрации в плазме и увеличение $T_{1/2}$ цефуроксима |
| Натрия бикарбоната р-р 2,74% | Фармацевтическая несовместимость   |

**Синонимы**

Аксетил (Кипр), Зинацеф (Италия), Зиннат (Великобритания), Кетоцеф (Хорватия), Суперо (Италия), Цефуксим (Индия), Цефурабол (Россия)

## Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны  
(Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Табл., п.о., 250 мг; 500 мг; 750 мг

Р-р  $\partial$ /инф. 200 мг/100 мл; 100 мг/50 мл

Конц.  $\partial$ /инф. 100 мг/10 мл

Капли глазн. 0,3 %

**Фармакокинетика**

Хорошо всасывается при приеме внутрь; абсолютная биодоступность составляет 63—77%. Максимальная концентрация в крови достигается через 1—1,5 ч и при дозах 250, 500 и 750 мг составляет 0,1, 0,2 и 0,4 мг/мл соответственно. Прием пищи замедляет всасывание. После 60 мин в/в инфузии в дозах 200 и 400 мг максимум в крови — 2,1 и 4,6 мг/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, жидкости кожного волдыря; 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 в/в введении — 5—6 ч.

**Биотрансформируется** в печени (15—30%) с образованием малоактивных метаболитов. **Выводится** в основном почками (путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции) в неизменном виде (при приеме внутрь — 40—50%, после в/в введения — 50—70%) и в виде метаболитов (при приеме внутрь — 15%, при в/в введении — 10%), остальная часть — через ЖКТ (с желчью и фекалиями); небольшое количество экскретируется лактирующими молочными железами. Концентрации в моче значительно превосходят МИК для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Не выявлено кумуляции после приема внутрь в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 5 дней или в/в введения по 100, 150 и 200 мг 2 р/сут в течение 7 дней.

При циррозе печени фармакокинетика не изменяется, у пациентов с почечной недостаточностью удлиняется  $T_{1/2}$ .

**Показания**

- Инфекции ЛОР-органов (синусит, мастоидит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, пневмония, кроме пневмококковой, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз).
- Мочеполовые инфекции (цистит, пиелонефрит, простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит).
- Инфекции, передаваемые половым путем (гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз).
- Инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, инфекции наружного слухового прохода, абсцессы, целлюлиты).
- Инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит).

- Кишечные инфекции.
- Туберкулез (тяжелые формы, вызванные резистентными к основным противотуберкулезным ЛС штаммами микобактерий) в сочетании с противотуберкулезными ЛС.
- Профилактика мочевых инфекций при урологических вмешательствах.
- Местно — инфекционно-воспалительные заболевания глаз (конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, кератит, кератоконъюнктивит, бактериальная язва роговицы).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** (не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости) по 250 мг (при тяжелых инфекциях — по 500—750 мг) 2 р/сут.

**В/в** — по 200—400 мг (при тяжелых инфекциях — 600—800 мг) 2 р/сут. Продолжительность инфузии составляет 30 мин при дозе 200 мг и 60 мин — при дозе 400 мг и выше.

**Местно:** по 1—2 капле в глаз каждые 4 ч, при тяжелых инфекциях — по 2 капле в глаз каждый час.

**Максимальная разовая доза** — 750 мг.

**Максимальная суточная доза** — 2000 мг.

**Средние суточные дозы** для взрослых — 500—1000 мг (внутрь).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к др. фторхинолонам и хинолонам).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Детский и подростковый возраст (до окончания периода интенсивного роста).
- Беременность.
- Кормление грудью (на период лечения прекращают).

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать:

- при патологии ЦНС в анамнезе: психических заболеваниях, эпилепсии, понижении судорожного порога, апopleксии;
- при тяжелом атеросклерозе сосудов головного мозга (риск нарушения кровоснабжения, инсульта);
- в пожилом возрасте;
- при тяжелых нарушениях функции почек и печени (необходим контроль концентрации в плазме крови);
- подросткам до 18 лет (назначается при очень тяжелых инфекциях только в случае резистентности возбудителя к другим химиотерапевтическим ЛС).

В период лечения следует избегать солнечного и УФ-облучения, интенсивных физических нагрузок, контролировать питьевой режим, рН мочи.

Может понижать скорость психомоторных реакций, особенно на фоне алкоголя, что следует учитывать пациентам, работающим с потенци-

ально опасными механизмами или управляющими транспортными ЛС.

Если развивается тяжелая диарея, необходимо исключить псевдомембранозный колит (при котором ципрофлоксацин противопоказан).

Одновременное в/в введение барбитуратов требует контроля функции сердечно-сосудистой системы (АД, показатели ЭКГ).

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЦНС:

- острый психоз;
- агитация;
- спутанность сознания;
- галлюцинации;
- дрожание;
- головокружение;
- головная боль;
- нервозность;
- сонливость;
- бессонница.

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- покраснение;
- одышка;
- отечность лица или шеи;
- васкулит.

#### Со стороны органов пищеварения:

- боль или неприятные ощущения в животе;
- диарея;
- тошнота или рвота.

#### Со стороны почек:

- интерстициальный нефрит (кровь в моче или мутная моча, повышенная температура, сыпь, отечность стоп или лодыжек).

#### Другие эффекты:

- фотосенсибилизация.

### Передозировка

**Симптомы:** специфических симптомов нет.

**Лечение:** антидота нет. Отмена ЛС, промывание желудка, применение рвотных ЛС, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи, дополнительно — гемодиализ и перитонеальный диализ; все мероприятия проводятся на фоне поддержания жизненно важных функций.

### Взаимодействие


| Группы и ЛС                                  | Результат  |
|--|--|
| Антациды, содержащие алюминий и (или) магний | Замедление всасывания ципрофлоксацина            |
| Магнийсодержащие слабительные ЛС             | Замедление всасывания ципрофлоксацина            |
| Варфарин                                     | Снижение плазменных концентраций ципрофлоксацина |

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

| Группы и ЛС    | Результат  |
|----------------|--|
| Железа сульфат | Замедление всасывания цiproфлоксацина                  |
| Кофеин         | Возможно повышение концентрации метилксантинов в крови |
| Теофиллин      | Возможно повышение концентрации метилксантинов в крови |

**Синонимы**

Акваципро (Индия), Арфллок (Индия), Афеноксин (Греция), Веро-ципрофлоксацин (Индия), Зиндолин (Кипр), Ифиципро (Индия), Квинтор (Индия), Квипро (Испания), Лайпроквин (Индия), Липрохин (Индия), Медоциприн (Кипр), Микрофллок (Индия), Неофллоксин (Бангладеш), Проципро (Индия), Реципро (Индия), Сифллок (Турция), Тацип (Индия), Цепрова (Индия), Цефобак (Индия), Циллоксан (Бельгия), Циплокс (Индия), Ципринол (Словения), Ципробай (Германия), Ципробид (Индия), Ципрова (Индия), Ципровин (Индия), Ципродар (Иордания), Ципроквин (Индия), Ципролет (Индия), Ципромед (Индия), Цифран (Индия)



**Ципролет®  
(Ciprolet®)**  
Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия)

Цiproфлоксацин (Ciprofloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны

**Форма выпуска**

Р-р  $\theta$  /ин. 200 мг; фл. 100 мл

Табл. 250 мг; 500 мг

Капли глазн. 3 мг/мл

**Основные эффекты**

Спектр действия цiproфлоксацина включает следующие виды грам(-) и грам(+) микроорганизмов: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (индолположительные и индолотрицательные), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*.

Цiproфлоксацин эффективен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы.

Чувствительность к цiproфлоксацину варьирует у *Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *E. faecalis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *M. hominis*, *M. tuberculosis*, *M. fortuitum*.

Чаще всего резистентны: *E. faecium*, *U. urealyticum*, *N. asteroides*.

Анаэробы за некоторым исключением умеренно чувствительны (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.) или устойчивы (*Bacteroides* spp.).

Цiproфлоксацин не действует на *T. pallidum* и грибы.

Резистентность к цiproфлоксацину вырабатывается медленно и постепенно, плазмидная резистентность отсутствует. Цiproфлоксацин активен в отношении возбудителей, резистентных, например, к бета-лактамам антибиотикам, аминогликозидам или тетрациклинам.

Цiproфлоксацин не нарушает нормальную кишечную и вагинальную микрофлору.

**Фармакокинетика**

Цiproфлоксацин быстро и хорошо всасывается после приема препарата (биодоступность составляет 70—80%). Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 60—90 мин. Объем распределения — 2—3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительно (20—40%). Цiproфлоксацин хорошо проникает в органы и ткани. Примерно через 2 ч после приема внутрь или в/в введения он обнаруживается в тканях и жидкостях организма во много раз в больших концентрациях, чем в сыворотке крови.

Цiproфлоксацин выводится из организма в основном в неизменном виде главным образом через почки. Период полувыведения из плазмы как после приема внутрь, так и после в/в введения составляет от 3 до 5 ч.

Значительные количества препарата выводятся также с желчью и калом, поэтому только значительные нарушения функции почек ведут к замедлению выведения.

**Показания**

Лечение неосложненных и осложненных инфекций, вызванных возбудителями, чувствительными к препарату:

- Инфекции дыхательных путей. При амбулаторном лечении пневмококковых пневмоний цiproфлоксацин не является препаратом первой очереди, но он показан при пневмониях, вызываемых, например, клебсиеллами, энтеробактером, бактериями рода *Pseudomonas*, гемофильными палочками, бактериями рода *Branhamella*, легионеллами, стафилококками.
- Инфекции среднего уха и придаточных пазух носа, особенно если они вызваны грамотрицательными бактериями, включая бактерии рода *Pseudomonas* или стафилококками.
- Инфекции глаз.
- Инфекции почек и мочевыводящих путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции органов малого таза (включая аднексит и простатит).
- Гонорея.
- Инфекции ЖКТ.

- Инфекции желчного пузыря и желчевыводящих путей.
- Перитонит.
- Сепсис.

Профилактика и лечение инфекций у больных со сниженным иммунитетом (например, при лечении иммунодепрессантами и при нейтропении).

Избирательная деконтаминация кишечника на фоне лечения иммунодепрессантами.

### Способ применения и дозы

При отсутствии особых предписаний врача рекомендуются следующие ориентировочные дозы:

| Показания к применению  | Разовые/суточные дозы для взрослых |
|---|------------------------------------|
| Инфекции дыхательных путей  | 2×250—500 мг                       |
| Неосложненные инфекции нижних и верхних мочевых путей                 | 2×125 мг                           |
| Осложненные инфекции мочевых путей (в зависимости от степени тяжести) | 2×250—500 мг                       |
| Прочие инфекции   | 2×500 мг                           |

При инфекциях тяжелого течения, например, при рецидивирующих инфекциях у больных муковисцидозом, инфекциях брюшной полости, костей и суставов, вызванных *Pseudomonas* или стафилококками, а также при пневмониях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, суточную дозу следует увеличить до 1,5 г (2×750 мг) при приеме внутрь, если лечение не проводится внутривенно.

Острую гонорею и острый неосложненный цистит у женщин можно лечить разовой дозой 500 мг.

Рекомендуется продолжать лечение в течение не менее 3 дней после нормализации температуры или исчезновения клинических симптомов. Длительность лечения при острой неосложненной гонорее и цистите составляет 1 день.

При инфекциях почек, мочевыводящих путей и брюшной полости — до 7 дней.

При остеомиелите курс лечения может составлять до 2 мес.

При остальных инфекциях курс лечения — 7—14 дней.

У больных со сниженным иммунитетом лечение проводят в течение всего периода нейтропении.

### Больные с нарушением функции почек.

При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин (или уровне сывороточного креатинина выше 3 мг/100 мл) назначают: 2 р/сут половинную стандартную дозу или 1 р/сут полную стандартную дозу.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и другим препаратам группы хинолонов.

- Беременность.
- Лактация.
- Детский и подростковый возраст.

### Предостережения, контроль терапии

- У больных пожилого возраста ципрофлоксацин следует применять с осторожностью.
- Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС ципрофлоксацин следует назначать только по жизненным показаниям.
- Во время лечения ципрофлоксацином необходима адекватная гидратация для профилактики возможной кристаллурии.

### Регистрационные удостоверения

(капли глаз.): П № 012765/01-2001 от 13.03.2001  
(р-р д/инф., табл.): П-8-242 № 008395 от 29.04.1998



## Цифран (Cifran)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны

### Форма выпуска

Табл., п.о., 250 мг; 500 мг

Р-р д/ин. 200 мг; фл. 100 мл

Капли глаз. 30 мг/мл; фл. 10 мл

### Основные эффекты

Противомикробный препарат широкого спектра действия. Действует бактерицидно. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и в фазе покоя. Цифран повышает проницаемость клеточной оболочки бактерий.

### Показания

Инфекции и воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами.

- Инфекции дыхательных путей (госпитальная пневмония, хронический бронхит, инфицированные бронхоэктазы, в т.ч. у больных муковисцидозом).
- ЛОР-органов (в т.ч. отит, синусит, мастоидит).
- Инфекции мочеполовой системы (острый и хронический пиелонефрит, простатит, цистит, эпидидимит; гонорея).
- Инфекционные состояния ЖКТ (в т.ч. брюшной тиф, перитонит, интраабдоминальные абсцессы, холангит, холецистит, эмпиема желчного пузыря).
- Инфекции кожных покровов, слизистых оболочек и мягких тканей.

- Инфекции костей и суставов (остеомиелит, острый гнойный артрит).
- Сепсис, бактериемия.
- В офтальмологии: бактериальные конъюнктивиты, бактериальная язва роговицы.

#### Способ применения и дозы

Заболевания нижних отделов дыхательных путей средней тяжести и тяжелые — по 500—750 мг 2 р/сут; неосложненные заболевания почек и мочевыводящих путей — по 250 мг 2 р/сут внутрь, а в осложненных случаях по 500 мг 2 р/сут; для лечения гонореи рекомендуется однократный прием Цифрана в дозе 500 мг; гинекологические заболевания, энтериты и колиты с тяжелым течением и высокой температурой, простититы, остеомиелиты — по 500 мг 2 р/сут (для лечения банальной диареи можно использовать в дозе 250 мг 2 р/сут). Для в/в введения разовая доза раствора для в/в инфузий — 200 мг (при тяжелых инфекциях — 400 мг), кратность введения — 2 р/сут.

#### Регистрационные удостоверения

(р-р д/инф.): П № 014412/01-2002 -1.10.2002  
(табл.): П № 014412/02-2002 -1.10.2002  
(капли глазн.): П-8-242 № 010128 20.03.98

### Цифран® ОД (Cifran® OD)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны

#### Форма выпуска

Табл. пролонгированного действия, п.о., 500 мг;  
1000 мг

#### Основные эффекты

Противомикробный препарат широкого спектра действия. Действует бактерицидно. Препар

рат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и в фазе покоя; повышает проницаемость клеточной оболочки бактерий. Цифран ОД таблетки обеспечивают длительное, равномерное высвобождение ципрофлоксацина, при этом препарат принимается только один раз в день.

#### Показания

Инфекции и воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами.

- Инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела дыхательного тракта, включая пневмонию, обострение хронического бронхита и инфекционные осложнения муковисцидоза.
- Острый синусит.
- Пиелонефрит, цистит (в т.ч. осложненный).
- Хронический бактериальный простатит.
- Гонорея.
- Осложненные внутрибрюшные воспалительные заболевания (применяется в комбинации с метронидазолом).
- Холецистит, холангит.
- Воспалительные заболевания кожных покровов.
- Воспалительные заболевания костей и суставов (в т.ч. острый и хрон. остеомиелит).
- Диарея инфекционного генеза.

#### Способ применения и дозы

Инфекции нижних дыхательных путей — по 1000—1500 мг 1 р/сут 7—14 дней; острый синусит — 1000 мг 1 р/сут — 10 дней. Инфекции мочевыводящих путей — по 500—1000 мг 1 р/сут внутрь 3—10 дней; внутрибрюшные инфекции 1000 мг однократно в сут 7—14 дней, диарея инфекционного генеза 1000 мг 1 р/сут 5—7 дней, хронический бактериальный простатит по 1000 однократно в день — 28 сут, остеомиелиты — по 1000 мг 1 р/сут 4—6 нед.

#### Регистрационное удостоверение:

П № 014995/01-2003 от 02.06.03

## Э

**Эбастин  
(Ebastine)**

Антигистаминные ЛС

**Форма выпуска**

Табл., п.о., 10 мг

**Механизм действия**

Блокирует гистаминовые  $H_1$ -рецепторы. Предупреждает вызываемые гистамином спазмы гладкой мускулатуры (в т.ч. бронхов) и повышение сосудистой проницаемости, ограничивает высвобождение медиаторов аллергии, уменьшает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов.

**Основные эффекты**

- Оказывает длительное антигистаминное и противоаллергическое действие. После однократного приема 0,01 г внутрь, антигистаминное действие начинается через 1 ч и сохраняется в течение 48 ч. После 5-дневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч за счет активного метаболита.
- Обладает незначительной седативной и холиноблокирующей активностью.
- В дозах до 0,08 г не удлиняет интервал QT на ЭКГ.

**Фармакокинетика**

**Абсорбция** составляет 90—95%; **метаболизируется** в печени, превращаясь в активный метаболит каребастин. Жирная пища ускоряет абсорбцию (концентрация в крови возрастает в 1,5 раза) и пресистемный метаболизм (образование каребастина).  $C_{max}$  после однократного приема 10 мг достигается через 2,6—4 ч ( $C_{max} = 80—100$  нг/мл). Стационарная концентрация достигается через 3—5 дней и составляет 130—160 нг/мл. **Связывание** с белками плазмы эбастина и каребастина составляет более 95%.  $T_{1/2}$  каребастина — 15—19 ч, он **выводится** почками (60—70%), в виде конъюгатов. При почечной недостаточности  $T_{1/2}$  возрастает до 23—26 ч, при печеночной недостаточности — до 27 ч.

**Показания**

- Аллергический ринит.

**Другие показания:**

- аллергический конъюнктивит, хроническая идиопатическая крапивница.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** назначают 1 р/сут независимо от приема пищи. Взрослым при сезонном аллергическом рините и хронической идиопатической крапивнице — обычно 10 мг, в более серьезных случаях (например, при круглогодичном аллергическом рините — 20 мг).

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст до 12 лет.

**Предостережения, контроль терапии**

- В терапевтических дозах не влияет на способность к вождению автомобиля и к управлению механизмами.

**С осторожностью назначать:**

- при печеночной и/или почечной недостаточности.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- сухость во рту;
- редко — абдоминальная боль, диспепсия, тошнота.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- сонливость;
- редко — астенический синдром, бессонница.

**Другие эффекты:**

- редко — ринит, синусит.

**Передозировка**

**Симптомы:** усиление выраженности побочных реакций.

**Лечение:** промывание желудка, мониторинг жизненно важных функций, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат |
|--|-----------|
| Непрямые антикоагулянты, диазепам, теofilлин, циметидин, этанол и этанолсодержащие препараты | Совместим |

| Группы и ЛС                 | Результат  |
|-----------------------------|--|
| Кетоконазол,<br>эритромицин | Увеличение риска<br>удлинения интервала QT<br>(не рекомендуется<br>назначать одновременно) |

**Синонимы**

Кестин (Франция)

**Эпинефрин  
(Epinéphrine)**

Адреномиметики-бронхоспазмолитики

**Форма выпуска**Р-р *д/ин.* 0,1%; 0,18%Р-р *наруж.* 0,1%**Особенность химической структуры**

Фенилалкиламин. Эпинефрин — биогенный катехоламин; в практике используют соли L-эпинефрина.

**Механизм действия**

Возбуждает все типы адренорецепторов. Это, в частности, через G-белки сопровождается либо активацией мембранной аденилатциклазы и повышением уровня цАМФ в эффекторных клетках ( $\beta_{1,2,3}$ -адренорецепторы), либо ее ингибированием со снижением внутриклеточного уровня цАМФ ( $\alpha_2$ -адренорецепторы), либо активацией фосфолипазы С ( $\alpha_1$ -адренорецепторы) с увеличением содержания других вторых посредников — инозитолтрифосфата и диацилглицерола.

**Основные эффекты**

- Расслабляет гладкие мышцы бронхов.
- Увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, УО и СВ, повышает также проводимость, возбудимость и автоматизм миокарда. Увеличивает потребность миокарда в кислороде. Суживает сосуды (за счет возбуждения  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов) органов брюшной полости, кожи, слизистых оболочек и сосуды (за счет возбуждения  $\beta_2$ -адренорецепторов) скелетных мышц и сердца. Повышает АД (главным образом систолическое), в высоких дозах повышает ОПСС. Прессорный эффект может вызвать кратковременное рефлекторное уменьшение ЧСС. Прессорное действие обычно сменяется небольшой гипотензией, обусловленной более длительным возбуждением  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудов.
- Понижает тонус и моторику ЖКТ, тонизирует сфинктеры. Расширяет зрачки, снижает продукцию внутриглазной жидкости и ВГД.
- Вызывает гипергликемию (стимулирует гликогенолиз) и повышает содержание в плазме

свободных жирных кислот (стимулирует липолиз). Усиливает секрецию слюнных желез.

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь неэффективен, т.к. разрушается в ЖКТ и печени; поэтому его назначают парентерально. **Абсорбция** больше выражена при в/м введении, из конъюнктивального мешка и из полости внутреннего уха.  $C_{max}$  при п/к и в/м введении достигается через 3—10 мин. Действует кратковременно, т.к. подвергается быстрому экстранейрональному и нейрональному захвату и инактивации КОМТ и MAO.

**Метаболизируется** в основном в печени, почках и др., с образованием неактивных метаболитов.  $T_{1/2} \approx 1—2$  мин. **Выводится** почками главным образом в виде метаболитов (ванилилминдальная кислота и др.) **Проникает** через плаценту, плохо проникает через ГЭБ.

**Показания**

- Аллергические реакции немедленного типа (в т.ч. АШ), развивающиеся при применении ЛС, сывороток и других аллергенов.
- БА (купирование приступа).

**Другие показания:**

- гипогликемия (вследствие передозировки инсулина);
- гипокалиемия;
- асистолия, остановка сердца, кровотечение из поверхностных сосудов (остановка), удлинение и/или усиление действия местных анестетиков;
- АВ-блокада III ст. (остро развившаяся);
- открытоугольная глаукома.

**Способ применения и дозы**

**П/к, в/м**, иногда **в/в** капельно только 0,01% раствор. В зависимости от клинической ситуации разовая доза может составлять 0,2—1 мг в виде 0,1% раствора, для детей — 0,1—0,5 мг. Высшая разовая доза — 1 мл, суточная — 5 мл.

При остановке сердца вводят внутрисердечно в разведении 1:10 000 (т.е. только 0,01% раствор!), во время реанимационных мероприятий — по 1 мг каждые 3—5 мин.

**Местно** используется для остановки кровотечений в виде тампонов, смоченных раствором препарата.

При глаукоме следует закапывать по 1 капле 1—2% раствора 2 раза в день.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- АГ.
- Стенокардия.
- Выраженный атеросклероз.
- Сердечная астма, аневризма.
- Сахарный диабет.
- Тиреотоксикоз.
- Беременность.
- Закрытоугольная глаукома.
- Общая анестезия, вызванная галотаном (фторотаном)(из-за опасности развития тяжелых аритмий).

**Побочные эффекты****Со стороны ССС:**

- тахикардия;
- аритмии (устраняют  $\beta$ -адреноблокаторами), в т.ч. фибрилляция желудочков;

- стенокардия;
- повышение АД.

**Со стороны ЦНС:**

- беспокойство;
- тревога;
- головокружение;
- головная боль;
- нарушения сна;
- тремор;
- усиление ригидности мышц и тремора (у больных паркинсонизмом).

**Другие эффекты:**

- отек легких (в чрезмерных дозах);
- тошнота;
- рвота.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| $\alpha$ -адреноблокаторы   | Антагонизм в действии на $\alpha$ -адренорецепторы |
| Антипсихотические средства  | Снижение эффективности                             |
| $\beta$ -адреноблокаторы  | Антагонизм в действии на $\beta$ -адренорецепторы  |
| Ганглиоблокаторы, ингибиторы MAO, м-холиноблокаторы, ЛС, повышающие тонус матки, тиреоидные препараты, алкалоиды раувольфии | Увеличение эффективности                           |
| Диуретики, м- и н-холиномиметики, миорелаксанты, инсулин  | Снижение эффективности                             |
| Эуфиллин  | Усиление эффекта                                   |

**Синонимы**

Адреналина гидротартрата раствор для инъекций 0,18% (Россия), Адреналина гидротартрата раствор для инъекций 0,18% (Украина), Адреналина гидрохлорида раствор 0,1% (Россия)

**Эреспал  
(Eurespal)**

Лаборатории Сервье (Франция)

Фенспирид (Fenspiride)  
Противовоспалительное средство  
с тропностью к респираторному тракту

**Форма выпуска и состав**

Табл., п.о. Каждая таблетка содержит фенспирида гидрохлорида 80 мг.

Сироп, содержащий 150 мг сиропа и 300 мг фенспирида в каждом флаконе.

**Механизм действия и основные эффекты**

Противовоспалительная активность обусловлена тем, что фенспирид уменьшает продукцию ряда биологически активных веществ (цитокинов, особенно фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), играющих важную роль в развитии воспаления и бронхоспазма. Подобно кортикостероидам фенспирид ингибирует фосфолипазу А<sub>2</sub>, влияя таким образом как на циклооксигеназный, так и на липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты, однако действие его имеет другой механизм: фенспирид уменьшает транспорт кальция, который активирует фосфолипазу А<sub>2</sub>.

Ингибирование фенспиридом метаболизма арахидоновой кислоты потенцируется его H<sub>1</sub>-антигистаминным действием, т.к. гистамин стимулирует образование ее продуктов (простагландинов и лейкотриенов). Фенспирид блокирует  $\alpha_1$ -адренорецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением секреции бронхиальных желез. Таким образом, фенспирид уменьшает действие ряда факторов, которые способствуют гиперсекреции провоспалительных факторов, развитию воспаления и обструкции бронхов. Фенспирид предупреждает бронхоконстрикцию.

Свойства фенспирида уменьшать количество биологически активных веществ ведет к уменьшению воспалительного процесса и гиперсекреции. Кроме того, он положительно влияет на мукоцилиарный транспорт, не обладая муколитическими свойствами. Увеличение скорости мукоцилиарного транспорта связано с улучшением сокращения ресничек вследствие уменьшения воспаления слизистой оболочки. Таким образом, Эреспал (фенспирид) благодаря многонаправленному фармакологическому действию противостоит многим факторам, способствующим увеличению секреции. Эти фармакологические свойства лежат в основе его противовоспалительного действия, нашедшего применение в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей и среднего уха.

**Фармакокинетика**

Максимальная концентрация препарата в плазме достигает пика через 6 ч после перорального приема таблеток и 2—3 ч для сиропа. Период полувыведения — 12 ч. Выводится из организма преимущественно с мочой.

**Показания**

**Эреспал применяется при симптоматической терапии следующих заболеваний:**

- бронхиты;
- ринотрахеобронхиты;
- поддерживающая терапия при бронхиальной астме;

- ЛОР-заболевания (ринофарингиты и ларингиты, отиты, синуситы);
- респираторные явления при коклюше.
- **В случае инфекционных заболеваний лечение Эрэспалом проводится наряду со стандартной антибиотикотерапией.**

### Способ применения и дозы

**Взрослым:** 1 табл. 2—3 р/сут.

Детям до 14 лет применять только сироп 4 мг/кг/сут; детям весом до 10 кг — 2—4 ч.л. сиропа (или 10—20 мл), можно добавлять в бутылочку с питанием; весом больше 10 кг — 2—4 ст.л. сиропа (или 30—60 мл) ежедневно принимать перед едой.

Продолжительность лечения зависит от характера заболевания.

### Противопоказания

- Известная аллергия к какому-либо компоненту препарата.
- Детский возраст до 14 лет (для таблеток).
- Из-за отсутствия достаточного количества данных препарат не рекомендуется применять в периоды беременности и лактации.
- **Если беременность наступила во время лечения фенспиридом, то это не является основанием для прерывания беременности.**

### Побочные эффекты

- Возможны умеренно выраженные диспептические явления, в том числе тошнота, боли в эпигастрии.
- Сонливость, редко — умеренная тахикардия, уменьшающаяся после снижения дозы.
- Аллергические реакции.
- Влияние на вождение автомобиля и выполнение работы, требующей высокой скорости психических и физических реакций, не выявлено.

### Передозировка

**Симптомы:** сонливость или возбуждение, тошнота, рвота, синусовая тахикардия.

### Взаимодействие

Не описано.

### Регистрационное удостоверение:

П-8-242 № 006446 от 29.08.1995

## Эритромицин (Erythromycin)

Макролиды (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Табл., п.о., раствор./кишечн. 0,1 г; 0,2 г; 0,25 г  
Табл., п.о., 0,25 г

Табл. 250 мг; 500 мг

Сироп 125 мг/5 мл; 250 мг/5 мл

Гран. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл; 200 мг/5 мл

Пор. д/ин. 100 мг; 200 мг; 500 мг

Мазь 10 000 ЕД/г

Р-р наружн. 4%

Супп. рект. детск. 50 мг; 100 мг

### Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. Прием пищи замедляет всасывание пероральных форм эритромицина в виде основания и эритромицина стеарата.  $C_{\max}$  достигается после приема внутрь через 2—4 ч, после в/в введения — через 20 мин.

**Связывается** с белками плазмы — 70—90%.

**Биодоступность** — 30—65%. В больших количествах накапливается в печени, селезенке, почках. В желчи и моче концентрация в десятки раз превышает концентрацию в плазме. Хорошо проникает в ткани легких, лимфатических узлов, плевральную полость, асцитическую и синовиальную жидкости, где концентрации антибиотика превышают его содержание в плазме. В молоке кормящих женщин содержится 50% от концентрации в плазме. Плохо проникает через ГЭБ, в СМЖ (его концентрация составляет 10% от содержания препарата в плазме). При воспалительных процессах в оболочках мозга, их проницаемость для эритромицина несколько возрастает. Проникает через плацентарный барьер и поступает в кровь плода, где его содержание достигает 5—20% от содержания в плазме матери.

**Метаболизируется** в печени (более 90%).  $T_{1/2}$  — 2—2,5 ч, при анурии — 4—6 ч. **Выведение** с желчью — 20—30% в неизменном виде, почками после приема внутрь — 2—5%, после в/в введения — 12—15%.

### Показания

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей (трахеит, бронхит, пневмония), ЛОР-органов (тонзиллит, отит, синусит);
- профилактика обострений стрептококковой инфекции (тонзиллит, фарингит) у больных ревматизмом;
- инфекции кожи и мягких тканей (гнойничковые заболевания кожи, в т.ч. юношеские угри, инфицированные раны, пролежни, ожоги II—III ст., трофические язвы);
- инфекции мочеполовых органов (в т.ч. неспецифический уретрит и другие);
- дифтерия (в т.ч. бактерионосительство), коклюш (в т.ч. профилактика), трахома, бруцеллез, болезнь легионеров, скарлатина, амёбная дизентерия, гонорея;
- мочеполовые инфекции у беременных, вызванные *Chlamydia trachomatis*;

- инфекции слизистой оболочки глаз, конъюнктивит новорожденных;
- первичный сифилис (у пациентов с аллергией к пенициллинам), неосложненный хламидиоз у взрослых (с локализацией в нижних отделах мочеполовых путей и прямой кишки) при непереносимости или неэффективности тетрациклинов и др.);
- инфекции желчевыводящих путей (холецистит);
- профилактика инфекционных осложнений при лечебных и диагностических процедурах (в т.ч. предоперационная подготовка кишечника, стоматологические вмешательства, эндоскопия, у больных с пороками сердца);
- гастропарез (в т.ч. гастропарез после операции ваготомии, диабетический гастропарез и гастропарез, связанный с прогрессирующим системным склерозом);
- бактериальные инфекции, вызванные штаммами грамположительных возбудителей (в частности, стафилококками), устойчивыми к пенициллину в качестве резервного антибиотика.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** за 1,5—2 ч до еды. Таблетки, капсулы, суспензия оральная, гранулы или порошок для приготовления оральной суспензии.

**В/в** медленно (в течение 3—5 мин) или капельно. Для в/в струйного введения препарат растворяют в воде для инъекций или изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 5 мг на 1 мл растворителя. Для в/в капельного введения — в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы до концентрации 1 мг/мл и вводят со скоростью 60—80 кап/мин.

**Продолжительность лечения** составляет 7—14 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Желтуха (в анамнезе).
- Одновременный прием терфенадина или астемизола.

### Предостережения, контроль терапии

**Во время лечения следует:**

- при длительном применении контролировать лабораторные показатели, характеризующие функцию печени;
- учитывать, что вероятность развития ототоксического эффекта выше у больных с почечной и печеночной недостаточностью, пожилых пациентов;
- помнить, что эритромицин нельзя запивать молоком или молочными продуктами; препараты, повышающие кислотность желудочного сока, и кислые напитки, инактивируют эрит-

ромицин (за исключением пероральной формы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, а также кислотоустойчивой формы эритромицина в виде эстолата; эритромицина сульфат лучше всасывается при приеме с пищей).

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- кожные аллергические реакции (крапивница, др. формы сыпи);
- эозинофилия.

#### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- гастралгия;
- тенезмы;
- абдоминальные боли;
- диарея;
- дисбактериоз;
- нарушение функции печени;
- холестатическая желтуха;
- повышение активности “печеночных” трансаминаз.

#### Со стороны ССС (редко):

- тахикардия, мерцание и/или трепетание предсердий (у больных с удлиненным интервалом QT на ЭКГ).

#### Другие эффекты:

- снижение слуха и/или шум в ушах (при применении высоких доз — более 4 г/сут; ототоксичность после отмены обычно обратима).

**Местные реакции** (при использовании лекарственных форм для наружного применения):

- покраснение;
- ощущение жжения;
- зуд;
- раздражение;
- шелушение.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, диарея, дискомфорт в области желудка; острый панкреатит в легкой форме; головокружение (особенно у больных с печеночной или почечной недостаточностью).

**Лечение:** активированный уголь, тщательный контроль за состоянием дыхательной системы (при необходимости — проведение ИВЛ), КОС и электролитного обмена. Промывание желудка эффективно при приеме дозы, пятикратно превышающей среднюю терапевтическую. Гемодиализ, перитонеальный диализ, форсированный диурез не эффективны.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС                      | Результат   |
|----------------------------------|---|
| Антикоагулянты кумаринового ряда | Замедление элиминации (усиление эффектов) антикоагулянтов кумаринового ряда |


## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| Бензодиазепины<br>(триазолам, мидазолам)  | Снижение клиренса триазолама и мидазолама, в связи с чем возможно усиление фармакологических эффектов бензодиазепинов |
| Бета-лактамы<br>(пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы)   | Снижение бактерицидного действия бета-лактамов  |
| Гормональная контрацепция   | Снижение эффективности гормональной контрацепции  |
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию  | Удлинение $T_{1/2}$ эритромицина  |
| ЛС, метаболизирующиеся в печени (карбамазепин, вальпроевая кислота, гексобарбитал, фенитоин, альфентанил, дизопирамид, ловастатин, бромкриптин) | Повышение концентрации в плазме ЛС, метаболизирующихся в печени, при одновременном применении                         |
| Негидрированные алкалоиды спорыньи  | Повышение риска сужения сосудов до спазма, дизестезии   |
| Астемизол   | Повышение риска развития аритмии при одновременном приеме с астемизолом   |
| Дигидроэрготамин  | Повышение риска сужения сосудов до спазма, дизестезии   |
| Дигоксин  | Повышение биодоступности дигоксина  |
| Клиндамицин   | Антагонизм  |
| Линкомицин  | Антагонизм  |
| Ловастатин  | Повышение риска рабдомиолиза при совместном назначении с ловастатином   |
| Метилпреднизолон  | Замедление элиминации (усиление эффектов) метилпреднизолона   |
| Теofilлин   | Повышение содержания теофиллина   |
| Терфенадин  | Повышение риска развития аритмии при одновременном приеме с терфенадином  |
| Фелодипин   | Замедление элиминации (усиление эффектов) фелодипина  |
| Хлорамфеникол   | Антагонизм  |
| Циклоспорин   | Усиление нефротоксического действия циклоспорина (особенно у больных с сопутствующей почечной недостаточностью)       |

| Группы и ЛС | Результат   |
|-------------|---|
| Этанол      | Усиление действия этанола при в/в введении эритромицина |

**Синонимы**

Синэрит (Россия), Эомицин (Россия), Эрифлюид (Франция)


**Эриус  
(Aerius)**

Schering-Plough Central East AG  
(Швейцария)

Дезлоратадин (Desloratadine)  
Антигистаминные ЛС II поколения

**Форма выпуска и состав**

Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 5 мг дезлоратадина, по 7 или 10 табл. в упаковке. Сироп, содержащий 0,5 мг дезлоратадина в 1 мл, по 60 или 120 мл сиропа в стеклянном флаконе с мерной ложкой.

**Механизм действия и основные эффекты**

Эриус (дезлоратадин) — неседативный длительно действующий антигистаминный препарат, обладающий селективным антагонистическим действием на периферические  $H_1$ -гистаминовые рецепторы.

Дезлоратадин является первичным активным метаболитом лоратадина.

После приема внутрь Эриус селективно блокирует периферические  $H_1$ -гистаминовые рецепторы и не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Многочисленные исследования *in vitro* (главным образом на клетках человека) и *in vivo* показали, что помимо антигистаминной активности Эриус оказывает противоаллергическое и противовоспалительное действие. В этих исследованиях установлено, что Эриус подавляет каскад различных реакций, которые лежат в основе развития аллергического воспаления, включая следующие:

- выделение провоспалительных цитокинов, включая IL-4, IL-6, IL-8, IL-13;
- выделение провоспалительных хемокинов, таких как RANTES;
- продукция супероксидного аниона активированными полиморфноядерными нейтрофилами;
- адгезия и хемотаксис эозинофилов;
- экспрессия молекул адгезии, таких как Р-селектин;
- IgE-зависимое выделение гистамина, простагландина D2 и лейкотриена C4;
- острый аллергический бронхоспазм (в исследованиях на животных).

При клинических испытаниях ежедневное применение Эриуса в дозе до 20 мг в течение 14 дней не сопровождалось статистически или клинически значимыми изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. В клинико-фармакологическом исследовании применение Эриуса по 45 мг/сут (в 9 раз выше терапевтической дозы) в течение 10 дней не вызывало удлинения интервала QTc.

При изучении взаимодействия с кетоконазолом и эритромицином клинически значимых изменений концентрации Эриуса в плазме не выявлено.

В клинико-фармакологических исследованиях Эриус не усиливал такие эффекты алкоголя, как нарушение психомоторной функции и сонливость. Результаты психомоторных тестов существенно не отличались у пациентов, получавших Эриус и плацебо по отдельности или в сочетании с алкоголем.

### Фармакокинетика

Дезлоратадин начинает определяться в плазме в течение 30 мин после приема. Максимальная концентрация дезлоратадина в плазме достигается в период от 2 до 6 ч (в среднем через 3 ч) после однократного приема препарата в дозе 5 мг или 7,5 мг.

Дезлоратадин экстенсивно метаболизируется в организме; лишь небольшая часть принятой внутрь дозы выводится с мочой (< 2%) и калом (< 7%). Основной путь метаболизма дезлоратадина — гидроксильрование с образованием 3-ОН-дезлоратадина, соединенного с глюкуронидом. В виде глюкуронидного соединения препарат затем выводится из организма. Период полувыведения составляет в среднем 27 ч.

Прием пищи или алкоголя практически не изменяет фармакологические свойства препарата. Эриус обладает противоаллергическим действием, которое начинает развиваться в течение первых 30 мин после приема препарата внутрь и сохраняется в течение 24 ч.

### Показания

- Эриус применяют для быстрого купирования симптомов сезонного аллергического ринита, таких как чихание, выделения из носа, зуд и заложенность носа, зуд и покраснение глаз, слезотечение, зуд неба.
- Эриус применяют также при хронической идиопатической крапивнице для уменьшения и устранения зуда и сыпи.

### Способ применения и дозы

Детям в возрасте от 2 до 5 лет назначают по 1,25 мг дезлоратадина в сут (2,5 мл сиропа).

Детям в возрасте от 6 до 11 лет — по 2,5 мг дезлоратадина в сут (5 мл сиропа).

Взрослым и детям 12 лет и старше — по (5 мг) 1 р/сут (1 таблетка или 10 мл сиропа). Таблетку

следует проглатывать целиком не разжевывая. Препарат желательно принимать регулярно в одно и то же время суток, вне зависимости от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата или к лоратадину.
- Период беременности и кормления грудью.

### Предостережения, контроль терапии

- Эффективность и безопасность применения Эриуса у детей до 2 лет не установлена.
- В рекомендованной дозе Эриус не влияет на способность к вождению транспортных средств или управлению механизмами.

### Побочные эффекты

- В клинических исследованиях характер и частота нежелательных эффектов при применении Эриуса были в целом сопоставимы с таковыми при применении плацебо.
- В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях Эриус не вызывал клинически значимых нежелательных реакций, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Увеличения частоты сонливости не отмечено. Головная боль наблюдалась у 2% больных, получавших Эриус. Сухость во рту и утомление встречались редко (> 1/1000 — ≤ 1/100).

### Влияние на психомоторную функцию.

Какого-либо воздействия Эриуса на способность управления автомобилем или сложными техническими устройствами не отмечено.

### Взаимодействие

Взаимодействие с другими лекарственными средствами не выявлено. Прием пищи не оказывает влияния на действие препарата. Эриус не усиливает действие алкоголя на центральную нервную систему.

### Регистрационные удостоверения

(таблетки): П № 013123/01-2001 от 04.07.2001  
(сироп): П № 014704/01-2003 от 17.03.2003

## Этамбутол (Ethambutol)

Противотуберкулезные ЛС

### Форма выпуска

Табл. 100 мг; 200 мг; 250 мг; 400 мг; 500 мг;  
600 мг; 800 мг

### Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность — 75—80%. После приема внутрь 25 мг в течение до-

стижения максимальной концентрации в крови (1—5 мг/л) 2—4 ч. **Связывание** с белками плазмы — 20–30%.

Хорошо **проникает** в ткани и жидкие среды организма, за исключением асцитической и плевральной (в СМЖ только при менингите). Наибольшие концентрации создаются в почках, легких, слюне, моче. Проникает в грудное молоко. Не проходит через неповрежденный ГЭБ.

Частично **биотрансформируется** в печени (15%) с образованием неактивных метаболитов.

**Выводится** почками — 80—90% (50% — в неизменном виде, 15% — в виде неактивных метаболитов) и с фекалиями — 10—20% (в неизменном виде).  $T_{1/2}$  в крови — 3—4 ч, при нарушении функции почек — 8 ч. Выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

#### Показания

- Туберкулез (в составе комбинированной терапии).

#### Способ применения и дозы

Применяют только в комбинации с др. противотуберкулезными ЛС.

Назначают **внутри**.

У **взрослых** применяют следующие **схемы лечения** этамбутолом:

- первичное лечение — 15 мг/кг 1 р/сут;
- повторный курс лечения — 25 мг/кг 1 р/сут 2 мес, затем переходят на 15 мг/кг 1 р/сут.

**Детям** — 20—25 мг/кг однократно, после завтрака.

**Максимальная суточная доза** — 2 г.

**Внутри** принимают независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, 1 р/сут.

#### Режим дозирования при нарушении функции почек:

| Клирен креатинина, мл/мин | Коррекция режима дозирования |
|---------------------------|------------------------------|
| 100                       | 20 мг/кг/сут                 |
| 70—100                    | 15 мг/кг/сут                 |
| менее 70                  | 10 мг/кг/сут                 |
| Гемодиализ                | 5 мг/кг/сут                  |
| В день диализа            | 7 мг/кг                      |

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Неврит зрительного нерва.
- Катаракта.
- Диабетическая ретинопатия.
- Воспалительные заболевания глаз.
- Подагра.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 13 лет).

#### Предостережения, контроль терапии

- В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты.
- При проведении длительной терапии необходимо регулярно контролировать функции зрения, картину периферической крови, а также функциональное состояние печени и почек.

#### Во время лечения избегать:

- занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### Немедленно отменять:

- при развитии симптомов нейротоксичности.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны ЦНС:

- слабость;
- головная боль;
- головокружение;
- нарушение сознания;
- дезориентация;
- галлюцинации;
- депрессия;
- периферический неврит (покалывание в конечностях, онемение, парез, зуд);
- неврит зрительного нерва — снижение остроты зрения, цветовая слепота, нарушение цветового восприятия (в основном зеленого и красного цветов), уменьшение центральных и периферических полей зрения — скотома.

##### Со стороны пищеварительной системы:

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- гастралгия;
- нарушение функции печени — повышение активности “печеночных” трансаминаз.

##### Аллергические реакции:

- дерматит;
- кожная сыпь;
- зуд;
- артралгия;
- лихорадка;
- анафилаксия.

##### Метаболические реакции:

- гиперурикемия;
- обострение подагры.

#### Взаимодействие

| Группы и ЛС                    | Результат             |
|--------------------------------|-----------------------|
| Другие противотуберкулезные ЛС | Усиление эффектов     |
| Аминогликозиды                 | Риск нейротоксичности |
| Аспарагиназа                   | Риск нейротоксичности |
| Имипенем                       | Риск нейротоксичности |
| Карабамазепин                  | Риск нейротоксичности |
| Метотрексат                    | Риск нейротоксичности |

| Группы и ЛС    | Результат             |
|----------------|-----------------------|
| Соли лития     | Риск нейротоксичности |
| Хинин          | Риск нейротоксичности |
| Ципрофлоксацин | Риск нейротоксичности |

**Синонимы**

Апбутол (Индия), ЕМБ-Фатол 400 (Германия), Екокс (Индия), Комбутол (Индия), Ли-бутол (Индия), Микобутол (Индия), Темибутол (Индия), Эбутол (Индия)

## Этилморфин (Ethylmorphine)

Противокашлевые средства

**Форма выпуска**

Табл. 10 мг; 15 мг

**Особенность химической структуры**

Производное фенантрена, полусинтетический аналог морфина.

**Механизм действия и основные эффекты**

Стимулируя опиоидные рецепторы, угнетает кашлевой центр, локализованный в продолговатом мозге, а также оказывает слабое болеутоляющее действие. По общему влиянию на организм близок к кодеину. Также см. "Морфин".

**Показания**

- Непродуктивный кашель.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** назначают по 0,01—0,03 г на прием. Максимальная разовая доза составляет 0,03 г, суточная — 0,1 г. Детям старше 2 лет — по 0,001—0,0075 г.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Угнетение дыхательного центра (особенно у пожилых на фоне пневмонии).

**Побочные эффекты****Со стороны ЖКТ:**

- запор.

**Другие эффекты:**

- аллергические реакции;
- лекарственная зависимость (при длительном применении).

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                                   | Результат         |
|---|-------------------|
| Анальгетики, седативные и снотворные средства | Усиление действия |

**Синонимы**

Этилморфина гидрохлорида таблетки (Россия)

## Эфедрин (Ephedrine)

Адреномиметики-бронхоспазмолитики

**Форма выпуска**

Капли наз. 2%; 3%

Р-р д/ин. 5%

Табл. для детей 2 мг; 10 мг

**Принадлежность к подгруппе, особенность химической структуры**

Симпатомиметик (адреномиметик непрямого действия), алкалоид эфедры, фенилалкиламин.

**Механизм действия**

Действуя на варикозные утолщения эфферентных адренергических волокон, способствует высвобождению медиатора (норэпинефрина) в синаптическую щель и тормозит его обратный захват, т.е. опосредованно стимулирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Кроме того, оказывает слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы.

**Основные эффекты**

- По основным эффектам аналогичен эпинефрину, значительно менее активен, чем он, но действует дольше (1—1,5 ч при парентеральном введении).
- Оказывает вазоконстрикторное, бронходилатирующее и деконгестивное действие. Стимулирует ЦНС (при этом эффективнее эпинефрина, но уступает фенамину).
- Повышает ОПСС и системное АД, увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, улучшает АВ-проводимость; повышает тонус скелетных мышц, содержание глюкозы в крови; тормозит перистальтику кишечника, расширяет зрачок (не влияя на аккомодацию и ВГД).
- Эффективен при приеме внутрь (действует до 3 ч), устойчив к действию MAO. При повторном введении с небольшим интервалом (10—30 мин) прессорное действие эфедрина быстро снижается (возникает тахифилаксия, связанная с прогрессирующим уменьшением запасов норэпинефрина в варикозных утолщениях).

**Фармакокинетика**

Частично **метаболизируется** (дезаминируется) в печени.  $T_{1/2}$  — 3—6 ч. **Выводится** почками (40—75% в неизменном виде).

**Показания**

- Ринит (кратковременно только у взрослых).

- БА, сенная лихорадка (в составе комбинированной терапии).

**Другие показания:**

- артериальная гипотензия (коллапс, шок, оперативные вмешательства, спинальная анестезия, травма, кровопотеря, инфекционные заболевания);
- крапивница;
- сывороточная болезнь (в составе комбинированной терапии);
- миастения;
- нарколепсия;
- отравления снотворными и наркотиками;
- энурез;
- диагностика в офтальмологии (для расширения зрачка).

**Способ применения и дозы****Внутрь, п/к, в/м, в/в, местно.**

При БА и других аллергических заболеваниях назначают **внутрь** по 25—50 мг 2—3 р/сут в течение 10—15 дней или циклами по 3—4 дня с 3-дневными перерывами.

При вазомоторном рините **интраназально** закапывают 2—3% раствор.

При инфекционных заболеваниях и перед спинальной анестезией — **п/к и в/м** взрослым по 20—50 мг 2—3 р/сут. Высшие дозы для п/к введения: разовая — 50 мг, суточная — 150 мг.

При артериальной гипотензии — **в/в** струйно (медленно) по 20—50 мг (0,4—1 мл 5% раствора) или **в/в** капельно в 100—500 мл 0,9% раствора натрия хлорида либо 5% раствора декстрозы в общей дозе до 80 мг.

В офтальмологической практике используют 15% раствор.

При энурезе препарат принимают **внутрь** 1 раз перед сном: детям до 1 года — по 2—3 мг; 2—5 лет — 3—10 мг; 6—12 лет — 10—20 мг 2—3 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Бессонница.
- Артериальная гипертензия.
- Атеросклероз.
- Органические заболевания сердца.
- Гипертиреоз.

**Предостережения, контроль терапии**

- Во избежание развития нарушений ночного сна не следует назначать эфедрин и содержащие его препараты в конце дня и перед сном.
- Эфедрин нецелесообразно применять длительно.
- В связи со стимулирующим влиянием на ЦНС может быть предметом злоупотребления наркоманами.

**С осторожностью назначать:**

- при беременности;
- при кормлении грудью;
- при общей анестезии галотаном.

**Побочные эффекты****Со стороны ССС:**

- сердцебиение (через 15—30 мин после перорального приема);
- аритмия.

**Другие эффекты:**

- потливость;
- возбуждение;
- тревога;
- бессонница;
- тремор;
- сухость во рту;
- задержка мочеиспускания.

**Передозировка**

**Симптомы:** возбуждение, бессонница, задержка мочеиспускания, значительное повышение АД, снижение аппетита, рвота, потливость, сыпь.

**Лечение:** симптоматическая терапия.


**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Ингибиторы MAO   | Возможны аритмии, резкое повышение АД и/или гипертермия |
| ЛС, угнетающие ЦНС   | Ослабление угнетающего действия                         |
| Кардиоселективные β <sub>1</sub> -адреноблокаторы            | Устранение влияния эфедрина на сердце                   |
| Неселективные β-адреноблокаторы                              | Уменьшение бронхолитического действия эфедрина          |
| Сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, хинидин | Увеличение риска развития аритмий                       |
| Галотан  | Увеличение риска развития тяжелых аритмий               |

**Синонимы**

Эфедрин гидрохлорид (Беларусь), Эфедрин гидрохлорида раствор (Россия), Эфедрин гидрохлорида раствор для инъекций 5% (Беларусь), Эфедрин гидрохлорида раствор для инъекций 5% (Россия), Эфедрин гидрохлорида раствор для инъекций 5% в шприц-тюбиках (Россия), Эфедрин гидрохлорида таблетки 0,025 г (Россия), Эфедрин гидрохлорида таблетки для детей (Россия)

## Ю

 **Юнидокс Солютаб®**  
**(Unidox Solutab®)**  
Yamanouchi Europe B.V. (Нидерланды)

---

Доксицилин (Doxycycline)  
Тетрациклины

**Форма выпуска**

Растворимые таблетки 100 мг

**Основные эффекты**

Обладает широким спектром бактериостатического действия: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria* spp. (в т.ч. *Listeria monocytogenes*), *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Brucella* spp., *Clostridium* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Pasteurella* spp., *Yersinia* spp., *Vibrio* spp., *Francisella tularensis*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Bacteroids* spp., *Entamoeba histolytica*, *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Spirochaeta* spp., *Rickettsia*.

Лекарственная формула Солютаб обеспечивает препарату практически полную биодоступность (95%). Использование соли доксицилина

моногидрата исключает опасность образования эзофагитов, что в значительной степени снижает риск возникновения побочных эффектов. Сочетание химической формулы (моногидрат) и лекарственной формы (Солютаб) делает препарат Юнидокс Солютаб эффективным и наиболее безопасным.

**Показания**

- Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов.
- Инфекции органов мочеполовой системы.
- Инфекции органов ЖКТ.
- Гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. угревая сыпь).

**Способ применения и дозы**


Препарат предпочтительно принимать во время еды. Таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды, а также развести в воде с образованием сиропа-суспензии с приятным вкусом. Разнообразие форм приема значительно улучшает compliance.

Продолжительность лечения обычно составляет 5—10 дней, в ряде случаев устанавливается индивидуально.

**Регистрационное удостоверение:**

П № 013102/01 — 2001

# А

|  |
|--|
|  <b>Авелокс<br/>(Avelox)</b><br>Bayer AG (Германия) |
| Моксифлоксацин (Moxifloxacin)<br>Хинолоны и фторхинолоны   |

## Форма выпуска

Табл., п.о., 400 мг

Р-р д/инф. 400 мг; фл. 250 мл

## Основные эффекты

Моксифлоксацин — бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия IV поколения фторхинолонов. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, которое приводит к нарушению биосинтеза ДНК микробной клетки. Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных форм, таких как *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Ureaplasma*, *Legionella*.

## Фармакокинетика

При пероральном приеме моксифлоксацин всасывается почти полностью. Абсолютная биодоступность — около 90%.

Стабильная концентрация в крови достигается после трех дней применения. После однократного назначения 400 мг моксифлоксацина  $C_{max}$  в крови достигается в течение 0,5—4 ч и составляет 3,1 мг/л. Прием пищи не влияет на всасывание моксифлоксацина. Моксифлоксацин связывается с белками крови (в основном с альбумином) примерно на 40%.

Моксифлоксацин быстро распределяется по тканям и органам, где создаются высокие концентрации препарата.

Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохром Р450 в печени и выводится из организма почками как в неизменном виде, так и в виде неактивных метаболитов. 45% неизменного препарата выводится с мочой и фекалиями. Период полувыведения препарата из плазмы составляет примерно 12 ч. Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у больных с нарушением функции

почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин/1,73 кв.м) и печени.

## Показания

Моксифлоксацин показан для лечения у взрослых инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами.

- Внебольничная пневмония.
- Обострение хронического бронхита.
- Острый синусит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

По данным российских исследований, препарат высокоэффективен при урогенитальном хламидиозе, уреаплазмозе, микоплазмозе.

## Способ применения и дозы

Рекомендуемый режим дозирования для моксифлоксацина: одна таблетка (400 мг) 1 р/сут либо в виде инфузионного раствора (400 мг) 1 р/сут при любых инфекциях.

Длительность терапии: внебольничная пневмония — 10 дней, обострение хронического бронхита — 5 дней, острый синусит — 7 дней, инфекции кожи и мягких тканей — 7 дней.

Рекомендуемая продолжительность терапии атипичных инфекций, по данным российских исследований, составляет 10 дней.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к моксифлоксацину (или к какому-либо компоненту таблеток и инфузионного раствора) или другим хинолонам.
- Моксифлоксацин противопоказан детям, подросткам, беременным и в период лактации.

## Регистрационные удостоверения

(табл.): П № 012034/01-2000 от 19.06.2000

(р-р д/инф.): П № 012034/02-2002 от 30.07.2002

## Азитромицин (Azithromycin)

Макролиды (Антимикробные ЛС)

## Форма выпуска

Капс. 250 мг; 500 мг

Табл. 125 мг; 500 мг

Пор. д/сусп. орал. 100 мг/5 мл; 200 мг/5 мл

### Фармакокинетика

**Всасывается** хорошо; кислотоустойчив, липофилен. **Биодоступность** после однократного приема 500 мг составляет 37% (эффект "первого прохождения" через печень),  $C_{\max}$  достигается через 2—3 ч и составляет 0,4 мг/л; в тканях и клетках концентрация в 10—50 раз выше, чем в сыворотке, объем распределения — 31,1 л/кг.

Легко проходит гистогематические барьеры. Хорошо **проникает** в дыхательные пути, мочеполовые органы и ткани, в предстательную железу, в кожу и мягкие ткани; накапливается в среде с низким рН, в лизосомах (что особенно важно для эрадикации внутриклеточно расположенных возбудителей). Транспортируется также фагоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. Проникает через мембраны клеток.

Концентрация в очагах инфекции (на 24—34%) достоверно выше, чем в здоровых тканях и коррелирует с выраженностью воспалительного отека. В очаге воспаления сохраняется в бактерицидных концентрациях в течение 5—7 дней после приема последней дозы. Связь с белками плазмы — 7—50% (обратно пропорциональна концентрации в крови).

**Биотрансформируется** в печени путем деметилирования, образующиеся метаболиты не активны. Плазменный клиренс — высокий (630 мл/мин). Элиминация из сыворотки проходит в два этапа:  $T_{1/2}$  между 8 и 24 ч после приема — 14—20 ч,  $T_{1/2}$  в интервале от 24 до 72 ч — 41 ч. **Выводится** в основном с желчью (50%) в неизменном виде, 6% — почками.

### Показания

- Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, в т.ч. атипичная, обострение хронического бронхита).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы).
- Инфекции мочевыводящих путей (гонорейный и негонорейный уретрит, цервицит).
- Болезнь Лайма (начальная стадия — *erythema migrans*).
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori* (в составе комбинированной терапии).
- Скарлатина.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 р/сут. **В/в** 500 мг растворить в 4,8 мл воды для инъекций.

**В/в, инфузионно** 500 мг развести 5% раствором декстрозы, изотоническим раствором натрия хлорида, раствором Рингера до 500 мл (концентрация: 1 мг/мл, вводить в течение 3 ч), до

250 мл (концентрация: 2 мг/мл, вводить в течение 1 ч).

**Детям:** 10 мг/кг/сут в течение 3 дней; или в первый день — 10 мг/кг, затем 4 дня — по 5—10 мг/кг/сут (курсовая доза — 30 мг/кг).

При лечении *erythema migrans* у детей доза — 20 мг/кг в 1-й день и по 10 мг/кг со 2-го по 5-й день.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к др. макролидам).
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Период лактации.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать:

- при беременности (в тех случаях, когда польза от применения значительно превышает риск, существующий всегда при использовании любого ЛС в течение беременности);
- пациентам с аритмией (возможны желудочковые аритмии и удлинение интервала QT);
- детям в возрасте до 16 лет (в/в, табл., капс.);
- детям с выраженными нарушениями функции печени или почек;
- новорожденным (суп. орал).

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- диарея;
- тошнота;
- абдоминальные боли;
- диспепсия;
- метеоризм;
- рвота;
- мелена;
- холестатическая желтуха;
- повышение активности "печеночных" трансаминаз;
- у детей — запоры, анорексия, гастрит; кандидоз слизистой оболочки полости рта (при в/в введении).

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сердцебиение;
- боль в грудной клетке.

#### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- головная боль;
- вертиго;
- сонливость;
- у детей — головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, тревожность, невроз, нарушение сна.

#### Со стороны мочеполовой системы:

- вагинальный кандидоз;
- нефрит.

#### Аллергические реакции:

- сыпь;
- фотосенсибилизация;
- отек Квинке.

- при в/в введении — бронхоспазм.

**Местные реакции:**

- при в/в введении — боль и воспаление в месте инъекции.

**Другие эффекты:**

- повышенная утомляемость;
- у детей — конъюнктивит, зуд, крапивница;
- при в/в введении — изменение вкуса.

**Передозировка**

**Симптомы:** сильная тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                            | Результат  |
|--|--|
| Антациды (алюминий и магнийсодержащие) | Замедление всасывания азитромицина <sup>1</sup>                                |
| Непрямые антикоагулянты                | Азитромицин замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность |
| Линкозамыны                            | Ослабление эффективности азитромицина  |
| Пища                                   | Замедление всасывания азитромицина   |
| Варфарин                               | Усиление антикоагуляционного эффекта <sup>2</sup>                              |
| Гепарин                                | Фармацевтическая несовместимость   |
| Дигоксин                               | Повышение концентрации дигоксина   |
| Метилпреднизолон                       | Азитромицин замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность |
| Тетрациклин                            | Повышение эффективности азитромицина   |
| Триазолам                              | Снижение клиренса и увеличение фармакологического действия триазолама          |
| Фелодипин                              | Азитромицин замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность |
| Циклосерин                             | Азитромицин замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность |
| Эрготамин и дигидроэрготамин           | Усиление токсического действия (вазоспазм, дизестезия)                         |
| Этанол                                 | Замедление всасывания азитромицина   |

<sup>1</sup> Перерыв 2 ч при одновременном применении антацидов

<sup>2</sup> Необходим контроль протромбинового времени

**Синонимы**

Азивок (Индия), Азитрал (Индия), Азитрокс (Россия), Азитромицин-АКОС (Россия), Зитро-лид (Россия), Сумаид (Россия), Сумамед (Хорватия), Сумамецин (Россия), Хемомицин (Югославия)

**Азтреонам (Aztreonam)**

Монобактамы (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 500 мг; 1 г

**Фармакокинетика**

После в/в введения в дозе 0,5, 1 и 2 г максимальные концентрации в крови составляют 58, 125 и 242 мг/л.  $T_{1/2}$  — 1,8 ч. Связь с белками плазмы — 60%. **Проникает** через ГЭБ при менингите. За сутки с мочой **выводится** 70—80% введенной дозы.

**Показания**

- Госпитальные инфекции различной локализации, вызванные грамотрицательными микроорганизмами.
- Инфекции мочевыводящих путей (в качестве средства эмпирической терапии).

**Способ применения и дозы**

**В/в** или **в/м** в дозе 1—2 г 4 р/сут; при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, — 2—3 г 4 р/сут.

У детей до 2 лет — 30 мг/кг 3—4 р/сут.

У детей старше 2 лет — 50 мг/кг 3—4 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при аллергии на другие бета-лактамные антибиотки.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции немедленного типа:**

- анафилактических шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

**Отсроченные аллергические реакции:**

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение;
- нарушение сознания.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, билирубина;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боли в животе.

**Со стороны почек:**

- повышение мочевины и креатинина в крови.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия;
- лейкопения.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile*.

**Передозировка**

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота, судороги.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.


**Взаимодействие**

Не совместим в растворе с аминогликозидами и другими бета-лактамами.

| Группы и ЛС    | Результат       |
|----------------|-----------------|
| Аминогликозиды | Синергизм       |
| Гепарин        | Несовместимость |

**Синонимы**

Азактам (Италия)



**Аксетин ЛТд  
(Axetine LTD)**  
Medochemie (Кипр)

---

Цефуроксим (Cefuroxime)  
Цефалоспорины II поколения

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 750 мг; фл. № 1, № 100

**Основные эффекты**

Аксетин обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, устойчив к действию большинства бета-лактамаз.

**Показания**

- Сепсис.
- Менингит.

- Перитонит.
- Бактериальный эндокардит.
- Инфекции легких и дыхательных путей (бронхит, пневмония, абсцесс легких).
- Инфекции уха, горла, носа (синусит, тонзиллофарингит, отит).
- Инфекции мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, фурункулез, импетиго, абсцесс, флегмона, раневая инфекция).
- Инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит).
- Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (аднексит, эндометрит).
- Гонорея (уретрит, цервицит).
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

**Способ применения и дозы**

**Для взрослых** средняя доза — 0,75—1,5 г 3 р/сут в/м или в/в. Максимальная суточная доза — 6—9 г.

**При гонорее** 1,5 г однократно или 0,75 г 2 раза в/м с интервалом 8 ч.

**Для периоперационной антибиотикопрофилактики** за 10—30 мин до операции — 1,5 г в/м или в/в, через 8 и 16 ч после операции — по 0,75 г в/м.

**Для детей** до 3 мес — 30 мг/кг/сут на 2—3 введения, старше 3 мес — 30—100 (в среднем 60) мг/кг/сут на 3—4 введения.

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 012836/01-2001 от 26.03.2001

## Алмитрин (Almitrine)

Стимуляторы дыхания

**Форма выпуска**

Табл., п.о., 50 мг

**Особенность химической структуры**

Производное пиперазина.

**Механизм действия**

Стимулируя периферические хеморецепторы каротидных и аортального телец, улучшает газообмен и вентиляционно-перфузионные отношения. Имеется два механизма газообмена. Первый связан с повышением минутной вентиляции легких, причем в основном за счет увеличения дыхательного объема (частота дыхания не меняется). Второй обусловлен способностью препарата улучшать вентиляционно-перфузионные отношения в результате усиления гипоксической ва-

законстрикции в плохо вентилируемых участках легких.

### Основные эффекты

- Снижает гипоксемию у больных с острой дыхательной недостаточностью, находящихся на длительной ИВЛ. При длительном применении улучшает альвеолярную вентиляцию.
- При применении в дозах, превышающих 100 мг (однократный прием), возможно преходящее и умеренное увеличение вентиляции легких (что может стать причиной плохой переносимости).

### Фармакокинетика

Высоколипфильное соединение быстро всасывается в ЖКТ. Биодоступность  $\approx 70\%$ .  $C_{\max}$  достигается через 3 ч. Связывается с белками плазмы более чем на 99%. Объем распределения — 15 л/кг. Практически полностью метаболизируется в печени.  $T_{1/2}$  после однократного приема — 40—80 ч; при повторном приеме — 30 сут. Выводится преимущественно через кишечник (85%), в меньшей степени — почками (в виде неактивных метаболитов).

### Показания

- Гипоксемия на фоне ХОБЛ.

### Способ применения и дозы

**Внутри** назначают во время еды по 50—100 мг/сут в 2 приема. Курс лечения — 3 мес; затем поддерживающая терапия по схеме: 2 мес лечения с последующим перерывом на 1 мес.

Больным с массой тела менее 50 кг назначают 50 мг/сут; при выраженных нарушениях газообмена доза может быть увеличена до 150—200 мг/сут (на короткий период и под наблюдением в специализированном отделении).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Печеночная недостаточность.
- Период лактации.
- Беременность.

### Предостережения, контроль терапии

- При снижении массы тела более чем на 5% исходного, при наличии стойких парестезий лечение следует прекратить.
- Не применять вместе с другими ЛС, содержащими алмитрин (например премодал).
- Пациентам с почечной недостаточностью не нужна коррекция режима дозирования.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЦНС:

- нарушения сна (бессонница или сонливость);
- агитация;
- тревожность;
- головокружение;
- головная боль;

- периферическая нейропатия с парестезиями нижних конечностей (при применении в течение 1 года и более).

#### Со стороны

#### пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- изжога;
- тяжесть в эпигастрии;
- гастралгия;
- диарея или запор.

#### Другие эффекты:

- ощущение собственных дыхательных движений;
- диспноэ;
- повышение давления в легочной артерии;
- сердцебиение;
- снижение массы тела;
- аллергические реакции.

### Передозировка

**Симптомы:** признаки гипоксемии и респираторного алкалоза.

**Лечение:** симптоматическое.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС     | Результат                         |
|-----------------|-----------------------------------|
| Оксигенотерапия | Возможно одновременное проведение |

### Синонимы

Арманор (Франция)

## Амброксол (Ambroxol)

Муколитики

### Форма выпуска

Капли для приема внутрь 0,75%

Капс. ретард 75 мг

Р-р д/ин. 15 мг

Р-р для приема внутрь 7,5 мг/мл

Р-р для приема внутрь и ингаляций

15 мг/2 мл

Сироп 0,3%; 0,6%; 3 мг/мл;

15 мг/5 мл; 300 мг

Табл. 30 мг

Табл. ретард 75 мг

Табл. шип. 30 мг

Эликсир 15 мг/мл

### Особенность химической структуры

По структуре близок к бромгексину, отличается от него отсутствием метильной группы при атоме азота боковой цепи и наличием гидроксила в пара-положении гексильного ядра.

### Механизм действия

Стимулирует пренатальное развитие легких: повышает синтез, секрецию сурфактанта и блокирует его распад. Стимулирует серозные клетки железистой оболочки бронхов; увеличивает содержание слизистого секрета и выделение поверхностно-активного вещества (сурфактанта) в альвеолах и бронхах; нормализует нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Активирует гидролизующие ферменты и усиливая высвобождение лизоином из безресничных клеток эпителия терминальных бронхиол, снижает вязкость мокроты; увеличивает мукоцилиарный транспорт.

### Основные эффекты

- Оказывает секретолитическое и отхаркивающее действие.
- После приема внутрь действие наступает через 30 мин, при ректальном введении — через 10—30 мин и продолжается в течение 6—12 ч. При парентеральном введении действие наступает быстро и продолжается в течение 6—10 ч.

### Фармакокинетика

**Абсорбция** — высокая (при любых путях введения),  $C_{\max}$  достигается через 2 ч. **Связывается** с белками плазмы на 80%. **Проникает** через ГЭБ, плацентарный барьер, **выделяется** с грудным молоком. **Метаболизируется** в печени, где образуются дибромантрапилоновая кислота и глюкуроновые конъюгаты.  $T_{1/2}$  — 1,3 ч, а для пролонгированных форм — 10—12 ч. **Выводится** в основном почками: 90% в виде водорастворимых метаболитов, 5% — в неизменном виде.  $T_{1/2}$  увеличивается при тяжелой ХПН, не изменяется при нарушении функции печени.

### Показания

- Заболевания дыхательных путей с выделением вязкой мокроты: острый и хронический бронхит, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатическая болезнь.
- Стимуляция пренатального созревания легких, лечение и профилактика (при угрозе преждевременных родов и при показанных искусственных преждевременных родах в период между 28-й и 34-й нед беременности, если клиническая картина позволяет предполагать продление срока беременности на 3 дня) респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей и новорожденных.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** во время приема пищи с небольшим количеством жидкости. Взрослым и детям старше

12 лет назначают таблетки: по 30 мг 3 р/сут в первые 2—3 дня, затем по 30 мг 2 р/сут или 15 мг 3 р/сут либо по 1 капсуле ретард (75 мг) утром; детям 6—12 лет — 15 мг 2—3 р/сут.

Раствор для приема внутрь (7,5 мг/мл) взрослым в течение первых 2—3 дней по 4 мл, а затем по 2 мл 3 р/сут или по 4 мл 2 р/сут; детям до 2 лет — 1 мл 2 р/сут, 2—5 лет — 1 мл 3 р/сут, 5—12 лет — 2 мл 2—3 р/сут.

Сироп (3 мг/мл) взрослым в первые 2—3 дня по 10 мл, а затем по 5 мл 3 р/сут или по 10 мл 2 р/сут. В тяжелых случаях дозу не уменьшают в течение всего курса лечения. Детям 5—12 лет назначают по 15 мг 2—3 р/сут, 2—5 лет — 7,5 мг 3 р/сут, до 2 лет — 7,5 мг 2 р/сут.

**Ингаляционно** назначают взрослым и детям старше 5 лет по 15—22,5 мг, детям до 2 лет — 7,5 мг, детям 2—5 лет — 15 мг 1—2 р/сут. Когда нет возможности проводить более одной ингаляции в день, дополнительно применяют таблетки, раствор или сироп перорально.

**Парентерально** вводят **в/м**, **в/в** (медленно струйно или капельно) или **п/к**: взрослым по 15 мг, в тяжелых случаях — 30 мг 2—3 р/сут; детям — 1,2—1,6 мг/кг 3 р/сут. Обычно детям до 2 лет — 7,5 мг 2 р/сут, от 2 до 5 лет — 7,5 мг 3 р/сут, от 5 лет — 15 мг 2—3 р/сут. Для лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных и новорожденных детей вводят **в/в** или **в/м** 10 мг/кг/сут, кратность введения — 3—4 раза, при необходимости доза может быть увеличена до 30 мг/кг/сут.

Для **в/в** капельного введения 50 мл разводят в 500 мл инфузионного раствора (в качестве растворителя применяют 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, раствор Рингера—Локка или другие растворы с рН не выше 6,3), вводят в течение 2 ч со скоростью 84 кап./мин. Повторное лечение по приведенной схеме может быть проведено через 14 дней (при сохранении показаний).

Парентеральное введение прекращают после исчезновения острых явлений заболевания (переходят на прием внутрь или ректальное введение).

**Ректально** взрослым и детям старше 12 лет по 1 суппозиторию (30 мг) 3 р/сут 2—3 дня, затем по 60 мг 2 р/сут, максимальная суточная доза — 0,12 г; детям 6—12 лет — по 15 мг 2—3 р/сут.

Не рекомендуется применять без врачебного назначения более 4—5 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность (I триместр).
- Кормление грудью.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Судорожный синдром.
- Фенилкетонурия (для форм, содержащих аспартам).

**Предостережения, контроль терапии**

- Не следует комбинировать с противокашлевыми средствами, затрудняющими выведение мокроты.
- Ингаляционный раствор можно применять, используя любое современное оборудование для ингаляций (кроме паровых ингаляторов). Перед ингаляцией препарат смешивают с 0,9% раствором натрия хлорида (для оптимального увлажнения воздуха можно развести в соотношении 1:1) и подогревают до температуры тела. Ингаляции следует проводить в режиме обычного дыхания (чтобы не провоцировать кашлевые толчки).
- Пациентам, страдающим бронхиальной астмой, во избежание неспецифического раздражения дыхательных путей и их спазма перед ингаляцией амброксола необходимо принимать бронхолитики.
- Пациентам, страдающим сахарным диабетом, можно назначать в виде сиропа (5 мл сиропа содержат сорбит и сахарин в количестве, соответствующем 0,18 ХЕ).
- Детям до 5 лет не рекомендуется применять суппозитории 15 мг, до 12 лет — 30 мг (для них применяют суппозитории 15 мг).

**С осторожностью назначать:**

- при печеночной и/или почечной недостаточности;
- при беременности (II и III триместры).

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- диарея;
- сухость во рту;
- запор;
- при длительном применении в высоких дозах — гастралгия, тошнота, рвота.

**Со стороны ЦНС:**

- слабость;
- головная боль.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- в отдельных случаях — аллергический контактный дерматит, анафилактический шок.

**Другие эффекты:**

- редко — сухость в дыхательных путях, дизурия;
- при быстром в/в введении — чувство оцепенения, адинамия, интенсивная головная боль, снижение АД, одышка, гипертермия, озноб.

**Передозировка**

**Симптомы:** диспепсия, тошнота, рвота, диарея.

**Лечение:** искусственная рвота, промывание желудка в первые 1—2 ч после приема препарата, прием жиросодержащих продуктов; симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Противокашлевые препараты                          | Затруднение отхождения мокроты на фоне уменьшения кашля |
| Растворы, имеющие рН выше 6,3                      | Раствор для инъекций с ними не совместим                |
| Амоксициллин, доксициклин, цефуроксим, эритромицин | Увеличение их проникновения в бронхиальный секрет       |

**Синонимы**

Амбробене (Германия), Амброгексал (Германия), Амброксол (Беларусь), Амброксол (Германия), Амброксол (Украина), Амброксол-ретард (Украина), Амбросан (Чехия), Амбросол (Польша), Афлеган (Польша), Дефлегмин (Польша), Капли Бронховерн (Германия), Лазолван (Греция), Лазолван (Италия), Медовент (Кипр), Фервекс от кашля (Венгрия), Халиксол (Венгрия)

**Амикацин  
(Amikacin)**

Аминогликозиды (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Р-р  $\vartheta$ /ин. 100 мг/2 мл; 250 мг/2 мл;  
500 мг/2 мл; 1000 мг/4 мл  
Р-р  $\vartheta$ /инф.  
Пор.  $\vartheta$ /ин. 250 мг; 500 мг  
Гель 5 %

**Механизм действия**

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, действует бактерицидно. Связывается с 30S субъединицей рибосом и блокирует синтез белка. Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов — *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.; некоторых штаммов грамположительных микроорганизмов — *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp. (в т.ч. устойчивых к пенициллину). Не активен в отношении стрептококков/пневмококков, *E. faecium*, метициллинрезистентных штаммов стафилококков.

**Фармакокинетика**

Практически не абсорбируется из ЖКТ. Вводят в/в или в/м. Время достижения  $C_{max}$  — 1 ч при в/м введении, связывается с белками плазмы — 4—11%, объем распределения —

18—30% (в зависимости от массы тела). Хорошо проникает в ткани легких, печени, миокарда, в селезенку, костную ткань, в плевральный и перитонеальный экссудат, синовиальную жидкость, бронхиальный секрет, желчь. Избирательно накапливается в корковом слое надпочечников. Проникает через ГЭБ (при воспалении менингеальных оболочек — лучше), обнаруживается в ликворе; проходит через плаценту — обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости.

**Средняя терапевтическая концентрация** при в/в или в/м введении сохраняется в течение 10—12 ч. Не метаболизируется. **Выводится** почками (65—94%) преимущественно в неизменном виде.  $T_{1/2}$  — 2—3 ч, почечный клиренс — 79—100 мл/мин.

### Показания

Амикацин применяется преимущественно в комбинации с другими антибактериальными средствами (наиболее часто — с пенициллинами или цефалоспоридами). Наиболее обосновано применение амикацина в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в онкогематологии, особенно — при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами (устойчивыми к гентамицину, сизомицину, канамицину и нетилмицину) или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов:

- госпитальная пневмония, связанная с ИВЛ;
- сепсис, менингит, перитонит;
- осложненный пиелонефрит;
- инфицированные ожоги, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, раневая инфекция;
- остеомиелит.

### Способ применения и дозы

**В/м, в/в** (струйно в течение 2 мин или капельно). Для в/м введения используют раствор, приготовленный *ex tempore* из порошка с добавлением к содержимому флакона (0,25 г или 0,5 г порошка) 2—3 мл воды для инъекций. Для в/в введения применяют те же растворы, что и для в/м, предварительно разбавив их 200 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Концентрация амикацина сульфата в растворе для в/в введения не должна превышать 5 мг/мл.

**Местно** гель наносят на пораженные участки и осторожно втирают.

Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования.

**Продолжительность лечения** составляет при в/в введении — 3—7 дней, при в/м — 7—10 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

- Почечная недостаточность.
- Неврит слухового нерва.
- Уремия.
- Беременность.

### Предостережения, контроль терапии

Перед применением определяют чувствительность выделенных возбудителей, используя диски, содержащие 30 мкг амикацина сульфата. При диаметре свободной от роста зоны 17 мм и более микроорганизм считается чувствительным, от 15 до 16 мм — умеренно чувствительным, менее 14 мм — устойчивым.

Во время лечения следует контролировать не реже 1 раза в нед функцию почек, слуха и вестибулярного аппарата.

### С осторожностью назначать:

- при кормлении грудью.

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- лихорадка;
- отек Квинке.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота.
- нарушение функции печени (повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия).

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- сонливость;
- психоз.

#### Со стороны системы кроветворения:

- анемия;
- лейкопения;
- гранулоцитопения;
- тромбоцитопения.

#### Со стороны органов чувств:

- ототоксичность (снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения, необратимая глухота).

#### Другие эффекты:

- нарушения нервно-мышечной передачи (остановка дыхания).

### Передозировка

**Симптомы:** токсические реакции.

**Лечение:** перитонеальный диализ или гемодиализ.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС                            | Результат                                       |
|--|---|
| Анестетики, миорелаксанты, полимиксины | Усиление нервно-мышечного блокирующего действия |

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| Витамины группы В и С, амфотерицин, гепарин, калия хлорид, нитрофурантоин, пенициллин, хлортиазид, цефалоспорины, эритромицин | Фармацевтически несовместим  |
| Диуретики, НПВС, пенициллины, сульфаниламиды, цефалоспорины   | Повышение концентрации в сыворотке крови амикацина и усиление нефро- и нейротоксичности в результате конкурентного действия на активную секрецию в канальцах нефрона и блокирование его секреции |
| Пенициллины, цефалоспорины  | Синергизм в отношении энтерококков, синегнойной палочки  |
| Ванкомицин, налидиксовая кислота, полимиксин, цисплатин   | Увеличение риска развития ото- и нефротоксичности  |
| Циклопропан   | Увеличение риска развития апноэ при внутрибрюшинном введении   |
| Цитарабин   | Проявление антагонизма при взаимодействии с цитарабином в отношении чувствительных штаммов <i>K. pneumoniae</i>  |

**Синонимы**

Амикин (Италия), Амикозит (Турция), Селемицин (Кипр), Хемацин (Италия)

## Амоксициллин (Amoxicillin)

Пенициллины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Гран. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл; 250 мг/5 мл

Пор. д/сусп. орал. 5 г

Пор. д/капель орал. детск. 100 мг/мл

Пор. д/сиропа 125 мг/5 мл

Капс. 250 мг; 500 мг

Табл. 125 мг; 250 мг; 500 мг; 1 г

**Фармакокинетика**

Хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность таблетированной лекарственной формы составляет 70—80%, при применении растворимой лекарственной формы до-

стигает 90%. Максимальные концентрации в крови после приема внутрь 500 мг составляют 16 мг/л. Пища не влияет на скорость и степень всасывания амоксициллина.  $T_{1/2}$  в крови — 1 ч. Умеренно связывается с белками плазмы — около 20%. Достигает терапевтических концентраций в тканях бронхолегочной системы, мокроте, полости среднего уха. **Выводится** с мочой преимущественно в неизменном виде (около 50%), не более 20% ЛС метаболизирует.

**Показания**

- Нетяжелые внебольничные инфекции дыхательных путей в амбулаторной практике — ЛС выбора (пневмония, острый средний отит, обострение хронического бронхита, тонзиллит (ангина), острый синусит).
- В схемах эрадикации *H. pylori*.
- Профилактика инфекционного эндокардита при стоматологических процедурах в группе риска.

**Способ применения и дозы**

**Внутри** в суточной дозе 0,75—1,5 г.

**Дети** до 2 лет — 30—60 мг/кг/сут;

от 2 до 10 лет — 125—250 мг 3 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к пенициллинам.
- **С осторожностью назначать:**
  - при беременности;
  - при почечной недостаточности;
  - при кровотечениях в анамнезе.

**Побочные эффекты**

**Аллергические реакции немедленного типа:**

- анафилактических шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея (редко).

**Со стороны системы кроветворения (очень редко):**

- тромбоцитопения.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, судороги, нарушение сознания.

**Лечение:** отмена ЛС, промывание желудка, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| Антациды  | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина   |
| Аминогликозиды  | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина   |
| Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, циклосерин, ванкомицин, рифампицин) | Синергизм действия   |
| Бактериостатические ЛС (хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды)     | Антагонизм действия  |
| Диуретики   | Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)  |
| Непрямые антикоагулянты   | Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс) |
| НПВС  | Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)  |
| Слабительные средства   | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина   |
| Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы  | Уменьшение эффективности контрацептивов <sup>1</sup>   |
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию  | Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)   |
| ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК                                    | Уменьшение их эффективности  |
| Аллопуринол   | Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) Увеличение риска развития кожной сыпи          |
| Аскорбиновая кислота  | Повышение всасывания амоксициллина   |
| Глюкозамин  | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина   |
| Дигоксин  | Повышение всасывания дигоксина   |
| Оксифенбутазон  | Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)   |

| Группы и ЛС     | Результат  |
|-----------------|--|
| Фенилбутазон    | Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) |
| Этинилэстрадиол | Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")  |
| Метотрексат     | Уменьшение клиренса, повышение токсичности метотрексата                                      |

<sup>1</sup> Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

**Синонимы**

Амоксициллин ВАТХЭМ (Россия), Амоксициллин Ратиофарм 250 ТС (Германия), Амоксон (Бангладеш), Амосин (Россия), Оспамокс (Австрия), Раноксил (Индия), Упсамокс (Италия), Флемоксин Соллотаб (Индия), Хиконцил (Словения)

**Амоксициллин/клавуланат (Amoxicillin/clavulanate)**

Пенициллины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Табл. 375 мг; 625 мг

Пор. д/сusp. орал. 156 мг/5 мл; 312 мг/5 мл

Пор. д/ин. 600 мг; 1,2 г

**Фармакокинетика**

Хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность таблетированной лекарственной формы составляет 70—80%, при применении растворимой лекарственной формы достигает 90%. Максимальные концентрации в крови после приема внутрь 500 мг составляют 16 мг/л. Пища не влияет на скорость и степень всасывания амоксициллина.  $T_{1/2}$  в крови — 1 ч. Умеренно связывается с белками плазмы. Достигает терапевтических концентраций в тканях бронхолегочной системы, мокроте, полости среднего уха. **Выводится** с мочой преимущественно в неизмененном виде, не более 20% ЛС метаболизирует.

Клавулановая кислота не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амоксициллина.

**Показания**

■ Внебольничные инфекции дыхательных путей (пневмония, включая деструктивную, абсцедирующую; острый средний отит, обострение хронического бронхита, острый и хронический синусит, стрептококковый тонзиллит (ангина).

- Инфекции мочевыводящих путей (острый цистит, острый и хронический пиелонефрит, бессимптомная бактериурия).
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции.
- Внебольничные гинекологические инфекции.
- Раны после укусов животных.
- Профилактика в хирургии.

### Способ применения и дозы

#### В/в и внутрь.

Внутрь: 375—625 мг 3 р/сут.

В/в: 1,2 г 3 р/сут.

Профилактика в хирургии: 1,2 г в/в за 30—60 мин до операции.

Дети: внутрь и в/в 40—60 мг/кг/сут (расчет дозы по амоксициллину) в 3 приема/введения.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать:

- при беременности;
- в период кормления грудью;
- при тяжелой печеночной недостаточности;
- при заболеваниях ЖКТ (в т.ч. при указаниях в анамнезе на колит, связанный с применением пенициллинов);
- при хронической почечной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции немедленного типа:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- диарея;
- холестатический гепатит;
- тошнота;
- рвота;
- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

#### Местные реакции:

- боль при в/в введении.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение.

#### Со стороны системы кроветворения (редко):

- тромбоцитопения.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, судороги, нарушения сознания.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Антациды   | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина  |
| Аминогликозиды                                     | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина; синергизм действия  |
| Диуретики  | Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)   |
| Линкозамиды  | Антагонизм действия   |
| Непрямые антикоагулянты                            | Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс) <sup>1</sup> |
| НПВС   | Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)   |
| Слабительные средства                              | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина  |
| Сульфаниламиды                                     | Антагонизм действия   |
| Тетрациклины                                       | Антагонизм действия   |
| Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы       | Уменьшение эффективности контрацептивов <sup>2</sup>  |
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию               | Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)  |
| ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК | Уменьшение их эффективности   |
| Аллопуринол  | Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)<br>Увеличение риска развития кожной сыпи                    |
| Аскорбиновая кислота                               | Повышение всасывания амоксициллина  |
| Ванкомицин   | Синергизм действия  |
| Глюкозамин   | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина  |
| Дигоксин   | Повышение всасывания дигоксина  |
| Оксифенбутозон                                     | Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)  |

| Группы и ЛС     | Результат  |
|-----------------|--|
| Рифампицин      | Синергизм действия   |
| Фенилбутазон    | Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) |
| Хлорамфеникол   | Антагонизм действия  |
| Циклосерин      | Синергизм действия   |
| Этинилэстрадиол | Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")  |

<sup>1</sup> Необходимо контролировать показатели свертываемости крови

<sup>2</sup> Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

### Синонимы

Амоклан Гексал (Австрия), Амоксиклав (Словения), Аугментин (Великобритания), Курам (Индонезия), Медоклав (Кипр), Ранклав (Индия)

## Ампициллин (Ampicillin)

Пенициллины (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Пор. д/ин. 250 мг; 500 мг; 1 г; 2 г

Табл. 125 мг; 250 мг

Капс. 250 мг; 500 мг

Пор. д/супс. орал. 125 мг/5 мл

### Фармакокинетика

Быстро всасывается при приеме внутрь, биодоступность — 40%. После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют около 9 мг/л, после приема внутрь в той же дозе — 5 мг/л. Пища снижает биодоступность.  $T_{1/2}$  в крови — 0,8 ч. Связывается с белками плазмы на 20%. Выводится преимущественно с мочой, после перорального приема большая часть ЛС выводится с фекалиями. При почечной недостаточности наблюдается замедление выведения ЛС.

### Показания

- Внебольничные инфекции дыхательных путей (пневмония, острый средний отит, обострение хронического бронхита).
- Менингит у детей, в том числе вызванный *H. influenzae* или *L. monocytogenes*.
- Инфекционный эндокардит нативного клапана (в сочетании с гентамицином).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).

- Инфекции, вызванные *E. faecalis* (при тяжелых инфекциях в сочетании с гентамицином).
- Нетяжелые стрептококковые и пневмококковые инфекции любой локализации.

### Способ применения и дозы

**В/м и в/в** в дозе 4—12 г в сут (с интервалом 4—6 ч).

**Внутрь** только при кишечных инфекциях по 0,5—1 г 4 р/сут.

Суточная доза у детей от 2 до 10 лет — 50 мг/кг 4 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

### Предостережения, контроль терапии

**Не следует назначать пациентам** с инфекционным мононуклеозом или лимфопролиферативными заболеваниями из-за высокого риска развития кожных реакций.

### С осторожностью назначать:

- пациентам с бронхиальной астмой, сенной лихорадкой и другими аллергическими заболеваниями;
- при почечной недостаточности;
- при кровотечениях в анамнезе;
- при беременности.

При курсовом лечении необходимо проводить контроль состояния функции органов кроветворения, печени и почек.

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции немедленного типа:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

#### Со стороны кожных покровов:

- сыпь (особенно у пациентов с инфекционным мононуклеозом и лимфопролиферативными заболеваниями).

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея (часто).

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение.

#### Со стороны системы кроветворения (редко):

- тромбоцитопения.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

## Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| Антациды   | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина   |
| Аминогликозиды                                     | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина; синергизм действия   |
| Диуретики  | Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)  |
| Линкозамиды  | Антагонизм действия  |
| Непрямые антикоагулянты                            | Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс) |
| НПВС   | Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)  |
| Слабительные средства                              | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина   |
| Сульфаниламиды                                     | Антагонизм действия  |
| Тетрациклины                                       | Антагонизм действия  |
| Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы       | Усиление действия эффективности контрацептивов <sup>1</sup>  |
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию               | Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)   |
| ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК | Уменьшение их эффективности  |
| Аллопуринол  | Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) Увеличение риска развития кожной сыпи          |
| Аскорбиновая кислота                               | Повышение всасывания амоксициллина   |
| Ванкомицин   | Синергизм действия   |
| Глюкозамин   | Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина   |
| Дигоксин   | Повышение всасывания дигоксина   |

| Группы и ЛС     | Результат  |
|-----------------|--|
| Оксифенбутазон  | Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) |
| Рифампицин      | Синергизм действия   |
| Фенилбутазон    | Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) |
| Хлорамфеникол   | Антагонизм действия  |
| Циклосерин      | Синергизм действия   |
| Этинилэстрадиол | Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")  |

<sup>1</sup> Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

## Синонимы

Ампирекс (Бангладеш), Ампициллин Ватхэм (Россия), Ампициллин-АКОС (Россия), Ампициллин-КМП (Украина), Ампициллина тригидрат-Дарница (Украина), Зетсил (Индия), Стандациллин (Австрия), Упсампи (Италия)

Амфотерицин В  
(Amphotericin B)

Полиены (Противогрибковые ЛС)

## Форма выпуска

Пор. лиоф. д/ин. 50 мг; 0,1 г

Сусп. орал. 0,1 г/мл

Табл. 0,1 г

Мазь 30 000 ЕД

## Механизм действия

**Активен** в отношении большинства штаммов *H. capsulatum*, *C. immitis*, *P. brasiliensis*, *Candida* spp., *B. dermatitidis*, *Rhondotorula*, *C. neoformans*, *S. schenckii*, *M. mucedo*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Entomophthora*, *Basidiobolus*, *L. braziliensis*, *L. mexicana*, *Naegleria*, *A. fumigatus*.

**Не эффективен** в отношении бактерий, риккетсий, вирусов.

Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие. Связывается со стеринами (эргостеринами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к препарату гриба. В результате нарушается проницаемость мембраны, ее барьерные функции, происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис гриба.

### Фармакокинетика

После однократного в/в введения в крови создается фунгистатическая концентрация (дозозависимая), сохраняющаяся в течение 24 ч. После в/в введения 1—5 мг/сут максимальные концентрации в плазме — 0,5—2 мкг/мл. Связывается с белками плазмы — более 90%. Распределяется в легких, печени, селезенке, почках, надпочечниках, мышцах и др. тканях. Концентрация в плевральном выпоте, перитонеальной, синовиальной жидкостях, водянистой влаге достигает примерно 2/3 от концентрации в плазме; в СМЖ обычно не определяется. **Кажущийся объем распределения** у взрослых — 4 л/кг, у детей — 0,4—8,3 л/кг, у новорожденных — 1,5—9,4 л/кг.

**Метаболизируется** в организме. В желчи и моче около 98% присутствует в виде метаболитов. **Выводится** медленно почками,  $T_{1/2}$  в крови у взрослых — 24 ч, у детей — 5,5—40,3 ч, у новорожденных — 18,8—62,5 ч. Общий клиренс — 1,8 л. Практически не подвергается гемодиализу. После отмены обнаруживается в организме еще в течение длительного времени.

При ингаляционном применении содержание в легочной ткани достигает фунгицидных концентраций для большинства патогенных грибов, достигает фунгистатической концентрации в моче.

### Показания

- Диссеминированный криптококкоз, криптококковый менингит.
- Менингит, вызываемый другими грибами.
- Инвазивный и диссеминированный аспергиллез, североамериканский бластомикоз, диссеминированные формы кандидомикоза, кишечное кандидоносительство, коксидиоидоз, паракоксидиоидоз, гистоплазмоз.
- Фикомироз, хромомироз, плесневый микоз.
- Диссеминированный споротрихоз, гиазогифомироз, хроническая мицетома.
- Инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит), эндокардит, эндофтальмит, грибковый сепсис, грибковые инфекции мочевых путей.
- Висцеральный лейшманиоз (в качестве первичной терапии, в т.ч. у пациентов с иммунодефицитом), американский кожно-висцеральный лейшманиоз.
- Кандидоз кожи и слизистых оболочек.

### Способ применения и дозы

**В/в капельно** в течение 2—4 ч, рекомендуемая концентрация активного вещества — 0,1 мг/мл.

Пробная доза — 1 мг (основание) разводят в 20—50 мл 5% раствора глюкозы и вводят в/в в течение не менее 20—30 мин под контролем АД, пульса, температуры тела (через каждые 30 мин 2—4 ч).

Подбор терапевтических доз осуществляется индивидуально в зависимости от вида и тяжести инфекции. При ежедневном назначении суточная доза составляет 0,5—1 мг/кг (в одно введение) в зависимости от вида и локализации ин-

фекции. При использовании ЛС через день доза не должна превышать 1,5 мг/кг (во избежание развития сердечно-легочной недостаточности).

В случае прерывания терапии более чем на 7 дней возобновлять ее следует с самой низкой дозы, постепенно увеличивая до достижения необходимых доз.

Через 8—12 ч после инстилляций вводят 20 мл 5% раствора N-ацетилцистеина и в течение ночи проводят непрерывное медленное отсасывание.

Для **промывания мочевого пузыря** 5 мг растворяют в 1000 мл стерильной воды и промывают с помощью трехканального катетера в течение 5—10 дней.

Для **ингаляций** раствор готовят непосредственно перед употреблением из расчета 50 000 ЕД в 10 мл стерильной воды для инъекций.

**Внутрь** таблетки принимают после еды.

**Наружно** наносят на область поражения.

Курсовая доза при споротрихозе составляет 2,5 г, продолжительность терапии — 9 мес; при аспергиллезе — 3,6 г, продолжительность лечения — 11 мес; при риноцеребральном фикомикозе курсовая доза — 3—4 г.

Курс лечения при проведении ингаляционных процедур — 10—14 дней, повторный курс — через 7—10 дней.

Внутрь амфотерицин В принимают при локализованных формах кандидоза 10—14 дней, при распространенных формах и глубоких микозах — до 3—4 нед. При необходимости и отсутствии побочных эффектов курс лечения может быть повторен после 5—7-дневного перерыва.

Длительность лечения при интертригиозном кандидозе составляет 1—3 нед, при кандидозе участков опрелостей у детей — 1—2 нед, при поражении межпальцевых промежутков и паронихии — 2—4 нед, при чувствительных к терапии онихомикозах — несколько месяцев.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Хроническая почечная недостаточность.

### Предостережения, контроль терапии

**Во время лечения следует:**

- учитывать, что при длительном применении амфотерицина В повышается вероятность возникновения токсических эффектов;
- проводить контрольное взвешивание пациентов, общий анализ крови, мочи, контроль уровня  $K^+$  в крови, определение функционального состояния почек, печени, ЭКГ;
- вводить ЛС пациентам, находящимся на гемодиализе, только после завершения процедуры диализа;
- при появлении анемии введение ЛС прекратить;
- при местном использовании избегать наложения окклюзионных повязок, поскольку они создают благоприятные условия для размножения дрожжеподобных грибов и выделения ими раздражающих эндотоксинов;

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- при отсутствии через 1—2 нед терапевтического эффекта при использовании мази обсудить диагноз и дальнейшую тактику лечения.

Все процедуры с раствором проводить со строгим соблюдением правил асептики, поскольку само ЛС и все растворы, предназначенные для его разведения, не содержат консервантов или бактериостатических агентов.

При использовании систем для в/в введения, установленных ранее для др. целей, необходимо систему промыть 5% раствором глюкозы для инъекций.

**С осторожностью назначать:**

- при гломерулонефрите;
- при амилоидозе;
- при гепатитах и циррозе печени;
- при анемии, агранулоцитозе;
- при сахарном диабете;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- анорексия;
- диспепсия (тошнота, рвота, диарея, гастралгия);
- повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- зуд;
- одышка;
- бронхоспазм;
- лихорадка;
- отек Квинке;
- анафилаксия.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- полинейропатия;
- эпилептические припадки.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- повышение или понижение АД;
- аритмия;
- изменения на ЭКГ.

**Со стороны органов чувств:**

- расстройства слуха и зрения (нечеткость зрения, диплопия).

**Со стороны мочевыделительной системы:**

- нефротоксичность (гиперкреатининемия, азотемия, ацидоз).

**Со стороны дыхательной системы****(при ингаляционном применении):**

- чувство "першения" в горле;
- кашель;
- ринит.

**Со стороны системы кроветворения:**

- лейкопения;
- гемолитическая анемия;
- тромбоцитопения;

**Местные реакции:**

- тромбоз флебит в месте инъекции;

- при использовании мази — ощущение жжения, покалывания, покраснение кожи, аллергический контактный дерматит, иногда — сухость кожных покровов.

**Другие эффекты:**

- снижение массы тела;
- миалгия;
- артралгия;
- гипокалиемия;
- гипوماгнемия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| Антикоагулянты   | Повышение эффекта и токсичности антикоагулянтов (удлинение $T_{1/2}$ )   |
| Бактериостатические добавки (в т.ч. бензиловый спирт)  | Появление преципитации ЛС  |
| Глюкокортикоиды  | Увеличение риска развития гипокалиемии   |
| Ингибиторы карбоангидразы  | Увеличение риска развития гипокалиемии   |
| Ингибиторы микросомального окисления в печени (в т.ч. циметидин, ненаркотические анальгетики, антидепрессанты) | Замедление скорости метаболизма, повышение концентрации в сыворотке крови (повышение токсичности) амфотерицина В |
| Индукторы микросомального окисления в печени (в т.ч. фенитоин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин)          | Ускорение метаболизма в печени и снижение эффекта амфотерицина В   |
| Курареподобные миорелаксанты   | Усиление токсического эффекта курареподобных миорелаксантов  |
| Нефротоксичные антибиотики   | Повышение риска нефротоксичности   |
| Нитрофураны  | Синергизм действия   |
| Противоопухолевые ЛС, лучевая терапия и средства, угнетающие костномозговое кроветворение                      | Повышение риска возникновения анемии и других гематологических нарушений   |
| Сердечные гликозиды  | Усиление токсического эффекта сердечных гликозидов (особенно на фоне дефицита $K^+$ в организме)                 |
| АКТГ   | Увеличение риска развития гипокалиемии   |
| Гепарин  | Фармацевтически несовместим в растворе   |

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| Препарат сульфонилмочевины  | Повышение эффекта и токсичности препарата сульфонилмочевины (удлинение $T_{1/2}$ )  |
| Теофиллин   | Повышение эффекта и токсичности теофиллина (удлинение $T_{1/2}$ )                   |
| Физиологический раствор и другие растворы, содержащие электролиты | Фармацевтически несовместим в растворе  |
| Флуцитозон  | Повышение эффекта и токсичности флуцитозона (удлинение $T_{1/2}$ )                  |
| Этинилэстрадиол   | Снижение эффекта этинилэстрадиола и повышение риска развития кровотечений "прорыва" |

### Синонимы

Фунгизон (Франция), Фунгилин (Франция)



**Арманор®**  
**(Armanor®)**

Лаборатории Сервье (Франция)

---

Альмитрин (Almitrine)  
Периферический дыхательный аналептик

### Форма выпуска и состав

Таблетки, покрытые оболочкой. Каждая таблетка содержит альмитрина бисмесилат 50 мг.

### Механизм действия и основные эффекты

У людей в дозах, рекомендованных для лечения больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (50—100 мг/сут), Арманор улучшает показатели газообменной функции за счет стимуляции периферических хеморецепторов аорты и каротидного синуса:

- увеличение  $S_aO_2$  и  $PaO_2$ ;
- уменьшение  $PaCO_2$ .

При применении препарата в указанных дозах наблюдаемые эффекты не зависят от любых изменений вентиляции в целом, на что указывают:

- отсутствие каких-либо изменений определяемых показателей при стандартных функциональных пробах: ЖЕЛ, частота дыхания, потребление  $O_2$ ;
- уменьшение гипоксемии после перорального приема Арманора у больных с острой декомпенсацией дыхательной функции, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких.

В исследованиях, посвященных изучению механизма действия препарата Арманор, было показано, что наблюдавшееся улучшение показателей газообменной функции сочетается с соответствующим улучшением вентиляционно-перфузионных соотношений.

Указанные эффекты сочетались с улучшением альвеолярной вентиляции, что наблюдалось при длительном применении препарата и способствовало общему улучшению газообменной функции.

### Фармакокинетика

Альмитрин быстро абсорбируется, после перорального приема, пиковая концентрация в плазме достигается через 3 ч. Степень связывания альмитрина с белками крови высокая — более 99%. Альмитрин метаболизируется главным образом в печени. Выведение препарата происходит в основном с калом, в меньшей степени — с мочой, в виде неактивных метаболитов. После однократного приема период полувыведения составляет 40—80 ч. При повторном приеме он достигает 30 дней.

### Показания

Арманор показан для лечения хронической дыхательной недостаточности с гипоксемией при обструктивных заболеваниях легких.

### Способ применения и дозы

Арманор назначается в дозе 50—100 мг (1—2 таблетки в день) два раза в день во время основного приема пищи.

После начального периода лечения в течение 3 мес в стартовой дозе 50—100 мг рекомендуется поддерживающая терапия, которая проводится по следующей схеме: 2 мес лечения с последующим перерывом в приеме препарата на 1 мес.

При приеме препарата может возникнуть необходимость коррекции дозы в зависимости от веса больного, выраженности расстройств газообменной функции и наличия побочных эффектов:

- вес больного: у больных с массой тела менее 50 кг рекомендуемая доза составляет 1 таблетку в день;
- выраженность расстройств газообменной функции: в исключительных случаях доза препарата может быть увеличена до 3 или даже 4 таблеток в день на короткий период и под наблюдением в специализированном отделении;
- побочные эффекты (см. Предостережения, контроль терапии).

Отсутствие почечного пути выведения препарата означает, что у больных с почечной недостаточностью коррекции дозы Арманора не требуется.

### Противопоказания

- Тяжелые заболевания печени.

- Беременность.
- Период лактации.
- Повышенная чувствительность к препарату.

### Предостережения, контроль терапии

При применении препарата в дозах, превышающих 100 мг (перорально, однократный прием), возможно преходящее и умеренное увеличение общей вентиляции, которое может стать причиной плохой переносимости препарата.

В случае потери массы тела во время лечения на 5% и более от исходной следует уменьшить дозу Арманора.

При наличии стойких парестезий нижних конечностей лечение Арманором следует прекратить.

### Побочные эффекты

#### Отмечаются в редких случаях:

- снижение веса, периферическая нейропатия с парестезией в области нижних конечностей (покалывание, онемение). Эти эффекты обычно развивались при длительном применении препарата, в течение 1 года и более (см. *Предостережения, контроль терапии*);
- тошнота, изжога и тяжесть в эпигастрии, диспепсия, расстройства стула;
- нарушения сна (бессонница), сонливость, ажитация, тревожность, головокружение, усталость;
- сердцебиение;
- субъективное сознательное ощущение дыхательных движений, диспноэ, тахипноэ.

### Передозировка

**Симптомы:** не было отмечено случаев передозировки препарата. Тем не менее в случаях значительной случайной передозировки могут появиться признаки гипокпапии с развитием респираторного алкалоза.

**Лечение:** симптоматическое лечение имеющих нарушения под контролем функции легких, сердца и газов крови.

### Взаимодействие

Арманор не следует принимать вместе с другими препаратами, содержащими альмитрин (PREMODAL).

Применение Арманора совместимо с сопутствующей кислородотерапией.

Не было обнаружено взаимодействия альмитрина с антибиотиками, бронхолитиками, мочегонными, кардиотоническими, кортикостероидными, курареподобными средствами, а также с сальбутамолом, эфедрином, карбоцистеином, варфарином, изопrenalином, кодеином, аминоксиллином, фенилбутазоном.

**Регистрационное удостоверение:**  
№ 012308/01-2000

## Аскорил экспекторант (Ascoril expectorant)

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд (Индия)

Сальбутамол/бромгексин/гвайфенезин/ментол  
Отхаркивающие средства

### Форма выпуска и состав

Сироп в пластиковом флаконе по 100 мл. 10 мл сиропа содержат активные вещества: сальбутамол 2 мг, бромгексин 4 мг, гвайфенезин 100 мг, ментол 1 мг; вспомогательные вещества: сахароза, натрия бензоат, лимонной кислоты моногидрат, сорбитол, глицерол, пропиленгликоль, краситель сансет желтый, ананасовая отдушка, черносмородиновая отдушка, вода очищенная.

### Механизм действия и основные эффекты

Комбинированный препарат с бронхолитическим и отхаркивающим действием. Сальбутамол — селективный агонист  $\beta_2$ -адреноцепторов — оказывает бронхолитическое действие, купирует бронхоспазм. Бромгексин оказывает муколитическое действие. Снижает вязкость бронхиального секрета за счет деполаризации кислых полисахаридов и стимуляции секреторных клеток слизистых оболочек бронхов. Гвайфенезин уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, способствует отхаркиванию. Ментол оказывает спазмолитическое действие, мягко стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает антисептическими свойствами, оказывает успокаивающее действие и уменьшает раздражение слизистой оболочки дыхательных путей.

### Показания

В составе комбинированной терапии острых и хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся образованием трудно отделяемого вязкого секрета:

- острый и хронический бронхит;
- ХОБЛ;
- бронхиальная астма;
- бронхоэктазы;
- туберкулез легких;
- пневмония;
- “кашель курильщика”.

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 10 мл (2 ч.л.) 3 р/сут. Детям в возрасте до 6 лет — по 5 мл (1 ч.л.) 3 р/сут, от 6 до 12 лет — по 5—10 мл (1—2 ч.л.) 3 р/сут.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

- Беременность.
- Период лактации.
- Тахикардия.
- Миокардит.
- Пороки сердца.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Тиреотоксикоз.
- Глаукома.
- Печеночная или почечная недостаточность.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

**С осторожностью назначать пациентам:**

- с сахарным диабетом;
- с артериальной гипертензией;
- с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.

**Применение при беременности и кормлении грудью:**

- при необходимости лечения препаратом в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

**Побочные эффекты**

Редко — при применении в высоких дозах иногда наблюдаются:

**Со стороны центральной и периферической нервной системы:**

- головная боль;
- головокружение;
- повышенная нервная возбудимость;
- нарушение сна;
- сонливость;
- тремор;
- судороги.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- учащенное сердцебиение;
- снижение артериального давления;
- коллапс.

**Аллергические реакции:**

- сыпь;
- крапивница.

**Другие эффекты:**

- возможно окрашивание мочи в розовый цвет.

**Передозировка**

Возможно усиление проявлений описанных побочных действий.

**Лечение:** симптоматическое.

**Взаимодействие**

Другие  $\beta_2$ -адреномиметические средства и теофиллин усиливают действие салбутамола и увеличивают вероятность появления побочных эффектов. Аскорил экспекторант не назначают одновременно с препаратами, содержащими ко-

деин, и другими противокашлевыми средствами, так как это затрудняет отхождение разжиженной мокроты. Входящий в состав препарата Аскорил экспекторант бромгексин способствует проникновению антибиотиков (эритромицин, цефалексин, окситетрациклин) в легочную ткань. Не рекомендуется применять препарат Аскорил экспекторант одновременно с неселективными блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов, такими как пропанол. Входящий в состав препарата Аскорил экспекторант салбутамола не рекомендуется пациентам, которые получают ингибиторы МАО. Диуретики и препараты глюкокортикоидов усиливают гипокалемический эффект салбутамола. Не рекомендуется принимать одновременно с Аскорил экспекторантом щелочное питье.

**Регистрационное удостоверение:**

**П-8-242-№ 010230 от 02.06.2003**

**Атровент® Н  
(Atrovent® N)**

**Boehringer Ingelheim Pharma KG  
(Германия)**

Ипратропия бромид (Ipratropium bromide)  
Бронхолитические средства

**Форма выпуска и состав**

Дозированный аэрозоль для ингаляций 10 мл, содержащий 200 ингаляционных доз.

1 ингаляционная доза содержит действующее вещество: ипратропия бромид 20 мкг; пропеллент: 1,1,1,2 — тетрафторэтан (HFA 134a); вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная, вода дистиллированная, этанол.

**Механизм действия**

Ипратропия бромид, действующее вещество Атровент Н, является четвертичным аммониевым соединением, обладает антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Атровент Н угнетает рефлекс блуждающего нерва, являясь антагонистом ацетилхолина, медиатора парасимпатической нервной системы.

**Показания**

- Хронический обструктивный бронхит при наличии эмфиземы легких или без нее.
- Бронхиальная астма (особенно с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и при противопоказаниях к применению  $\beta_2$ -адреномиметических средств и метилксантинов).

**Способ применения и дозы**

Дозы подбираются индивидуально. Если врачом не назначено иначе, для взрослых и детей стар-

ше 6 лет рекомендуется следующий режим дозирования: 2 ингаляционные дозы (впрыска) 4 раза в день.

Потребность в увеличении дозы может свидетельствовать о необходимости пересмотра основного лечения. Общая суточная доза не должна превышать 12 ингаляций (впрысков) в сутки.

Если ингаляции недостаточно эффективны или состояние пациента ухудшилось, необходимо обратиться к врачу для изменения плана лечения. В случае внезапного возникновения и быстрого прогрессирования одышки следует немедленно обратиться к врачу.

Детям дозированный аэрозоль Атровент Н следует назначать только после рекомендации врача и под контролем взрослых.

#### Применение ингалятора.

Для получения максимального эффекта необходимо правильно использовать ингалятор.

Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз дважды нажмите на дно баллончика до появления облака аэрозоля.

Если баллончик не использовался более трех дней, перед применением следует однократно нажать на дно баллончика до появления облака аэрозоля.

#### Противопоказания

- Атровент Н противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к атропину и его производным, а также к другим компонентам препарата.
- I триместр беременности.

#### Предостережения, контроль терапии

- При первом использовании бесфреоновой формы дозированного аэрозоля Атровент Н пациенты могут отмечать, что по вкусу новый препарат несколько отличается от прежней лекарственной формы препарата, содержащей фреон.
- При переходе от одной формулы препарата к другой пациентов следует предупреждать о возможном изменении вкусовых свойств препарата. Следует также сообщать о том, что эти препараты взаимозаменяемы, и что вкусовые свойства не имеют отношения к безопасности и эффективности нового препарата.

#### Побочные эффекты

- Наиболее частыми нежелательными эффектами являются головная боль, тошнота и сухость во рту.
- Вследствие низкой системной абсорбции Атровента Н, побочные эффекты, связанные с системным антихолинэргическим действием, такие как тахикардия, сердцебиение, нарушения аккомодации, уменьшение секреции потовых желез, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, задержка мочи, встречаются редко и носят обратимый характер. Однако у пациентов с обструктивным поражением

мочевыводящих путей повышается риск развития задержки мочи.

- Как и при другой ингаляционной терапии, в том числе бронходилататорами, иногда наблюдается кашель, реже парадоксальный бронхоспазм.
- В редких случаях при использовании Атровента Н возможно развитие аллергических реакций, в том числе крапивницы, ангионевротического отека, сыпи, отека ротоглотки и анафилаксии.
- Имеются отдельные сообщения о возникновении осложнений со стороны глаз (таких как расширение зрачка, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, боль в глазу) при попадании аэрозоля ипратропия бромидом или комбинированного с  $\beta_2$ -агонистами аэрозоля ипратропия бромидом в глаза. Пациенты должны уметь правильно использовать Атровент Н дозированный аэрозоль.
- Боль в глазу или дискомфорт, нечеткое зрение, появление ореола и цветных пятен перед глазами в сочетании с конъюнктивальной и роговальной гиперемией могут быть симптомами приступа узкоугольной глаукомы. В случае появления каких-либо из этих симптомов, следует назначить капли, вызывающие сужение зрачка и без промедления обратиться к офтальмологу.

#### Регистрационное удостоверение:

П № 14363/01—2002

### Аугментин (Augmentin)

GlaxoSmithKline (Великобритания)

Амоксициллин/клавуланат  
(Amoxicillin/clavulanic acid)  
Бета-лактамы антибиотики

#### Форма выпуска

Пор. д/сusp. oral.

#### Основные эффекты

Комбинированный препарат, содержащий амоксициллин (полусинтетический пенициллин) и клавулановую кислоту (ингибитор бета-лактамаз). Бактерицидное действие обусловлено угнетением синтеза бактериальной стенки.

Препарат **активен** в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. anthracis*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *E. faecalis*, *Corynebacterium* spp., *L. monocytogenes*; анаэробных грамположительных бактерий: *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.; аэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella* spp., *Salmo-*

*nella* spp., *Shigella* spp., *B. pertussis*, *Y. enterocolitica*, *G. vaginalis*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *P. multocida*, *C. jejuni*; анаэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*.

Клавулановая кислота ингибирует II, III, IV и V типы бета-лактамаз, не активна в отношении бета-лактамаз I типа, продуцируемых *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp. Клавулановая кислота обладает более высокой тропностью к пенициллиназам, чем вводимый одновременно амоксициллин, благодаря этому образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под действием бета-лактамаз.

### Показания

Аугментин применяется для лечения бактериальных инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами.

- Инфекции верхних дыхательных путей, например, рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит. Эти инфекции наиболее часто вызываются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*.
- Инфекции нижних дыхательных путей, например, острый бронхит и обострение хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, которые обычно вызываются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.
- Инфекции урогенитального тракта, например, цистит (особенно рецидивирующий и осложненный), уретрит, пиелонефрит, гинекологические инфекции, которые обычно вызываются *Enterobacteriaceae* (главным образом *Escherichia coli*), *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus species*, и гонорея, которая вызывается *Neisseria gonorrhoeae*.
- Инфекции кожи и мягких тканей, в частности, укусы животных, одонтогенные абсцессы и целлюлит, которые обычно вызываются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Bacteroides species*.

### Способ применения и дозы

Дозы зависят от возраста, массы тела, функции почек пациентов и от тяжести инфекции.

Выражаются отношением содержания амоксициллина к содержанию клавуланата (амоксициллин/клавуланат) в Аугментине 2.

#### Дети.

Дозы должны выражаться либо в мг/кг/сут либо в мл суспензии, содержащих 1 дозу.

Детям с массой тела 40 кг и более назначают взрослые дозировки препарата.

### Стандартные рекомендованные суточные дозы.

При легких и среднетяжелых инфекциях (инфекции верхних дыхательных путей, например, рецидивирующий тонзиллит, инфекции нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей) — 25/3,6 мг/кг/сут.

При тяжелых инфекциях (инфекции верхних дыхательных путей, например, синусит, средний отит, инфекции нижних дыхательных путей, например, бронхопневмония, а также инфекции мочевыводящих путей) — 45/6,4 мг/кг/сут.

#### Дети старше 2 лет

|                  |                        |   |
|------------------|------------------------|---|
| 25/3,6 мг/кг/сут | 2—6 лет<br>(13—21 кг)  | 2,5 мл суспензии<br>Аугментина 2<br>(400/57 мг) |
|                  | 7—12 лет<br>(22—40 кг) | 5 мл суспензии<br>Аугментина 2<br>(400/57 мг)   |
| 45/6,4 мг/кг/сут | 2—6 лет<br>(13—21 кг)  | 5 мл суспензии<br>Аугментина 2<br>(400/57 мг)   |
|                  | 7—12 лет<br>(22—40 кг) | 10 мл суспензии<br>Аугментина 2<br>(400/57 мг)  |

#### Дети от 2 месяцев до 2 лет

Препарат дозируется в зависимости от массы тела ребенка:

| Масса тела в кг | 25/3,6 мг/кг/сут | 45/6,4 мг/кг/сут |
|-----------------|------------------|------------------|
|                 | (мл/2 р/сут)     | (мл/2 р/сут)     |
| 2               | 0,3              | 0,6              |
| 3               | 0,5              | 0,8              |
| 4               | 0,6              | 1,1              |
| 5               | 0,8              | 1,4              |
| 6               | 0,9              | 1,7              |
| 7               | 1,1              | 2,0              |
| 8               | 1,3              | 2,3              |
| 9               | 1,4              | 2,5              |
| 10              | 1,6              | 2,8              |
| 11              | 1,7              | 3,1              |
| 12              | 1,9              | 3,4              |
| 13              | 2,0              | 3,7              |
| 14              | 2,2              | 3,9              |
| 15              | 2,3              | 4,2              |

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам, цефалоспорином, другим бета-лактамам антибиотикам.
- Желтуха (нарушение функции печени, связанные с применением Аугментина или пенициллина, в анамнезе пациентов).
- Инфекционный мононуклеоз.
- Фенилкетонурия.

### С осторожностью назначать:

- при беременности, в период лактации;

- при тяжелой печеночной недостаточности, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая колит, связанный с применением пенициллинов, хронической почечной недостаточности.

**Регистрационные удостоверения:**

П № 015030/01-2003

П № 015030/04

П № 015030/03-2003

П № 015030/02-2003

## Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid)

НПВС

**Форма выпуска**

Табл. 0,325 г; 0,25 г; 0,5 г; 0,1 г

Табл., п.о., 0,325 г; 0,1 г; 0,3 г

Табл., покр. кишечнораств. об., 50 мг; 75 мг; 0,1 г

Табл. шипучие 0,25 г; 0,5 г

Табл. для детей 0,1 г

Табл. жевательные (для детей) 81 мг

Табл. жевательные 0,5 г

**Механизм действия**

Подавляет активность циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) — фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин (ПГ<sub>2</sub>) и тромбоксан (ТхА<sub>2</sub>). В одинаковой степени подавляют активность обеих изоформ ЦОГ.

**Основные эффекты**

Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь полностью абсорбируется из ЖКТ. Во время абсорбции подвергается системной элиминации в стенке кишечника и в печени (деацетируется). Резорбированная часть быстро гидролизуется специальными эстеразами, поэтому  $T_{1/2}$  — не более 15—20 мин.

В организме циркулирует (на 75—90% в связи с альбумином) и распределяется в тканях в виде аниона салициловой кислоты.  $C_{max}$  — 2 ч (для лекарственных форм, обладающих буферными свойствами, — 35—40 мин).

Сывороточный уровень салицилатов весьма вариабелен. У новорожденных детей салицилаты могут вытеснять билирубин из связи с альбумином и способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии. Салицилаты легко **проникают** во многие ткани и жидкости организма, в т.ч. в СМЖ, перитонеальную и синовиальную жидкость. Проникновение в полость сустава ускоряется при на-

личии гиперемии и отека, замедляется — в пролиферативной фазе воспаления. В небольших количествах салицилаты обнаруживаются в мозговой ткани, следы — в желчи, поте, фекалиях. При возникновении ацидоза большая часть салицилата превращается в неионизированную кислоту, хорошо проникающую в ткани, в т.ч. в мозг. Быстро проходят через плаценту, в небольших количествах выводятся с грудным молоком.

**Метаболизируется** преимущественно в печени с образованием 4 метаболитов, обнаруживаемых во многих тканях и моче.

**Выводится** преимущественно путем активной секреции в канальцах почек в неизменной форме (60%) и в виде метаболитов. Выведение неизмененного салицилата зависит от pH мочи (при подщелачивании мочи возрастает ионизирование салицилатов, ухудшается их реабсорбция и значительно увеличивается выведение). Скорость выведения зависит от дозы — при приеме небольших доз  $T_{1/2}$  — 2—3 ч, с увеличением дозы — до 15—30 ч. У новорожденных элиминация салицилатов осуществляется значительно медленнее, чем у взрослых.

**Показания**

- Острая ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, перикардит, ревматическая хорея.
- Боли различного генеза: головная боль (в т.ч. связанная с алкогольным абстинентным синдромом), мигрень, зубная боль, невралгия, люмбаго, грудной корешковый синдром, миалгия, артралгия, альгодисменорея.
- Лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях.
- В клинической иммунологии и аллергологии: в постепенно нарастающих дозах для продолжительной "аспириновой" десенсилизации и формирования стойкой толерантности к НПВС у пациентов с "аспириновой" астмой и "аспириновой" триадой.
- В качестве антиагрегантного ЛС: ИБС, наличие нескольких факторов риска ИБС, безболевого ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (для снижения риска повторного инфаркта миокарда и смерти после инфаркта миокарда), повторная преходящая ишемия мозга и ишемический инсульт у мужчин, протезирование клапанов сердца (профилактика и лечение тромбозов), баллонная коронарная ангиопластика и установка стента (снижение риска повторного стеноза и лечение вторичного расслоения коронарной артерии), при васкулитах коронарных артерий (болезнь Kawasaki, артериит Такаясу), клапанные митральные пороки сердца и мерцательная аритмия, пролапс митрального клапана (профилактика тромбозов), рецидивирующие тромбозы легочной артерии, инфаркт легкого, острый тромбоз, синдром Дресслера.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** по 0,5 г 3 р/сут.

Максимальная разовая доза: 1 г.

Максимальная суточная доза: 3 г.

Средняя суточная доза у детей: 20—30 мг/кг.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения).
- Желудочно-кишечное кровотечение.
- "Аспириновая" астма.
- "Аспириновая" триада.
- Геморрагические диатезы: гемофилии, болезнь Виллебранда, телеангиоэктазии, гипопротромбинемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.
- Расслаивающаяся аневризма аорты.
- Портальная гипертензия.
- Дефицит витамина К.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Беременность I и III триместр.
- Кормление грудью (повышение риска возникновения кровотечений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Возраст до 15 лет (риск развития синдрома Рейе у детей с гипертермией на фоне вирусных заболеваний).

**Предостережения, контроль терапии**

Прием салицилатов отменяют за 5—7 дней перед хирургическим вмешательством с целью уменьшения кровоточивости в ходе операции и в послеоперационном периоде.

**Во время лечения следует:**

- проводить общий анализ крови с целью контроля периферического состава крови;
- проводить исследование кала на скрытую кровь (при длительном применении);
- с целью ранней диагностики начальных признаков салицилизма у детей и пациентов пожилого возраста периодически определять концентрацию салицилатов в крови: уровень выше 70 мг% свидетельствует об умеренном или тяжелом отравлении; выше 100 мг% — о крайне тяжелом, прогностически неблагоприятном;
- учитывать, что у предрасположенных пациентов ацетилсалициловая кислота даже в небольших дозах уменьшает выведение мочевой кислоты из организма и может стать причиной развития острого приступа подагры;
- воздерживаться от приема этанола.

**С осторожностью назначать:**

- при подагре;
- при нефролитиазе;
- при заболеваниях печени;
- при сердечной недостаточности.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- анорексия;
- гастралгия;
- диарея;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;
- кровотечения в ЖКТ;
- печеночная недостаточность.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- отек Квинке;
- формирование на основе гаптенного механизма "аспириновой" бронхиальной астмы и "аспириновой" триады (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и ЛС пиразолонового ряда).

**Со стороны мочевыделительной системы:**

- почечная недостаточность.

**Со стороны системы кроветворения:**

- тромбоцитопения;
- анемия;
- лейкопения.

**Другие эффекты:**

- синдром Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности).

**При длительном применении:**

- головокружение;
- головная боль;
- нарушения зрения;
- шум в ушах;
- рвота;
- гипокоагуляция;
- кровотечения;
- снижение остроты слуха;
- бронхоспазм;
- интерстициальный нефрит;
- преренальная азотемия с повышением содержания креатинина в крови и гиперкальциемией;
- папиллярный некроз;
- острая почечная недостаточность;
- нефротический синдром;
- асептический менингит;
- усиление симптомов хронической сердечной недостаточности;
- отеки.

**Передозировка**

При приеме однократной дозы менее 150 мг/кг острое отравление считается легким, 150—300 мг/кг — умеренным, более 300 мг/кг — тяжелым. Летальная доза для взрослых составляет более 10 г, для детей — более 3 г.

**Симптомы:** синдром салицилизма (гошнота, рвота, шум в ушах, головокружение, головная боль, гастралгия, общее недомогание, лихорадка — плохой прогностический признак у взрослых). Тяжелое отравление — гипervентиляция легких центрального генеза, респираторный алкалоз, метаболический ацидоз, спутанное сознание, сонливость, коллапс, судороги, кома,

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

затрудненное дыхание, анурия, кровотечения. Первоначально центральная гипервентиляция легких приводит к дыхательному алкалозу — одышка, удушье, цианоз, холодный липкий пот; с усилением интоксикации нарастает паралич дыхания и разобщение окислительного фосфорилирования, вызывающие респираторный ацидоз.

**При хронической передозировке** концентрация, определяемая в плазме, плохо коррелирует со степенью тяжести интоксикации. Наибольший риск развития хронической интоксикации отмечается у лиц пожилого возраста при приеме в течение нескольких суток более 100 мг/кг/сут.

**Лечение:** при отравлении средней тяжести необходима госпитализация на 24 ч. Провокация рвоты, назначение активированного угля и слабительных, постоянный контроль за кислотно-основным состоянием и электролитным балансом крови. В зависимости от состояния обмена веществ необходимо введение натрия гидрокарбоната, раствора натрия цитрата или натрия лактата.

Усиленное выделение ацетилсалициловой кислоты возможно за счет ощелачивания мочи (повышение резервной щелочности). Ощелачивание мочи показано при уровне салицилатов выше 40 мг% и обеспечивается в/в инфузией гидрокарбоната натрия — 88 мэкв в 1 л 5% раствора глюкозы, со скоростью 10—15 мл/кг/ч, восстановление ОЦК и индукция диуреза достигается введением гидрокарбоната натрия в той же дозе и разведении, которое повторяют 2—3 раза.

Следует соблюдать осторожность при применении пожилыми пациентами, у которых интенсивная инфузия жидкости может привести к отеку легких. Не рекомендуется использование ацетазоламида для ощелачивания мочи (может вызвать ацидемию и усилить токсическое действие салицилатов).

Гемодиализ показан при уровне салицилатов более 100—130 мг%, у пациентов с хроническим отравлением — 40 мг% и ниже при наличии показаний (рефрактерный ацидоз, прогрессирующее ухудшение состояния, тяжелое поражение ЦНС, отек легких и почечная недостаточность).

При отеке легких показано проведение искусственной вентиляции легких смесью, обогащенной кислородом, в режиме положительного давления в конце выдоха; для лечения отека мозга — гипервентиляции и осмотического диуреза.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Антациды, содержащие магний и/или алюминия гидроксид | Замедление и ухудшение всасывания ацетилсалициловой кислоты |

| Группы и ЛС                                       | Результат  |
|---|--|
| Антикоагулянты непрямого                          | Удлинение протромбинового времени и повышение риска кровотечения   |
| Барбитураты                                       | Усиление токсического действия барбитуратов  |
| Гипотензивные ЛС                                  | Ослабление гипотензивного эффекта  |
| Глюкокортикоиды                                   | Увеличение отрицательного воздействия на слизистую оболочку ЖКТ (повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений) |
| Диуретики (спиронолактон, фуросемид)              | Ослабление действия мочегонных ЛС  |
| Ингибиторы агрегации тромбоцитов                  | Усиление тромболитического действия  |
| Наркотические анальгетики                         | Усиление токсического действия наркотических анальгетиков  |
| Пероральные гипогликемические ЛС                  | Усиление токсического действия гипогликемических ЛС  |
| Соли лития  | Повышение концентрации в крови литийсодержащих ЛС  |
| Сульфаниламиды (в т.ч. ко-тримоксазол)            | Усиление токсического действия сульфаниамидов  |
| Тромболитики                                      | Усиление тромболитического действия  |
| Урикозурические ЛС (бензбромарон, сульфинпиразон) | Ослабление действия урикозурических ЛС   |
| Дигоксин  | Повышение концентрации в крови дигоксина   |
| Метотрексат                                       | Усиление токсического действия метотрексата  |
| Трийодтиронин                                     | Усиление токсического действия трийодтиронина  |
| Этанол и этанолсодержащие ЛС                      | Увеличение отрицательного воздействия на слизистую оболочку ЖКТ (повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений) |

**Синонимы**

Анопирин (Словакия), Аспекард (Украина), Аспиватрин (Россия), Аспинат (Россия), Аспирекс (США), Аспирин (Германия), Аспирин-Директ (Германия), Аспирин для детей (США), Аспирин

кардио (Германия), Аспирин "Йорк" (США), Аспитрин (Россия), Ацетилсалициловая кислота МС (Россия), Ацетилсалициловой кислоты таблетки (Россия, Украина, США), Буфферан (США), Нью-аспер (Греция), НЮ-силз 75 кардио-аспирин (Швейцария), Терапин (США), Упсарин Упса (Франция)

## Ацетилцистеин (Acetylcysteine)

Муколитики

### Форма выпуска

Гран. 100 мг; 200 мг

Р-р д/ин., инг. 10%; 300 мг

Табл. шипучие 600 мг

### Особенность химической структуры

Производное аминокислоты цистеина (N-ацетил-L-цистеин).

### Механизм действия

Свободные сульфгидрильные группы способны разрывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполимеризации и уменьшению вязкости слизи. Увеличивает секрецию менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками, снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов. Стимулирует мукозные клетки бронхов, секрет которых лизирует фибрин. Аналогичное действие оказывает на секрет, образующийся при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов.

Ацетилцистеин оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы. Ацетилцистеин предохраняет  $\alpha_1$ -антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воздействия НОС1 — окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов. При длительном применении ацетилцистеина отмечается уменьшение частоты и тяжести обострений у пациентов с хроническим бронхитом и муковисцидозом.

Ацетилцистеин легко проникает внутрь клетки, деацетируется до L-цистеина, который участвует в синтезе внутриклеточного глутатиона — высокореактивного трипептида, мощного антиоксиданта, цитопротектора, улавливающего эндогенные и экзогенные свободные радикалы и токсины. Ацетилцистеин предупреждает истощение и способствует синтезу внутриклеточного глутатиона, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток, таким образом способствуя детоксикации вредных веществ. Этим объясняется действие ацетилцистеина в качестве антидота при отравлении парацетамолом.

### Основные эффекты

- Разжижает мокроту, облегчает ее отделение.
- Обладает антиадгезивным действием.
- Оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием SH-группы, способной нейтрализовать электрофильные окислительные токсины.
- Обладает противовоспалительными свойствами (за счет подавления образования свободных радикалов и активных форм кислорода, ответственных за развитие воспаления).
- Оказывает детоксикационное действие.

### Фармакокинетика

**Абсорбция** — высокая, **биодоступность** — 10% (из-за выраженного эффекта первого прохождения через печень — деацетилирования с образованием цистеина),  $C_{\max}$  в плазме достигается через 1—3 ч после перорального приема. Связывается с белками плазмы на 50%. **Проникает** через плацентарный барьер, накапливается в околоплодной жидкости. **Метаболизируется** в основном в печени.  $T_{1/2} \approx 1$  ч, при циррозе печени увеличивается до 8 ч. **Выводится** почками в виде неактивных метаболитов (неорганические сульфаты, диацетилцистеин), незначительная часть выделяется в неизменном виде с калом.

### Показания

- Нарушение отхождения мокроты: бронхит, трахеит, бронхиолит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, абсцесс легких, эмфизема легких, ларинготрахеит, ателектаз легкого (вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой).
- Катаральный и гнойный отит, гайморит, синусит (облегчение отхождения секрета).
- Удаление вязкого секрета из дыхательных путей при посттравматических и послеоперационных состояниях.
- Подготовка к бронхоскопии, бронхографии, аспирационному дренированию.
- Для промывания абсцессов, носовых ходов, гайморовых пазух, среднего уха, обработки свищей, операционного поля при операциях на полости носа и сосцевидном отростке.

### Другие показания:

- отравление парацетамолом, грибами, содержащими аматоксины, и галогенизированными углеводородами.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** назначают взрослым по 200 мг 2—3 р/сут в виде гранулята, шипучей таблетки. Детям 2—6 лет — по 200 мг 2 р/сут или 100 мг 3 р/сут в виде водорастворимого гранулята, детям младше 2 лет — по 100 мг 2 р/сут, 6—14 лет — по 200 мг 2—3 р/сут.

Продолжительность курса лечения следует оценивать индивидуально. При острых заболеваниях продолжительность лечения составля-

ет от 5 до 10 дней и до 6 месяцев при лечении хронических заболеваний: взрослым — 400—600 мг/сут, детям 2—14 лет — по 100 мг 3 р/сут, 2—6 лет — по 100 мг 4 р/сут, старше 6 лет — по 200 мг 3 р/сут в виде водорастворимого гранулята.

**Ингаляционно.** По 3 мл 10% раствора 1—2 раза в день в течение 5—10 дней или более длительными курсами.

**Интратрахеально.** Для промывания бронхиального дерева при лечебных бронхоскопиях используют 5 или 10% раствор.

**Местно.** Закапывают в наружный слуховой проход и носовые ходы 150—300 мг (на 1 процедуру).

**Парентерально.** Взрослым вводят 1 ампулу (300 мг/3 мл) глубоко в/м или в/в 1—2 раза в день. Детям 6—14 лет вводят 1/2 дозу взрослых. Суточная доза для детей младше 6 лет — 10 мг/кг веса. Продолжительность лечения должна устанавливаться по результатам изменения состояния больного. Высокая местная и общая толерантность к препарату позволяет проводить продолжительные курсы лечения.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.

#### Предостережения, контроль терапии

- При работе с препаратом необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлами, резиной, кислородом, легко окисляющимися веществами.
- При неглубоком в/м введении препарата и при повышенной чувствительности может появиться легкое и быстро проходящее жжение, в связи с чем рекомендуют вводить препарат глубоко в мышцу.
- У больных с бронхообструктивным синдромом необходимо сочетать с бронхолитиками.
- У больных с бронхообструктивным синдромом введение раствора для инфузии проводят под контролем состояния пациента, в случае возникновения бронхоспазма проводят симптоматическую терапию бронхолитиками.
- Серный запах препарата не является результатом недоброкачества продукта — это характерный запах активного компонента.

#### С осторожностью назначать:

- при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения);
- при варикозном расширении вен пищевода;
- при кровохаркании;
- при легочном кровотечении;
- при фенилкетонурии (для форм, содержащих аспартам);
- при бронхиальной астме (риск развития бронхоспазма);
- при печеночной и/или почечной недостаточности;

- при нарушении функции надпочечников;
- при желудочном кровотечении в анамнезе.

#### Побочные эффекты

В редких случаях возможны:

##### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- изжога;
- рвота;
- диарея;
- стоматит.

##### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- крапивница.

##### Со стороны центральной и периферической нервной системы:

- шум в ушах.

##### Другие эффекты:

- бронхоспазм;
- снижения агрегации тромбоцитов;
- носовые кровотечения;
- коллапс;
- стоматит.


#### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Антибиотики (в том числе пенициллины, тетрациклины, амфотерицин В) | При назначении внутрь возможно их взаимодействие с тиоловой группой ацетилцистеина, поэтому интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 ч |
| Растворы ЛС  | Фармацевтически несовместим раствор для инфузии с другими растворами ЛС   |
| Активированный уголь   | Допускается одновременное применение активированного угля   |

#### Синонимы

N-АЦ-Ратиофарм (Германия), Ацетилцистеин (Россия), Ацетилцистеин Седико шипучий быстрорастворимый (Египет), Ацетилцистеин Стада международный таб (Германия), Ацетилцистеина раствор для инъекций 5% (Россия), Ацетилцистеина раствор для инъекций 10% (Россия), Ацетилцистеина раствор для ингаляций 20% (Россия), АЦЦ (Германия), АЦЦ 100 (Германия), АЦЦ 200 (Германия), АЦЦ инъект (Германия), АЦЦ лонг (Германия), Туссиком (Польша), Флуимуцил (Италия), Флуимуцил (Швейцария), Флуимуцил-антибиотик ИТ (Италия), Экзомук 200 (Франция)

# Б

 **Беклоджет 250**  
**(Beclojet 250)**  
Къези (Франция)

---

Беклометазон (Beclometasone)  
Ингаляционные глюкокортикоиды

## Форма выпуска

Раствор для ингаляции (1 доза содержит 250 мкг беклометазона дипропионата). Флаконы по 200 доз с ингаляционной камерой — **ДЖЕТ-системой**. Не содержит фреона.

## Основные эффекты

- Беклометазон оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и противоотечное действие.
- Под влиянием беклометазона происходит редукция синтеза медиаторов воспаления, количества и активности клеток воспаления, снижение секреторной функции, уменьшение отека и расслабление гладкой мускулатуры бронхов.
- Терапевтический эффект развивается через 5—7 дней курсового применения беклометазона.

## Фармакокинетика

ДЖЕТ-система — спейсер с улучшенными характеристиками. Это круглая расширительная камера около 10 см в диаметре. При нажатии на баллончик с лекарством в камере образуется вихревой поток. Благодаря этому крупные частицы оседают на стенках ДЖЕТ-системы и не попадают на слизистую рта. В камере происходит испарение газа-пропеллента, а мелкие частицы лекарства (респираторная фракция) удерживаются во взвешенном состоянии, что облегчает их проникновение в нижние отделы респираторного тракта. Таким образом, ДЖЕТ-система обеспечивает оптимальное проникновение беклометазона в бронхи и легкие, снижение риска местных и системных побочных эффектов, простоту и удобство использования.

## Показания

- Лечение бронхиальной астмы.

## Способ применения и дозы

Начальную дозу подбирают с учетом степени тяжести заболевания. Средняя поддерживающая доза составляет 250 мкг 2—4 р/сут. При необхо-

димости дозу можно увеличить до 2000 мкг в сутки. Применение Беклоджета не требует координации вдоха с нажатием на дно флакона. Пауза между нажатием и вдохом может достигать 5—10 сек. ДЖЕТ-система не нуждается в специальной очистке. При необходимости ее можно промыть теплой водой и высушить, но не следует делать это чаще 1 раза в месяц.

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность к беклометазону.
- I триместр беременности.

## Предостережения, контроль терапии

### С осторожностью назначать:

- у пациентов с активным туберкулезом легких;
- при надпочечниковой недостаточности.

**Не рекомендуются для использования у детей до 12 лет** препараты, содержащие в 1 дозе 250 мкг бекламетазона.

## Беременность и лактация:

- применение во II и в III триместрах беременности возможно в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Беклометазон не предназначен для купирования острых приступов.

## Побочные эффекты

По данным исследований использование ДЖЕТ-системы позволяет снизить внелегочную депозицию на 72,4% по сравнению с ДИ, что приводит к существенному снижению частоты побочных эффектов.

### Со стороны дыхательной системы:

- охриплость;
- першение в горле;
- чихание;
- кашель (редко).

Возможно возникновение кандидоза полости рта и верхних отделов дыхательных путей, при этом нет необходимости прекращать прием препарата. Осложнение можно предотвратить, если полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата.

**Редко возможны аллергические реакции и эффекты, обусловленные системным действием.**

## Регистрационное удостоверение:

№ 013322/01-2001 от 23.08.2001

## Беклометазон (Beclometasone)

Ингаляционные глюкокортикоиды

### Форма выпуска

Аэроз. д/инг. доз. 50 мкг/доза; 0,1 мг/доза;  
0,25 мг/доза

Капс. с пор. д/инг. 0,1 мг; 0,2 мг; 0,4 мг

Пор. д/инг. доз. 0,1 мг

Р-р д/инг. 0,25 мг/доза

Спрей наз. 50 мкг/доза

### Особенность химической структуры

Производное циклопентанпергидрофенантрена.

### Механизм действия

Легко проникает через клеточную мембрану, в цитоплазме взаимодействует со специфическими глюкокортикоидными рецепторами; образовавшийся комплекс транспортируется в ядро, связывается с ДНК и факторами транскрипции, или ядерными факторами (естественные регуляторы ряда генов, принимающих участие в воспалении и иммунном ответе, в том числе гены цитокинов, молекул адгезии, протеиназ), и влияет на экспрессию различных генов, в том числе стимулируя образование одних белков и нарушая синтез других. Кроме того, возможны и внегеномные эффекты (обычно в более высоких дозах): например, вследствие изменения физико-химических свойств клеточной мембраны на посттранскрипционных этапах из-за взаимодействия с внеядерными образованиями.

Противовоспалительное действие обусловлено стабилизацией мембран тучных клеток, торможением высвобождения из них медиаторов воспаления (аллергии), ингибированием фосфолипазы  $A_2$  (за счет стимуляции образования липокортина-1), при этом угнетается синтез арахидоновой кислоты и продуктов ее метаболизма с противовоспалительными свойствами, в том числе простагландинов ( $PGE_2$  и  $PGI_2$ ), лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов. Уменьшает экспрессию индуцированной ЦОГ-2, накопление в очаге воспаления моноцитов и нейтрофилов, активность макрофагов, нейтрофилов и фибробластов, сосудистый компонент воспаления.

Иммунодепрессивное действие обусловлено угнетением экспрессии генов цитокинов (в том числе интерлейкинов-1,2,4) и снижением клеточного и гуморального иммунитета. В частности, препарат уменьшает фагоцитарную активность макрофагов, их способность обрабатывать и презентировать антиген, нарушает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и др.

### Основные эффекты

- Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Улучшает мукоцили-

арный транспорт, увеличивает количество активных  $\beta$ -адренорецепторов, восстанавливает реакцию больного на бронходилататоры, позволяет уменьшить частоту их применения.

- Под влиянием беклометазона уменьшается количество тучных клеток в слизистой оболочке бронхов, отек эпителия, секреция слизи бронхиальными железами, гиперреактивность бронхов, краевое скопление нейтрофилов, воспалительный экссудат и продукция цитокинов, тормозится миграция макрофагов, снижается интенсивность процессов инфильтрации и грануляции, что в конечном итоге приводит к улучшению функции внешнего дыхания.
- Практически не обладает минералокортикоидной активностью и не оказывает заметного резорбтивного действия после ингаляционного и интраназального введения. В терапевтических дозах оказывает выраженное местное действие без системных побочных эффектов.
- Не купирует бронхоспазм, терапевтический эффект развивается постепенно, обычно через 5—7 дней курсового ингаляционного применения.
- Терапевтический эффект после интраназального введения развивается постепенно, обычно через 5—7 дней курсового применения, у некоторых больных — через 2—3 нед.

### Фармакокинетика

**Абсорбция** — низкая, при ингаляционном введении в рекомендуемых дозах не обладает существенной системной активностью. 10—20% дозы поступает в легкие, где происходит гидролиз беклометазона дипропионата в его активный метаболит — беклометазона монопропионат.

Большая часть препарата, попавшего в ЖКТ, инактивируется при первом прохождении через печень. Связывается с белками плазмы на 87%.

**После интраназального применения** быстро всасывается в слизистую оболочку носа. Часть введенного препарата проглатывается. Абсорбция из ЖКТ — низкая.

$T_{1/2}$  — 15 ч. Основная часть препарата (35—76%) вне зависимости от пути введения **выводится** в течение 96 ч с калом (преимущественно в виде полярных метаболитов), 10—15% — с мочой.

### Показания

- Бронхиальная астма:
  - в качестве базисной терапии;
  - при недостаточной эффективности бронходилататоров, кромоглициевой кислоты и кетотифена;
  - с целью снижения дозы пероральных глюкокортикоидов.
- Сезонный и круглогодичный аллергический ринит, рецидивирующий полипоз носа.
- Неинфекционные воспалительные процессы в полости носа.

### Способ применения и дозы

**Ингаляционно.** Взрослые (включая пациентов пожилого возраста) и дети старше 12 лет: бронхиальная астма легкого течения (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) или пиковая скорость выдоха (ПСВ) более 80%, суточный разброс показателей ПСВ — менее 20%) — по 200—600 мкг/сут за 2 ингаляции; бронхиальная астма средней степени тяжести (ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ — 60—80%, суточный разброс показателей ПСВ — 20—30%) — 600—1000 мкг/сут за 2—4 ингаляции; бронхиальная астма тяжелого течения (ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ — 60%, суточный разброс показателей ПСВ — 30%) — 1000—2000 мкг/сут за 2—4 ингаляции.

Максимальная суточная доза препарата у взрослых не должна превышать 1 мг, в очень тяжелых случаях — 1,5—2 мг/сут за 3—4 приема.

Дети в возрасте от 4 до 12 лет: начальная доза составляет 50—100 мкг 2 р/сут. При необходимости доза может быть увеличена до 400 мкг. Суточную дозу делят на 2—4 приема. Максимальная суточная доза препарата у детей не должна превышать 500 мкг.

После каждой ингаляции рекомендуется полоскать рот водой.

Беклометазона дипропионат, содержащий 250 мкг в 1 дозе, не предназначен для использования у детей.

Введение можно осуществлять с использованием специальных дозаторов (спейсеров), улучшающих распределение препарата в легких и снижающих риск развития побочных эффектов.

Порошок для ингаляций в дисках назначают по 200 мкг 2—4 р/сут.

**Интраназально.** Рекомендованная доза для взрослых и детей старше 12 лет — по 200 мкг (2 ингаляции, при этом первую ингаляцию следует направить в верхнюю, а вторую — в нижнюю часть носового хода) 2 р/сут в каждый носовой ход или 100 мкг в каждый носовой ход 3—4 р/сут; максимальная суточная доза — 1000 мкг/сут.

Детям 6—12 лет — по 42—50 мкг (1 дозированное распыление) в каждый носовой ход 3—4 р/сут. Общая суточная доза — 252—400 мкг, максимальная — 500 мкг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острый бронхоспазм.
- Астматический статус (в качестве первоочередного средства).
- Бронхит неастматической природы.
- Туберкулез легких (для ингаляций).
- Кандидоз верхних дыхательных путей.
- Детский возраст (до 4 лет — для ингаляций, до 6 лет — для интраназального применения).
- Беременность (I триместр).

### Предостережения, контроль терапии

- Перед назначением ингаляционных ЛС необходимо проинструктировать больного о правилах применения препарата, обеспечивающих наиболее полное попадание лекарственного вещества в нужные участки легких.
- Беклометазон не предназначен для купирования острых астматических приступов. Больные должны знать о профилактическом характере действия препарата и о том, что для достижения оптимального эффекта ингалятором следует пользоваться регулярно даже при отсутствии симптомов бронхиальной астмы.
- При регулярных ингаляциях беклометазона улучшение дыхания обычно наступает через неделю лечения. Отсутствие эффекта возможно у пациентов с повышенным содержанием мокроты и слизи в дыхательных путях и выраженным бронхоспазмом, мешающим достигнуть препарату места действия. В таких случаях назначают ингаляциям адреностимуляторов за 15—30 мин до ингаляции беклометазона или начинают лечение с системного применения глюкокортикоидов.
- Перевод больных, регулярно принимающих пероральные глюкокортикоиды, на ингаляции беклометазона, а также последующее лечение следует осуществлять с особой осторожностью, под ежедневным контролем пикфлоуметрии (пневмотахометрии), поскольку функция коры надпочечников, угнетение которой вызвано длительным применением глюкокортикоидов, восстанавливается медленно.
- Перед назначением ингаляционных форм беклометазона больные должны находиться в относительно стабильном состоянии, а само их назначение должно дополнять обычную поддерживающую дозу системного глюкокортикоида. Примерно через неделю суточную дозу глюкокортикоида начинают постепенно снижать — по 1 мг/нед (в пересчете на преднизолон). Ухудшение состояния на фоне поддерживаемой дозы в 400 мкг/сут означает необходимость перевода больных на пероральное введение преднизолона. Регулярное использование позволяет в большинстве случаев отменить пероральные глюкокортикоиды (больные, нуждающиеся в приеме не более 15 мг преднизолона, могут быть полностью переведены на ингаляционную терапию), при этом в первые месяцы после перехода следует тщательно контролировать состояние больного, пока его гипофизарно-надпочечниковая система не восстановится в достаточной степени, чтобы обеспечить реакцию на стресс (например, травму, хирургическое вмешательство или инфекцию).
- Больные, переведенные на ингаляционное лечение и имеющие нарушенную функцию коры надпочечников, должны иметь при себе глюкокортикоидный препарат и предупреж-

дающую карточку, в которой должно быть указано, что они в стрессовых ситуациях нуждаются в дополнительном системном назначении глюкокортикоида (после стрессовой ситуации дозу глюкокортикоида можно снова снизить). Иногда перевод с приема системных глюкокортикоидов на ингаляционное введение может привести к проявлению ранее подавленных форм аллергии, например, аллергического ринита или экземы.

- Необходимо предохранять глаза от попадания препарата.
- Целесообразно полоскать полость рта и глотки после ингаляций (профилактика кандидоза), а при появлении начальных признаков грибкового поражения слизистой оболочки рта — применять нистатин, флуконазол, амфотерицин В. Умыванием после ингаляции можно предупредить поражение кожи век и носа.
- Максимальная суточная доза препарата у взрослых не должна превышать 1 мг. В дозе до 1500 мкг/сут препарат у большинства больных не вызывает существенного подавления функции коры надпочечников. При превышении этой дозы у некоторых больных может отмечаться некоторое угнетение коры надпочечников. Лечение в дозах более 1000 мкг/сут проводят под наблюдением врача.
- При беременности (II—III триместр) и кормлении грудью беклометазон следует применять с осторожностью и только в том случае, когда польза от его применения превышает потенциальный риск.
- Препараты беклометазона, содержащие в 1 дозе 50—100 мкг, играют важную роль в лечении тяжелых форм бронхиальной астмы у детей, поскольку позволяют обеспечить хороший контроль за течением заболевания и не вызывают задержки роста ребенка. Беклометазон в дозе 250 мкг не предназначен для использования в педиатрии. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные глюкокортикоиды в течение длительного периода времени.
- Препарат нельзя замораживать и подвергать воздействию прямых солнечных лучей. Баллончик нельзя прокалывать, разбирать или бросать в огонь, даже если он пуст. При охлаждении баллончика рекомендуется достать его из пластмассового корпуса и согреть руками (при низких температурах эффективность применения препарата снижается).
- Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и придаточных пазух не являются противопоказанием для лечения беклометазоном (естественно, необходима соответствующая терапия).

**С осторожностью назначать:**

- дозированный порошок для ингаляций — при циррозе печени, глаукоме, гипотиреозе, сис-

темных инфекциях (бактериальные, грибковые, паразитарные, вирусные), остеопорозе, беременности, в период лактации;

- спрей назальный — при амебиазе, глаукоме, тяжелой печеночной недостаточности, гипотиреозе, недавно перенесенном инфаркте миокарда, системных инфекциях (грибковые, бактериальные), герпесе глаз, изъязвлениях носовой перегородки, недавних хирургических вмешательствах в полости носа, недавней травме носа, туберкулезе легких, частых носовых кровотечениях, беременности, в период лактации.

**Побочные эффекты**

**Со стороны дыхательной системы:**

- охриплость голоса;
- дисфония;
- фарингит;
- ларингит;
- кашель;
- парадоксальный бронхоспазм (купируется введением ингаляционных бронхолитиков);
- эозинофильная пневмония;
- кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей (при длительном применении или при использовании в высоких дозах — более 400 мкг/сут), проходящий при проведении местной противогрибковой терапии без прекращения лечения;
- при интраназальном применении — сухость или раздражение в полости носа и носоглотке, ринорея, заложенность носа, носовое кровотечение, слезотечение, боль в горле, редко — атрофия слизистой оболочки, изъязвление слизистой оболочки носа, перфорация носовой перегородки, кашель, чихание, снижение ощущения вкуса или запаха, одышка.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- сухость во рту и глотке;
- неприятные вкусовые ощущения;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- запор или диарея;
- гастроэнтерит (редко).

**Со стороны эндокринной системы:**

- при разовой ингаляции высоких доз беклометазона дипропионата (более 1 мг) возможно некоторое угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что не требует никаких экстренных мер, а лечение должно быть продолжено. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы восстанавливается через 1—2 дня.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- сонливость;
- слабость;
- головокружение;
- бессонница.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- сердцебиение;
- тахикардия;
- аритмии.

**Другие эффекты:**

- при ингаляционном применении — образование кровоподтеков (в высоких дозах), увеличение массы тела, цистит, отек лица, ступней, лодыжек;
- при интраназальном применении — редко: гиперемия конъюнктивы, повышение внутриглазного давления, шум в ушах, миалгия;
- при длительном (7—12 мес) ингаляционном применении у детей в больших дозах (400 мг/сут) — замедление их роста.
- при длительном применении в дозах более 1,5 мг/сут — многочисленные системные побочные эффекты, в том числе надпочечниковая недостаточность, головная боль, головокружение, катаракта, повышение внутриглазного давления, лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения, остеопороз, артериальная гипертензия, нарушение психики.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| $\beta_2$ -адреностимуляторы  | Усиление действия (беклометазона дипропионат восстанавливает реакцию больного на $\beta_2$ -адреностимуляторы, позволяя уменьшить частоту их использования) |
| Индукторы микросомального окисления, в том числе фенобарбитал, фенитоин, рифампицин | Снижение их эффективности   |
| Перорально назначаемые глюкокортикоиды, эстрогены, метандростенolon, теофиллин      | Усиление действия   |

**Синонимы**

Альдецин (Бельгия), Беклазон (Великобритания), Беклазон Легкое Дыхание (Великобритания), Беклазон Эко (Великобритания), Беклазон Эко Легкое Дыхание (Ирландия), Беклоджет 250 (Франция), Беклофорте (Великобритания), Беккодиск (Франция), Беконазе (Испания), Бекотид (Великобритания), Насобек (Великобритания), Насобек (Чешская Республика), Циклозон циклокапс (Нидерланды)

**Бемеград  
(Bemegride)**

Стимуляторы дыхания

**Форма выпуска**Р-р  $\partial$ /ин. 0,5%**Принадлежность к подгруппе, особенность химической структуры**

Аналептик, производное 2,6-диоксопиперидина, или глутаримида (2-метил-2-этилглутаримид).

**Механизм действия**

Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный (в меньшей степени) центры продолговатого мозга, что приводит к повышению частоты и амплитуды дыхательных движений и повышению АД (действие особенно проявляется при угнетении этих центров).

**Основные эффекты**

По аналептической активности бемеград превосходит кордиамин и камфору. Прямого влияния на сердце и сосуды не оказывает.

**Показания**

- Легкое отравление барбитуратами.
- Остановка дыхания на фоне передозировки барбитуратами.
- Для прекращения анестезии барбитуратами и ускорения восстановления психомоторных реакций в посленаркозном периоде.

**Способ применения и дозы**

При легких отравлениях вводят в/в медленно, взрослым в дозе 5—10 мл 0,5% раствора; при необходимости возможно повторное введение через 2—3 мин. Детям разовая доза снижается во столько раз, во сколько масса тела ребенка меньше средней массы тела взрослого. При появлении мышечных подергиваний конечностей следует немедленно прекратить введение препарата. По другим показаниям вводят в/в в дозе 2—5 мл 0,5% раствора.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Психомоторное возбуждение.
- Судорожный синдром.

**Предостережения, контроль терапии**

Имеет малую широту терапевтического действия.

В случаях легкого отравления барбитуратами лечение бемеградом проводят на фоне других необходимых мероприятий: промывание желудка, в/в введение глюкозы, 0,9% раствора натрия хлорида и др.

**Побочные эффекты**

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
  - рвота.
- Другие эффекты:**
- мышечные подергивания;
  - судороги;
  - аллергические реакции.

**Синонимы**

Бемегида раствор для инъекций 0,5% (Россия)

|   |
|---|
|  <p><b>Бенакорт</b><br/>(Benacort)</p> <p>Пульмомед (Россия)</p> |
| <p>Будесонид (Budesonide)<br/>Ингаляционные глюкокортикоиды</p>   |

**Форма выпуска и состав**

*Бенакорт для ингаляций в виде порошка в ингаляторе “Циклохалер” по 100 или 200 доз препарата (0,2 мг будесонида и 9,8 мг натрия бензоата в 1 дозе).*

**Показания**

- В качестве базисного противовоспалительного средства при различных формах и степенях тяжести бронхиальной астмы (в т.ч. гормонозависимой) — для снижения дозы пероральных ГКС; при недостаточной эффективности бронходилататоров и/или кромоглициевой кислоты, а также недокромилла натрия.
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — при различной выраженности обструкции дыхательных путей.

**Способ применения и дозы**

Ингаляционно, при помощи индивидуального портативного ингалятора “Циклохалер”. Суточная доза подбирается индивидуально с учетом тяжести течения бронхиальной астмы и поддерживающей дозы таблетированных ГКС. Начальная суточная доза: 2—8 разовых доз препарата в сутки (400—1600 мкг будесонида). Поддерживающее лечение: 1—4 разовых доз в сутки (200—800 мкг будесонида). В период обострения бронхиальной астмы: дозу увеличить до 4—8 доз в сутки. Максимальная суточная доза: 2000 мкг/сут (ингалировать в 2—4 приема). Курс лечения: до 3—12 мес, в зависимости от тяжести астмы. В тех случаях, когда больной получает ГКС внутрь, переходить на лечение Бенакортом следует в стабильной фазе заболевания. Вначале необходимо сочетать ингаляции будесонида с продолжением приема кортикостероидных препаратов внутрь в течение 14—20 дней. Далее производят посте-

пенное снижение дозы препаратов, принимаемых внутрь, вплоть до полной их отмены, если это возможно. Предварительная ингаляция  $\beta_2$ -адреномиметиков (сальбутамол) расширяет бронхи и улучшает поступление будесонида в дыхательные пути, тем самым усиливая его терапевтический эффект.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность и индивидуальная непереносимость препарата.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при циррозе печени;
- при глаукоме;
- при гипотиреозе;
- при бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекциях (в т.ч. амебиазе, туберкулезе, герпесе губ и глаз);
- при остеопорозе;
- при беременности и лактации;
- при активной форме туберкулеза легких.

**Побочные эффекты**


- Охриплость голоса, кашель, возникающие в результате оседания препарата в ротоглотке.

**Взаимодействие**

Хорошо сочетается с  $\beta_2$ -адреномиметиками, кромоглициевой кислотой или недокромиллом натрия, метилксантинами и ипратропия бромидом. Фенобарбитал, фенитоин, рифампицин снижают эффективность (индукция ферментов микросомального окисления). Метандростенолон, эстрогены усиливают действие будесонида. Информация о взаимодействии кетоназола с ингаляционным будесонидом отсутствует, однако следует ожидать заметного увеличения концентрации препарата в плазме крови.

**Регистрационное удостоверение:**

№ 002275/01-2003

|   |
|---|
|  <p><b>Бенарин</b><br/>(Benarin)</p> <p>Пульмомед (Россия)</p> |
| <p>Будесонид (Budesonide)<br/>Назальные глюкокортикоиды</p>   |

**Форма выпуска и состав**

*Капли назальные (на 100 мл раствора: будесонид — 0,05 г, нитазол — 0,05 г) по 5 или 10 мл во флаконе с упакованной стерильной пипеткой или колпачком-дозатором, или насосом-дозатором.*

**Показания**

- Сезонный и круглогодичный аллергический ринит.

**Способ применения и дозы****Интраназально с 18 лет.**

- Разовая доза, в зависимости от тяжести заболевания, составляет 60—120 мкг будесонида, по 2—3 капли или по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю.
- Суточная доза подбирается индивидуально с учетом тяжести течения ринита, как правило, достаточно 2 разовые дозы в сутки. Длительность курса — 10—14 дней в зависимости от тяжести ринита.
- Максимальная разовая доза — 200 мкг (по 100 мкг в каждой носовой ход), максимальная суточная доза — 400 мкг в течение не более 3 месяцев.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к компонентам препарата.
- Грибковые, бактериальные и вирусные инфекции органов дыхания.
- Туберкулез органов дыхания.
- Беременность, период лактации.

**Предостережения, контроль терапии**

Рекомендуется избегать попадания в глаза.

**Побочные эффекты**

- Жжение.
- Раздражение слизистой носа.
- Чихание.
- Кандидомикоз.

**Передозировка**

При длительном применении высоких доз, а также при одновременном приеме других системных кортикостероидов могут появляться симптомы гиперкортицизма. В этом случае прием Бенарина следует прекратить, постепенно снижая дозу.

**Взаимодействие**

- Фенобарбитал, фенитоин, рифампицин снижают эффективность (индукция ферментов микросомального окисления).
- Метандростенолон, эстрогены усиливают действие будесонида.

**Регистрационное удостоверение:**

№ 002836/1 от 21.01.2004


**Беродуал®  
(Berodual®)**

Boehringer Ingelheim Pharma Italy S.p.A.  
(Италия)

Ипратропия бромид/фенотерол  
Бронхолитические средства

**Форма выпуска и состав**

*Раствор для ингаляций во флаконах по 20 мл. 1 мл (20 капель) раствора для ингаляционного использования содержит: ипратропия бромида 0,25 мг; фенотерола гидробромида 0,5 мг.*

**Показания**

- Профилактика и лечение симптомов хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как бронхиальная астма и в особенности хронический бронхит, осложненный или несложненный эмфиземой.

**Способ применения и дозы**

При отсутствии иных предписаний рекомендуются следующие дозы для **взрослых, в том числе пожилых, и подростков старше 12 лет.**

**Лечение приступов.**

1 мл (20 капель) раствора содержит 0,25 мг ипратропия бромида и 0,5 мг фенотерола гидробромида, что в большинстве случаев достаточно для незамедлительного купирования симптомов.

При **тяжелых приступах** доза может быть увеличена до 2,5 мл (50 капель).

При **особо тяжелых приступах** доза может быть увеличена до 4,0 мл (80 капель).

В ходе лечения пациент должен находиться под медицинским наблюдением!

**Длительная терапия и прерывистая терапия.**

При необходимости многократных ингаляций показано назначение 1—2 мл (20—40 капель) на прием до 4 раз в день.

В случаях умеренно выраженного бронхоспазма или необходимости вспомогательной вентиляции легких рекомендуются более низкие дозы в пределах 0,5 мл (10 капель).

Лечение следует начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Рекомендованная доза препарата разводится в физиологическом растворе до общего объема 3—4 мл и ингалируется через небулайзер в течение 6—7 минут, пока раствор не будет израсходован полностью. Беродуал раствор для ингаляций нельзя разбавлять дистиллированной водой. Раствор следует разбавлять непосредственно перед использованием, оставшийся после ингаляции разбавленный раствор должен быть уничтожен.

**Противопоказания**

- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия.
- Гиперчувствительность к фенотерола гидробромиду и атропиноподобным веществам или к неактивным ингредиентам препарата.

**Побочные эффекты**

- Частыми нежелательными эффектами являются мелкий тремор скелетных мышц и нервозность, реже отмечаются тахикардия, головокружение, сердцебиение и головная боль, особенно у гиперчувствительных больных.
- Тяжелая гипокалиемия потенциально может быть результатом терапии  $\beta_2$ -агонистами.
- В отдельных случаях возможны местные реакции, такие как сухость во рту, кашель, местное раздражение, в редких случаях — парадоксальные бронхоспазмы. Также редко возможны нарушение аккомодации и затруднение мочеиспускания.
- Отмечались случаи осложнения со стороны глаз.

**Регистрационное удостоверение:**

Р-8-242- № 008714 от 22.10.03



**Беродуал Н®**  
**(Berodual N®)**

Boehringer Ingelheim Pharma KG  
(Германия)

---

Ипратропия бромид/фенотерол  
Бронхолитические средства

**Форма выпуска и состав**

Аэрозоль дозир. д/инг., 1 доза содержит: фенотерола гидробромид 50 мкг, ипратропия бромида 21 мкг; фл. 10 мл (200 доз).

**Механизм действия**

Беродуал содержит два компонента, обладающих бронхолитической активностью: ипратропия бромид — м-холиноблокатор и фенотерола гидробромид —  $\beta_2$ -адреномиметик.

**Показания**

- Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как бронхиальная астма и в особенности хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой.

**Способ применения и дозы**

Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных предписаний врача рекомендуется применение следующих доз **взрослым и детям старше 6 лет.**

**Лечение приступов.**

В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. Если в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно повторить две ингаляционные дозы.

Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью к врачу.

**Длительная терапия и прерывистая терапия.**

По 1—2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1—2 ингаляции 3 раза в день).


Дозированный аэрозоль **Беродуал Н** у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых. Опыт клинического применения у детей младше 6 лет отсутствует.

**Противопоказания**

- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия;
- Повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата.
- I триместр беременности.

**Регистрационное удостоверение:**

П № 013312/01-2001 от 14.08.2001



**Беротек® Н**  
**(Berotec® N)**

Boehringer Ingelheim Pharma KG  
(Германия)

---

Фенотерол (Fenoterol)  
 $\beta_2$ -адреномиметики

**Форма выпуска и состав**

Дозированный аэрозоль для ингаляций 10 мл, содержащий 200 ингаляционных доз.

Одна ингаляционная доза содержит действующего вещества: фенотерола гидробромид 100 мкг; пропеллент: 1,1,1,2 — тетрафторэтан (HFA 134a); другие наполнители: ангидрид лимонной кислоты, вода дистиллированная, этанол.

**Механизм действия**

Беротек содержит фенотерола гидробромид —  $\beta_2$ -адреномиметик, обладающий бронхолитической активностью.

Фенотерола гидробромид избирательно стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы.

**Показания**

- Предупреждение и купирование бронхоспазма при бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, эмфиземе легких.
- Профилактика астмы физического усилия.

**Способ применения и дозы****Купирование острого приступа удушья.**

В большинстве случаев для купирования бронхоспазма достаточно одной ингаляционной дозы, если же в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно повторить ингаляцию. Следующее назначение препарата возможно не ранее чем через 3 часа.

Если эффект отсутствует и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью в ближайшую больницу.

**Предупреждение бронхоспазма при бронхиальной астме и других состояниях, сопровождающихся обратимым сужением дыхательных путей.**

1—2 ингаляционные дозы на один прием, если требуются повторные ингаляции, то не более 8 ингаляций в день.

**Профилактика астмы физического усилия.**

1—2 ингаляционные дозы на один прием, до 8 доз в день.

Дозированный аэрозоль **Беротек Н** у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Тахикардия.
- Пороки сердца.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Тиреотоксикоз.
- Глаукома.
- I триместр беременности.
- Беротек Н не следует принимать при угрожающем аборте.

**Побочные эффекты**

- Наиболее частыми нежелательными эффектами Беротека Н являются мелкий тремор скелетной мускулатуры, реже встречаются нервозность, головная боль, головокружение, тахикардия и сердцебиение, особенно у пациентов с отягощающими факторами.
- При назначении  $\beta_2$ -агонистов возможно развитие серьезной гипокалиемии.
- Со стороны обмена веществ возможно повышение концентрации глюкозы в крови.
- Как и при другой ингаляционной терапии, в некоторых случаях наблюдается возникновение кашля, местного раздражения, редко бронхоспастических реакций.
- Как и другие бета-миметики, Беротек Н может вызвать тошноту, рвоту, потливость, слабость, мышечные боли и судороги. В редких случаях, обычно при использовании высоких доз, отмечалось снижение диастолического давления, повышение систолического давления, аритмии.

- В отдельных случаях сообщается о развитии изменений психики под влиянием ингаляционной терапии бета-миметиками.
- В редких случаях возможны кожные реакции и аллергические реакции, такие как сыпь, ангионевротический отек языка, губ и лица и крапивница.

**Регистрационное удостоверение:  
П № 013310/01-1999 от 10.08.1999**

## Бетаметазон (Betamethasone)

Системные глюкокортикоиды

**Форма выпуска**

Табл. 0,5 мг

Р-р  $\partial$ /ин.

Сусп.  $\partial$ /ин.

Крем 0,05%; 0,064%; 0,1%; 1%

Капли глазн./ушн. 0,1%

Капли глазн. 0,1% с мазью

Мазь глазн. 0,1%

Мазь 0,05%; 0,1%

**Механизм действия**

Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз глюкокортикоидов, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеточной мишени, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глюкокортикоидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидозависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF-kB, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протениаз и др. Важный молекулярный механизм действия глюкокортикоидов связан с их влиянием на транскрипци-

онную активацию цитоплазматического ингибитора NF- $\kappa$ B — I $\kappa$ B $\alpha$ . В зависимости от дозы, эффекты глюкокортикоидов могут реализовываться на разных уровнях.

### Фармакокинетика

После перорального приема быстро **абсорбируется** из ЖКТ.  $S_{max}$  при приеме внутрь — 1—2 ч. В плазме **связывается** с белками. Легко проходит гистогематические барьеры, включая плацентарный. **Метаболизируется** в печени, с образованием преимущественно неактивных метаболитов. **Выводится** почками, частично — с грудным молоком.

При местной аппликации интенсивность абсорбции зависит от ряда факторов: растворитель (полипропиленовые компоненты улучшают диффузию), состояние эпидермального барьера (воспаление и кожные заболевания повышают всасывание).

### Показания

- Внутрисуставное введение: при воспалительных заболеваниях суставов, остеоартрозе, вторичном синовите.
- Местное применение (мазь, крем, лосьон): дискоидная красная волчанка.

### Способы применения и дозы

Внутриартикулярно и периартикулярно 0,8—4 мг 1 р/3 нед.

Местно тонким слоем (мазь, крем) или несколько капель (лосьон) 2—6 р/сут.

Максимальная разовая доза: 3 мг.

Максимальная суточная доза: 9 мг.

### Противопоказания

#### Для системного применения:

- гиперчувствительность;
- генерализованные микозы, герпетические заболевания;
- инфекционные поражения суставов и околоуставных мягких тканей;
- ожирение III—IV ст;
- болезнь Иценко—Кушинга;
- период вакцинации;
- преэклампсия, эклампсия, наличие симптомов поражения плаценты;
- сердечная недостаточность III ст;
- туберкулез (активная форма при отсутствии специфического лечения), сифилис;
- печеночная недостаточность;
- тромбоз флебит.

#### Для внутрисуставного введения, в очаг поражения:

- "нестабильные" суставы, предшествующая артропластика, инфекционные поражения суставов и околоуставных мягких тканей и межпозвоночных пространств.

#### Для местного применения (мазь, крем, лосьон, капли):

- гиперчувствительность;

- кожные проявления сифилиса, туберкулез кожи;
- бактериальные, вирусные, грибковые кожные заболевания;
- трофические язвы голени, связанные с варикозным расширением вен;
- рак кожи, невус, атерома, меланома, гемангиома, ксантома, саркома;
- розацеа, вульгарные угри, поствакцинальные кожные реакции, у детей до 1 года — сыпь (на фоне опрелости).

#### При применении глазных/ушных капель:

- гиперчувствительность, бактериальные, вирусные, грибковые, гнойные, туберкулезные заболевания глаз; глаукома; герпетический кератит, перфорация барабанной перепонки.

### Предостережения, контроль терапии

#### Во время лечения следует:

- контролировать общий анализ крови, гликемию и глюкозурию, содержание электролитов в плазме;
  - учитывать, что при пероральном использовании дозы, превышающей 4 мг/сут, подавление активности гипоталамо-гипофизарной системы может развиваться через 6—12 нед;
  - при введении в сустав избегать чрезмерного растяжения суставной сумки;
  - при терапии во время интеркуррентных инфекций, септических состояний, туберкулеза — одновременно проводить лечение антибиотиками;
  - детям, которые находились в контакте с больными корью или ветряной оспой, профилактически назначить специфические иммуноглобулины;
  - учитывать, что бетаметазон нельзя использовать для лечения гиалиново-мембранной болезни новорожденных, вводить в нестабильные суставы, инфицированные зоны и межпозвоночные пространства;
  - избегать попадания в глаза и на слизистую оболочку (в случае применения ЛС при обыкновенных или розовых угрях возможно обострение заболевания);
  - учитывать, что глазные капли не назначают пациентам, которые носят мягкие контактные линзы, необходимо контролировать внутриглазное давление;
  - при длительном местном назначении в больших дозах возможно развитие системного действия глюкокортикоидов.
- #### С осторожностью назначать:
- пациентам с дивертикулитом, эзофагитом, гастритом, недавно созданным анастомозом кишечника, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки;
  - при хронической почечной недостаточности;
  - при печеночной недостаточности;
  - при системном остеопорозе, миастении;
  - при артериальной гипертензии, сахарном диабете;

- при психических заболеваниях;
- при глаукоме;
- пациентам с гипоальбуминемией;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

**Местно:**

- при беременности;
- капли глазные или ушные грудным детям и детям младшего возраста.

**Побочные эффекты****Со стороны ЦНС:**

- нарушения сна;
- эйфория;
- возбуждение;
- тревожность;
- депрессия;
- психоз;
- психическая лабильность;
- эпилепсия;
- судороги мышц.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- повышение АД;
- миокардиодистрофия;
- аритмии;
- повышенный риск развития тромбозов и эмболий;
- гиперкоагуляция;
- коллапс (при быстром введении больших доз);
- остановка сердца.

**Со стороны эндокринной системы:**

- ухудшение течения сахарного диабета;
- синдром Иценко—Кушинга;
- подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- дисменорея;
- атрофия коры надпочечников;
- гирсутизм;
- стрии;
- угри.

**Со стороны обмена веществ:**

- гипокалиемия;
- гипергликемия;
- глюкозурия;
- гиперлипотеинемия;
- нарушение азотного обмена;
- катаболическое действие;
- задержка натрия и воды в организме (не столь значительна, как при применении др. ГКС).

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:**

- компрессионные переломы позвонков;
- патологические переломы трубчатых костей;
- стероидная миопатия;
- мышечная слабость;
- снижение мышечной массы;
- асептический некроз головки бедренной кости.

**Со стороны органа зрения:**

- стероидный экзофтальм;
- трофические поражения роговицы;
- катаракта;

- глаукома;
- субкапсулярная катаракта.

**Другие эффекты:**

- активация инфекционных заболеваний;
- повышение массы тела;
- задержка роста у детей;
- “синдром отмены” (анорексия, тошнота, заторможенность, миалгия, оссалгия, общая слабость);
- при длительном применении в период беременности — нарушение роста плода; в III триместре — атрофия коры надпочечников у плода после в/в введения паникулит, жжение, зуд в перианальной области.

**Местные реакции:**

- при внутрисуставном введении — артралгия, раздражение в месте введения, депигментация, стерильный абсцесс, атрофия кожи, резорбтивные побочные эффекты (при дозе более 40 мг);
- при применении **мазей** и/или **крема**: жжение, кожный зуд, стероидные угри, стрии, сухость кожи, фолликулит, гипертрихоз, потница, вторичные инфекции кожи и слизистых оболочек;
- при длительном применении — атрофия кожи, местный гирсутизм, телеангиэктазия, пурпура, гипопигментация; при нанесении на большие поверхности возможны системные проявления (гастрит, язвенная болезнь);
- при применении капель (глазные, ушные) — повышение внутриглазного давления, субкапсулярная катаракта (при длительном применении), раздражение, боль, зуд, жжение, дерматит.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия. При длительном применении в высоких дозах — остеопороз, задержка жидкости в организме, повышение АД и др. признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко—Кушинга, вторичная надпочечниковая недостаточность.

**Лечение:** на фоне постепенной отмены ЛС поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антациды, фенотиазины, литийсодержащие ЛС; при синдроме Иценко—Кушинга — аминоглутетимид.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС        | Результат  |
|--------------------|--|
| Андрогены          | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь |
| Антигистаминные ЛС | Повышение риска развития глаукомы                                    |

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Антикоагулянты (производные кумарина и индандиола, гепарин, стрептокиназы и урокиназы) | Снижение эффективности пероральных гипогликемических ЛС, инсулина, гипотензивных ЛС, антикоагулянтов (производных кумарина и индандиола, гепарина, стрептокиназы и урокиназы) |
| Барбитураты  | Ослабление действия бетаметазона  |
| Вакцины  | Понижение эффективности вакцинации из-за снижения выработки антител   |
| Гипотензивные ЛС   | Снижение эффективности пероральных гипогликемических ЛС, инсулина, гипотензивных ЛС, антикоагулянтов (производных кумарина и индандиола, гепарина, стрептокиназы и урокиназы) |
| Гликозиды наперстянки  | Повышение риска развития аритмии  |
| Диуретики  | Повышение риска развития гипокалиемии   |
| Мочегонные ЛС  | Ослабление натрийуретической и диуретической активности мочегонных ЛС   |
| М-холиноблокаторы  | Повышение риска развития глаукомы   |
| Нитраты  | Повышение риска развития глаукомы   |
| НПВС   | Повышение риска развития побочных эффектов — эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ  |
| Пероральные гипогликемические ЛС   | Снижение эффективности пероральных гипогликемических ЛС, инсулина, гипотензивных ЛС, антикоагулянтов (производных кумарина и индандиола, гепарина, стрептокиназы и урокиназы) |
| Пероральные контрацептивы  | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь  |
| Салицилаты   | Снижение содержания салицилатов в крови   |
| Стероидные анаболики   | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь  |

| Группы и ЛС                    | Результат  |
|--------------------------------|--|
| Трициклические антидепрессанты | Повышение риска развития глаукомы  |
| Эстрогены                      | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь                           |
| Азатиоприн                     | Повышение риска развития катаракты   |
| Букарбан                       | Повышение риска развития катаракты   |
| Парацетамол                    | Увеличение гепатотоксичности парацетамола  |
| Инсулин                        | Снижение эффективности инсулина  |
| Празиквантел                   | Уменьшение концентрации в сыворотке крови  |
| Ритодрин                       | Повышение возможности развития отека легких у беременных                                       |
| Рифампицин                     | Ослабление действия бетаметазона   |
| Фенитоин                       | Ослабление действия бетаметазона   |
| Этанол                         | Повышение риска развития побочных эффектов — эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ |

**Синонимы**

Белодерм, Валодерм, Дипролен, Бетам-Офталь, Флостерон, Бетакортал, Бетаметазона валерат, Целестодерм-В, Акридерм, Бетаметазона дипропионат, Целестон, Дипроспан

**Биастен (Biasten)**

Пульмомед (Россия)

Будесонид/сальбутамол  
Глюкокортикоиды/ $\beta_2$ -адреномиметики

**Форма выпуска и состав**

Порошок для ингаляций (1 доза содержит активные вещества: будесонид — 100 мкг, сальбутамола гемисукцинат — 200 мкг и натрия бензоат — 9,7 мг). Ингалятор «Циклохалер» по 100 или 200 доз препарата.

**Механизм действия**

Биастен — комбинированный препарат, содержит будесонид и сальбутамола гемисукцинат, которые имеют разные механизмы действия, и применяется для базисной терапии бронхиаль-

ной астмы. Будесонид является глюкокортикоидным препаратом с высокой местной и низкой системной фармакологической активностью. Оказывает противоаллергическое, противовоспалительное и антиэкссудативное действие, которое при ингаляционном способе введения приводит к уменьшению бронхиальной обструкции. Механизм действия заключается в угнетении высвобождения медиаторов воспаления и аллергии, а также в уменьшении реактивности гладкой мускулатуры бронхов. Будесонид предупреждает развитие приступов бронхиальной астмы, но не купирует бронхоспазм. Терапевтический эффект развивается постепенно в течение 7—10 дней. Сальбутамол гемисукцинат — высокоэффективный селективный стимулятор  $\beta_2$ -адренергических рецепторов. Обладает выраженным бронходилатирующим действием, предупреждает и купирует бронхоспазм, снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких. Предотвращает выделение гистамина, медленно реагирующей субстанции из тучных клеток. Бронхолитическое действие наступает быстро, в течение 1—3 мин после ингаляции, и сохраняется в течение 5—7 ч после приема разовой дозы. В терапевтических дозах сальбутамол гемисукцинат практически не оказывает хронотропного и инотропного эффектов. Биастен биоэквивалентен соответствующим монопрепаратам в отношении системной экспозиции будесонида и сальбутамол гемисукцината.

### Показания

- В качестве базисной терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционного глюкокортикоида и селективного  $\beta_2$ -адренемиметика).

### Способ применения и дозы

Подбор дозы препаратов происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Пациентам следует регулярно посещать врача для контроля оптимальной дозы Биастена. Рекомендуемые дозы: 1 ингаляция 3 раза в день или по 2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата возможно снижение суточной дозы Биастена до минимально эффективной поддерживающей дозы, вплоть до приема один раз в день. При применении препарата следует соблюдать инструкцию по использованию ингалятора «Циклохалер».

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

### Предостережения, контроль терапии

- Охриплость голоса, кашель, возникающие при оседании препарата в ротоглотке в результате неправильной ингаляционной техники, обычно проходят после уменьшения дозы препарата.
- Местные инфекции, вызываемые дрожжеподобными грибами, быстро купируются местным противогрибковым лечением без необходимости прерывания лечения препаратом. Во избежании развития кандидоза полости рта и глотки необходимо хорошо прополаскивать полость рта водой после ингаляции, не глотая.
- В редких случаях могут возникать симптомы, вызванные системным действием глюкокортикоидов, включая гипофункцию надпочечников, зависящую от величины принимаемой дозы, длительности лечения, сопутствующего или предшествующего приема глюкокортикоидов, а также индивидуальной чувствительности.

### С осторожностью назначать пациентам:

- с тахикардией и другими нарушениями ритма, миокардитом;
- пороками сердца (в том числе аортальным стенозом);
- гипокалиемией;
- артериальной гипертензией;
- острой сердечной недостаточностью;
- сахарным диабетом;
- тиреотоксикозом;
- глаукомой;
- с активной формой туберкулеза легких.

### Беременность и лактация:

- применение препарата при беременности и в период лактации возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

### Побочные эффекты

Поскольку Биастен содержит будесонид и сальбутамол гемисукцинат, его побочное действие характерно для каждого из этих препаратов. Одновременное их применение не вызывает дополнительных побочных эффектов.

### Возможны:

- раздражение слизистых оболочек полости рта и глотки;
- кашель;
- охриплость голоса (дисфония) и афония;
- кандидозный стоматит и фарингит;
- сухость во рту, неприятный привкус во рту;
- тошнота;
- рвота.

### В редких случаях могут возникать:

- чувство внутреннего беспокойства;
- слабовыраженный тремор скелетной мускулатуры;
- головная боль;

- артериальная гипотензия;
- коллапс;
- сердцебиение;
- парадоксальный бронхоспазм;
- кожная сыпь.

Возможны психоневрологические симптомы, такие как повышенная нервная возбудимость, депрессия, нарушение сна, нарушение поведения.

### Передозировка

#### Симптомы:

- тахикардия;
- слабость;
- снижение артериального давления;
- мышечный тремор.

**Лечение:** симптоматическая терапия, введение кардиоселективных β-адреноблокаторов.

### Взаимодействие

Не установлено клинически значимого взаимодействия будесонида, входящего в состав препарата, с другими лекарственными средствами.

Однако следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с ингибиторами фермента СУРЗА4 (например, кетоконазола, ритонавира), так как системное действие будесонида может повышаться. Сальбутамола гемисукцинат, входящий в состав препарата, хорошо сочетается с противоастматическими препаратами других фармакологических групп (глюкокортикоидные гормоны, мембраностабилизаторы, антигистаминные, отхаркивающие средства, муколитики, холинолитики, ксантиновые производные).

Не рекомендуется одновременно применять Биастен и неселективные блокаторы β-адренорецепторов, такие как пропранолол. Гипокалиемия может усиливаться в результате одновременного применения сальбутамола гемисукцината, входящего в состав препарата, и производных ксантина, глюкокортикоидов, диуретиков.

**Регистрационное удостоверение:**  
Р № 002287/01-2003

|   |
|---|
|  <p><b>Биопарокс®</b><br/><b>(Bioparox®)</b><br/>Servier (Франция)</p> |
| <p>Фузафунгин (Fusafungin)<br/>Антибактериальные ЛС</p>   |

### Форма выпуска

Аэрозоль дозированный (400 доз). Одна доза содержит 0,125 фузафунгина.

### Механизм действия и основные эффекты

Биопарокс, бактериостатический антибиотик местного действия, **активен** в отношении большинства микроорганизмов, вызывающих инфекции ВДП: *S. aureus*, *B. subtilis*, *S. mutans*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *L. monocytogenes*, *C. perfringens*, *A. pyogenes*, *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *P. multocida*, *H. influenzae*, *C. batyricum*, *P. acnes*, *M. pneumoniae*, *C. albicans*.

- Снижает продукцию свободных кислородных радикалов и ранних провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1, фактора некроза опухоли).
- Сохраняет активность фагоцитоза.
- Уменьшает клинические проявления воспаления: отек, боль, раздражение слизистых оболочек.

### Показания

- Риниты.
- Синуситы.
- Фарингиты.
- Ларингиты.
- Трахеиты.
- Бронхиты.
- Тонзиллиты, за исключением вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А.

Биопарокс не содержит ни вазоконстрикторов, ни кортикостероидов и может применяться в том числе для лечения беременных и кормящих женщин, а также детей старше 2,5 лет.

### Способ применения и дозы

По 4 ингаляции через рот и/или в каждый носовой ход 4—6 р/сут.

Продолжительность лечения — 7 дней.

Необходимо строго придерживаться дозировки и техники ингаляций для создания оптимальной концентрации на слизистой оболочке ВДП.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Детский возраст (до 2,5 лет).

**Регистрационное удостоверение:**  
П-8-242 № 011251 от 20.07.1999

## Бромгексин (Bromhexine)

Муколитики

### Форма выпуска

Драже 8 мг

Капли для приема внутрь

Капли для приема внутрь 8 мг/мл

Р-р 0/ин. 4 мг

Р-р для приема внутрь 0,8 мг/мл; 2 мг/мл;

4 мг/5 мл

*Р-р для приема внутрь и ингаляций 2 мг/мл*  
*Сироп для детей 2 мг/5 мл*  
*Сироп 4 мг/5 мл; 10 мг/5 мл*  
*Табл. для детей 4 мг*  
*Табл. 4 мг; 8 мг*

### Особенность химической структуры

Производное N-метилциклогексиламина.

### Механизм действия

Вызывая деполимеризацию мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты, снижает ее вязкость; увеличивает серозный компонент бронхиального секрета; активирует мерцательный эпителий, увеличивает объем и улучшает отхождение мокроты. Стимулирует выработку эндогенного сурфактанта, обеспечивающего стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания. Также см. "Амброксол".

### Основные эффекты

- Оказывает секретолитическое отхаркивающее и слабое противокашлевое действие.
- Эффект проявляется через 2—5 дней от начала лечения.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь практически полностью всасывается в ЖКТ в течение 30 мин. Биодоступность — около 80%. Проникает через плацентарный барьер и ГЭБ. Связывается с белками плазмы на 99%. В печени подвергается деметилированию и окислению, метаболизируется до фармакологически активного амброксола.  $T_{1/2} \approx 12$  ч (вследствие медленной обратной диффузии из тканей). Выводится в основном почками (85—90% в виде метаболитов). При ХПН нарушается выделение метаболитов. При многократном применении может кумулировать.

### Показания

- Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся затруднением отхождения вязкой мокроты: трахеобронхит, бронхиты разной этиологии (в т.ч. осложненные бронхоэктазами), БА, туберкулез легких, пневмония (острая и хроническая), муковисцидоз.
- Санация бронхиального дерева в предоперационном периоде и при проведении лечебных и диагностических внутрибронхиальных манипуляций.
- Профилактика скопления в бронхах густой вязкой мокроты после операции.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** назначают (сироп, таблетки и драже — для детей старше 6 лет; для детей младше 6 лет — микстура, эликсир, капли, раствор для приема внутрь), взрослым и детям старше 14 лет — по 8—16 мг 3—4 р/сут. Детям в возрасте до 2 лет — 2 мг 3 р/сут, 2—6 лет — 4 мг 3 р/сут, 6—14 лет — 8 мг 3 р/сут. При необходимости доза может быть увеличена взрослым до 16 мг 4 р/сут.

**Ингаляционно** (раствор для ингаляций) взрослым по 8 мг, детям старше 10 лет — 4 мг, 2—10 лет — 2 мг. Ингаляции проводят 2 р/сут. Раствор разводят дистиллированной водой 1:1 и нагревают до температуры тела для предупреждения кашля. При бронхообструкции перед ингаляцией необходимо назначить бронхолитическое средство.

Бромгексин 8-капли: внутрь, взрослым и подросткам старше 14 лет по 23—47 капель 3 р/сут, детям 6—14 лет и пациентам с массой тела ниже 50 кг — по 23 капли 3 р/сут, до 6 лет — по 12 капель 3 р/сут.

Терапевтическое действие может проявиться на 4—6-й день лечения.

**Парентерально: в/м, п/к, в/в** (медленно, в течение 2—3 мин) по 2—4 мг 2—3 р/сут. Раствор для в/в введения следует развести раствором Рингера или стерильной водой для инъекций.

Больным с почечной недостаточностью назначают меньшие дозы или увеличивают интервал между введениями.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Пептическая язва желудка.
- Беременность (I триместр).
- Период лактации.
- Детский возраст (до 6 лет — для таблетированных форм).

### Предостережения, контроль терапии

- При лечении необходимо принимать достаточное количество жидкости, что повышает отхаркивающее действие бромгексина.
- У детей лечение следует сочетать с постуральным дренажем или вибрационным массажем грудной клетки, облегчающим эвакуацию секрета из бронхов.
- Следует учитывать, что в состав бромгексин 8-капли входит этанол (41 об.%).

### С осторожностью назначать:

- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при заболеваниях бронхов, сопровождающихся чрезмерным скоплением секрета;
- при желудочном кровотечении в анамнезе.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия;
- тошнота;
- рвота;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- транзитное повышение активности "печеночных" трансаминаз (крайне редко).

#### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- головная боль.

#### Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- кашель, бронхоспазм;
- потливость.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота, диарея, головокружение и головная боль.

**Лечение:** искусственная рвота, промывание желудка (в первые 1—2 ч после приема), симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| Антибиотики (амокциллин, эритромицин, цефалексин, окситетрацилин), сульфаниламидные препараты | Бромгексин способствует их проникновению в бронхиальный секрет в первые 4—5 дней противомикробной терапии  |
| ЛС, подавляющие кашлевой центр (в т.ч. кодеин)  | Возможно затруднение отхождения разжиженной мокроты (накопление бронхиального секрета в дыхательных путях) |
| Щелочные растворы   | Несовместимость  |

**Синонимы**

Бизолвон (Италия), Бромгексин (Беларусь), Бромгексин (Болгария), Бромгексин (Индия), Бромгексин (Нидерланды), Бромгексин (Россия), Бромгексин (Швейцария), Бромгексин 4 Берлин-Хеми (Германия), Бромгексин 4 мг для детей (Латвия), Бромгексин 8 Берлин-Хеми (Германия), Бромгексин 8 мг (Латвия), Бромгексин 8-капли (Германия), Бромгексин МС (Россия), Бромгексин Никомед (Дания), Бромгексина сироп (Латвия), Бромгексина таблетки 0,008 г (Россия), Бромгексина таблетки для детей 0,004 г (Россия), Бромгексин-Акри (Россия), Бромгексин-Дарница (Украина), Бромгексин-Н.С. (Россия), Бромгексин-Ратиофарм (Германия), Бромгексин-Русфар (Россия), Бромгексин-УБФ (Россия), Бромгексин-Ферейн (Россия), Бромгексин-ФПО (Россия), Бромгексин-Эгис (Венгрия), Бронхосан (Словацкая Республика), Бронхотил (Россия), Веро-Бромгексин (Россия), Солвин (Индия), Солвин плюс (Индия), Флегамин (Польша)

**Бутамират (Butamirate)**

Противокашлевые средства

**Форма выпуска**

Капли для приема внутрь для детей 5 мг/мл  
Сироп 1,5 мг/5 мл; 4 мг/5 мл; 7,5 мг/5 мл  
Табл., п.о., 20 мг

**Механизм действия**

Прямо угнетает кашлевой центр продолговатого мозга.

**Основные эффекты**

- Наряду с противокашлевым оказывает отхаркивающее, умеренное бронходилатирующее и противовоспалительное действие. Улучшает показатели спирометрии и оксигенацию крови.

**Фармакокинетика**

**Абсорбция** из ЖКТ — высокая.  $C_{max}$  после приема внутрь 150 мг сиропа достигается через 1,5 ч,  $C_{max}$  составляет 6,4 мкг/мл, а при приеме таблетки депо (50 мг) — соответственно 9 ч и 1,4 мкг/мл.  $T_{1/2}$  для сиропа — 6 ч, для таблеток депо — 13 ч. Гидролиз бутамирата начинается в крови (образуются активные метаболиты), затем биотрансформация продолжается в печени. Не кумулирует. **Выводится** в основном почками в виде метаболитов.

**Показания**

- Сухой кашель любой этиологии, в т.ч. кашель в предоперационный и послеоперационный период, во время проведения хирургических вмешательств, бронхоскопии.
- Коклюш.

**Способ применения и дозы**

**Парентерально** перед, во время и после оперативного вмешательства вводят взрослым **в/в** по 10—20 мг или **в/м** до 50 мг/сут.

**Внутрь** перед оперативным вмешательством назначают 20 мг.

Капли: детям 6—12 мес (8 кг) — по 10 капель 4 р/сут; 1—3 лет (10—15 кг) — по 15 капель 4 р/сут; старше 3 лет — по 25 капель 4 р/сут.

Сироп: детям 1—3 лет (10—15 кг) — 5 мл 3 р/сут; 3—6 лет (15—22 кг) — 10 мл 3 р/сут; 6—9 лет (22—30 кг) — 15 мл 3 р/сут; старше 9 лет (40 кг) — 15 мл 4 р/сут. Взрослым — 30 мл 3 р/сут.

Драже: детям 6—12 лет — по 5 мг 2 р/сут; детям старше 12 лет — по 5 мг 3 р/сут; взрослым — по 10 мг 2—3 р/сут.

Драже-форте (20 мг) — взрослым перед приемом пищи, не разжевывая, по 1 драже через каждые 8—12 ч.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Беременность (I триместр).
- Период лактации.
- Детский возраст: до 2 мес — капли, до 3 лет — сироп, до 12 лет — таблетки депо.

**Предостережения, контроль терапии**

Больным сахарным диабетом можно назначать препарат, т.к. в качестве подсластителя в сиро-

пе и каплях использован сорбитол и сахарин, 1 таблетка депо содержит 93 мг лактозы.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- диарея.

**Со стороны ЦНС:**

- головокружение.

**Другие эффекты:**

- аллергические реакции.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота, сонливость, диарея, головокружение, снижение АД.

**Лечение:** активированный уголь, солевые слабительные, симптоматическая терапия (по показаниям).

**Синонимы**

Панатус (Словения), Панатус форте (Словения), Синекод (Швейцария)

# В

## Ванкомицин (Vancomycin)

Гликопептиды (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Пор. д/ин. 0,5 г; 1 г

### Фармакокинетика

**Не всасывается** при приеме внутрь. Максимальные концентрации в крови после в/в инфузии составляют 25—40 мг/л; в крови препарат на 55% связывается с белками плазмы. Ванкомицин **проникает** в различные органы и ткани организма, но в некоторые — плохо (терапевтические концентрации не достигаются); СМЖ, клапаны сердца. **Период полувыведения** составляет 6—8 ч, выводится исключительно почками в неизменном виде. Не удаляется при гемодиализе. Диапазон терапевтических концентраций ванкомицина в крови: максимальные (через 0,5 ч) — 20—50 мг/л, минимальные (перед очередным введением) — 5—10 мг/л.

### Показания

#### Этиотропная терапия:

- инфекции любой локализации, вызванные метициллинрезистентными стафилококками (*S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки);
- стафилококковые инфекции при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином;
- инфекции любой локализации, вызванные *E. faecium*;
- инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами *E. faecalis*;
- тяжелые инфекции, вызванные *C. jeikeium*, *B. cereus*, *F. meningosepticum*;
- инфекционный эндокардит, вызванный *S. viridans* или *S. bovis* (при аллергии к бета-лактамам), *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином);
- менингит, вызванный пенициллинрезистентными пневмококками;
- антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *C. difficile* (псевдомембранозный колит);
- в качестве средства предоперационной профилактики раневой инфекции при ортопедичес-

ких и кардиохирургических операциях в учреждениях с высокой частотой выявления метициллинрезистентных стафилококков или при аллергии к бета-лактамам.

#### Эмпирическая терапия:

- инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или после протезирования (в сочетании с гентамицином);
- катетер-ассоциированный сепсис;
- посттравматический или послеоперационный гнойный менингит (в сочетании с цефалоспорином III поколения);
- перитонит при перитонеальном диализе;
- фебрильная нейтропения (на втором этапе при неэффективности стартовой терапии).

#### Способ применения и дозы

**В/в** по 1 г 2 р/сут; при плохой переносимости возможно назначение по 0,5 г 4 р/сут. Перед в/в введением препарат разводится в 200—250 мл 5% глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Продолжительность инфузии составляет не менее 1 ч.

С целью интраоперационной профилактики — 1 г за 60 мин до вмешательства.

**Внутрь** — по 0,25 г 2 р/сут (только антибиотик-ассоциированная диарея).

**Максимальная разовая доза:** 1 г.

**Максимальная суточная доза:** 2 г.

**Средняя суточная доза у детей:** 40—60 мг/кг.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность к препарату.

#### Предостережения, контроль терапии

- В период лечения следует контролировать диурез, креатинин в крови, слух и вестибулярную функцию.
- В/в введение следует осуществлять в виде медленной (в течение 1 ч или более) инфузии. В случае развития осложнений при в/в введении (гиперемия, тахикардия, гипотония) последующие введения ванкомицина следует проводить "под прикрытием" H<sub>1</sub>-блокаторов (антигистаминных средств); возможно также уменьшение разовой дозы за счет увеличения кратности дозирования (по 0,5 г с интервалом 6 ч).

#### С осторожностью назначать:

- беременным и кормящим женщинам;

- пациентам пожилого возраста (коррекция дозы);
- пациентам со сниженной функцией почек (коррекция дозы);
- при заболеваниях почек в анамнезе;
- в сочетании с аминогликозидами, полимиксином, амфотерицином В, циклоспорином, петлевыми диуретиками.

### Побочные эффекты

#### Со стороны почек:

- анурия;
- повышение уровня мочевины и креатинина в крови.

#### Со стороны ЦНС:

- нарушение слуха и вестибулярные расстройства (обратимое снижение слуха, реже — необратимая глухота);
- нарушения координации;
- головокружение;
- головная боль.

#### Аллергические реакции:

- сыпь;
- крапивница;
- лихорадка;
- анафилактический шок (редко).

#### Изменения лабораторных показателей:

- лейкопения;
- эозинофилия;
- тромбоцитопения;
- повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы.

#### Реакции при в/в введении:

- покраснение лица и верхней части туловища;
- кожный зуд;
- боль за грудиной и тахикардия, иногда — гипотензия;
- боль и флебиты в месте введения.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС                    | Результат                                |
|--------------------------------|--|
| Аминогликозиды                 | Несовместимость в инфузионных растворах  |
| Глюкокортикоиды                | Несовместимость в инфузионных растворах  |
| Амфотерицин В                  | ОПН, снижение слуха                      |
| Бензилпенициллин калиевая соль | Несовместимость в инфузионных растворах  |
| Гепарин                        | Несовместимость в инфузионных растворах  |
| Полимиксин В                   | ОПН                                      |
| Этакриновая кислота            | Глухота, вестибулярные расстройства, ОПН |

### Синонимы

Ванколед (США), Ванкоцин (Германия), Ванмиксан (Франция), Эдицин (Словения)

## Вобэнзим® (Wobenzym®) Mucos Pharma (Германия)

Панкреатин/папаин/бромелаин/трипсин/  
химотрипсин/амилаза/липаза/рутин  
Препараты системной энзимотерапии

### Форма выпуска и состав

Табл., п.о., кишечнораствор.

Состав: панкреатин 100 мг (15 мг для стабилизации амилазной активности), папаин 60 мг, бромелаин 45 мг, трипсин 24 мг, химотрипсин 1 мг, амилаза 10 мг, липаза 10 мг, рутин 50 мг.

### Механизм действия и основные эффекты

Положительно влияет на ход воспалительного процесса. Ограничивает патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов. Ускоряет лизис токсичных продуктов обмена веществ и отмирающих тканей. Улучшает рассасывание гематом и отеков. Снижает проницаемость стенок сосудов. Улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию, повышает снабжение тканей кислородом и питательными веществами. Повышает собственный фибринолитический потенциал организма. Обладает вторичноанальгезирующим эффектом.

### Показания

В комплексной терапии следующих заболеваний:

- **ангиология:** острые тромбофлебиты поверхностных вен, эндартериит и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, рецидивирующие флебиты, лимфатический отек.
- **урология:** цистит, цистопиелит, простатит, инфекции, передающиеся половым путем.
- **гинекология:** хронические инфекции, аднексит, гестозы, мастопатии, для снижения частоты и выраженности побочных эффектов заместительной гормональной терапии, гормональной контрацепции.
- **кардиология:** ИБС, состояние после инфаркта миокарда.
- **пульмонология:** синусит, бронхит, пневмония.
- **нефрология:** пиелонефрит, гломерулонефрит.
- **эндокринология:** диабетическая ангиопатия и нефропатия, аутоиммунный тиреоидит.
- **ревматология:** ревматоидный артрит, реактивный артрит.
- **дерматология:** атопический дерматит, угревая сыпь.
- **хирургия:** послеоперационные осложнения, спаечная болезнь, пластические и реконструктивные операции.
- **травматология:** переломы, дисторсии, вывихи, ушибы, хронические посттравматические про-

цессы, воспаления мягких тканей, ожоги, травмы в спортивной медицине.

- **профилактика:** вирусных инфекций и их осложнений, нарушений микроциркуляции, постстрессорных нарушений, срыва адаптационных механизмов, побочных эффектов заместительной гормональной терапии, инфекционных осложнений во время проведения химио- или лучевой терапии при онкологических заболеваниях.

#### Способ применения и дозы

Табл. принимать за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая водой (150 мл).

В первые три дня: 3 табл. 3 р/сут.

При высокой активности заболевания: 7—10 табл. 3 р/сут 2—3 нед. Далее: до 5 табл. 3 р/сут, курс — 2—3 мес.

При средней активности заболевания: 5—7 табл. 3 р/сут 2 нед. Далее: 3—5 табл. 3 р/сут, курс — 2 недели.

При хронических, длительно текущих заболеваниях: курсами 3—6 мес и более.

Для повышения эффективности антибиотиков и профилактики дисбактериоза: по 5 табл. 3 р/сут.

После прекращения курса антибиотиков: по 3 табл. 3 р/сут 2 нед.

Как терапия "прикрытия" при проведения химио- и лучевой терапии: 5 табл. 3 р/сут на весь курс химио- и лучевой терапии.

**Профилактика:** 2—3 табл. 3 р/сут 1,5 мес (2—3 раза в год).

#### Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость.
- Заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия и др.).

#### Побочные эффекты

- В большинстве случаев побочных эффектов не наблюдалось даже при длительном лечении высокими дозами.
- В отдельных случаях — незначительные изменения консистенции и запаха кала, кожные высыпания в виде крапивницы (проходят при снижении дозы препарата).

#### Специальные указания:

- не заменяет антибиотики, но повышает их эффективность.

#### Передозировка

Случаев передозировки препарата не известно.

#### Взаимодействие

Случаи несовместимости с другими препаратами не известны. Совместный прием с антикоагулянтами проводить под наблюдением врача и анализов крови.

#### Регистрационное удостоверение:

П № 011530/01-1999 30.11.99

## Г

**Гвайфенезин  
(Guaifenesin)**

Муколитики

**Форма выпуска**

Сироп 100 мг/5 мл

**Особенность  
химической структуры**

3-(2-метоксифенокси)-1,2-пропандиол.

**Механизм действия**

Стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, деполимеризует кислые мукополисахариды, снижает вязкость и увеличивает объем мокроты.

**Основные эффекты**

- Помимо муколитического действия, активизирует мерцательный эпителий бронхов и трахеи, облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный.
- Длительность действия при однократном приеме — 3,5—4 ч.

**Фармакокинетика**

**Абсорбция** из ЖКТ — быстрая (через 25—30 мин после приема внутрь).  $T_{1/2} \approx 1$  ч. **Проникает** в ткани, содержащие кислые мукополисахариды.

**Метаболизируется** в печени.

**Выводится** легкими (с мокротой) и почками (в виде неактивных метаболитов и неизменном виде).

**Показания**

- Заболевания дыхательных путей с затрудненным отхождением вязкой мокроты (фарингит, синусит, грипп, острый трахеит, бронхит разной этиологии).
- Бронхоэктатическая болезнь.
- Бронхиальная астма.
- Туберкулез легких.
- Пневмония.
- Муковисцидоз.
- Санация бронхиального дерева в пред- и послеоперационном периодах.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** сироп назначают взрослым и детям старше 12 лет по 200—400 мг (10—20 мл) 3—4 р/сут после еды, детям 2—6 лет — 50—100 мг (2,5—5 мл) с интервалом 6—8 ч, детям 6—12 лет — по 100—200 мг (5—10 мл) 3—4 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Влажный кашель с обильным отхождением мокроты.
- Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Желудочное кровотечение (в анамнезе).
- Детский возраст (до 2 лет — эффективность применения не изучена).

**Предостережения, контроль терапии**

- Не следует принимать гвайфенезин для лечения постоянного кашля без назначения врача.
- Во время лечения рекомендуется принимать достаточное количество жидкости.
- Целесообразно сочетать с постуральным дренажем или вибрационным массажем грудной клетки.
- Возможно окрашивание мочи в розовый цвет.
- Результаты определения 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче (при использовании нитрозоафтольного реактива) могут быть ложно завышены вследствие влияния метаболитов гвайфенезина на цвет (прием гвайфенезина следует прекращать за 48 ч до сбора мочи для данного теста).
- Гвайфенезин и его метаболиты могут вызывать изменение цвета при определении ванилминдальной кислоты в моче и ложно завышать результаты теста с ней на катехоламины (прием гвайфенезина следует прекращать за 48 ч до сбора мочи для данного теста).
- Если после 7 дней приема препарата кашель сохраняется или наряду с кашлем отмечаются гипертермия, кожная сыпь, длительная головная боль, боль в горле, следует проконсультироваться с врачом.
- Следует соблюдать осторожность у детей в возрасте от 2 до 12 лет при персистирующем или хроническом кашле на фоне БА либо с повышенным отделением мокроты (перед назначением гвайфенезина требуется тщательный врачебный контроль). Не следует на-

значать детям до 2 лет без рекомендации специалиста.

#### С осторожностью назначать:

- в период лактации;
- при беременности;
- в детском возрасте (до 12 лет).

#### Побочные эффекты

##### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- абдоминальная боль;
- диарея.

##### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- головная боль;
- сонливость.

##### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- крапивница.

##### Другие эффекты:

- гипертермия.

#### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат                                  |
|--|--|
| Бронхолитики, противомикробные средства, сердечные гликозиды | Совместим                                  |
| Кодеин   | Затруднение отхождения разжиженной мокроты |

#### Синонимы

Колдрекс Бронхо (Великобритания), Туссин (США)

## Гентамицин (Gentamicin)

Аминогликозиды (Антимикробные ЛС)

#### Форма выпуска

Р-р  $\partial$ /ин. 10 мг; 20 мг; 40 мг; 80 мг; 120 мг

Пор. лиоф.  $\partial$ /ин. 80 мг

Р-р  $\partial$ /в/в 4%

Капли глазн. 0,3%

Мазь 0,1%

Аэрозоль наружн. 0,1%

Губка  $\partial$ /местн. 0,125 г; 62,5 мг

#### Фармакокинетика

После приема внутрь плохо всасывается из ЖКТ. После в/м введения всасывается быстро и полностью.  $C_{\max}$  достигается после в/м введения через 0,5—1,5 ч; величина  $C_{\max}$  после в/м или в/в введения 1,5 мг/кг составляет 6 мг/л. Связь с

белками — низкая (0—10%). Обнаруживается в терапевтических концентрациях в ткани почек, легких, в плевральной, перикардиальной, синовиальной, перитонеальной, асцитической и лимфатической жидкостях, моче, в отделяемом ран, гное, грануляциях. Низкие концентрации отмечаются в желчи, грудном молоке, водянистой влаге глаза, бронхиальном секрете, мокроте и СМЖ. После в/м и в/в введения гентамицин плохо проникает через ГЭБ, при менингите концентрация в СМЖ увеличивается (до 4—5 мгк/мл при в/в введении в дозе 6 мг/кг). У новорожденных достигаются более высокие концентрации в СМЖ, чем у взрослых.

Не подвергается метаболизму.  $T_{1/2}$  в крови у взрослых — 2—4 ч, у детей в возрасте от 1 нед до 6 мес — 3—3,5 ч, у новорожденных и недоношенных детей с массой тела более 2 кг — 5,5 ч, с массой тела менее 1,5 кг — 11,5 ч. Выводится почками в неизменном виде. У пациентов с нормальной величиной клубочковой фильтрации за первые сутки выводится 70%, при этом в моче создаются концентрации более 100 мг/л; у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией выведение значительно снижается. Накапливается в корковом слое почек, где обнаруживается в высоких концентрациях в течение 10 дней и более после окончания лечения. В низких концентрациях (< 0,5 г/л) может обнаруживаться в почках в течение 100 ч и более, что, возможно, является одной из причин его нефротоксичности. Накопление и длительное выведение гентамицина из ткани почек рассматривается как благоприятный фактор в лечении пиелонефрита, однако одновременно это способствует и проявлению его нефротоксичности. Выводится при гемодиализе — через каждые 4—6 ч концентрация уменьшается на 50%. Перитонеальный диализ менее эффективен — за 48—72 ч выводится лишь 25% дозы. При повторных введениях кумулирует, главным образом в лимфатическом пространстве внутреннего уха и в проксимальных отделах почечных канальцев.

При наружном применении практически не всасывается. С больших участков поверхности кожи, поврежденной (рана, ожог) или покрытой грануляционной тканью всасывание происходит быстро. При использовании крема всасывается быстрее, чем при использовании мази.

#### Показания

Обычно применяется в комбинации с другими антибиотиками. В виде монотерапии может назначаться только при инфекциях мочевыводящих путей. В последние годы значение гентамицина уменьшилось из-за резистентных госпитальных штаммов бактерий.

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Урогенитальные инфекции (пиелонефрит, эндометрит).

- Остеомиелит.
- Абдоминальные инфекции (перитонит, пельвиоперитонит) — в сочетании с бета-лактамами или линкозамидами.
- Инфекции ЦНС (менингит и др.).
- Сепсис (в сочетании с бета-лактамами).
- Раневая инфекция, ожоговая инфекция (в сочетании с бета-лактамами или линкозамидами).
- Бактериальные инфекции глаз, вызванные чувствительной микрофлорой (блефарит, блефароконъюнктивит, дакриоцистит, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, мейбомит).
- Инфекционный эндокардит, вызванный стафилококками (в сочетании с оксациллином или ванкомицином) или энтерококками (в сочетании с ампициллином или ванкомицином).
- Туляремия.

### Способ применения и дозы

**Парентерально.** В/м и в/в капельно, в течение 1,5—2 ч в растворе 0,9% натрия хлорида или 5% глюкозы, вводимый объем — 50—300 мл; у детей объем вводимой жидкости должен быть меньшим (концентрация не должна превышать 1 мг/мл = 0,1%).

**Наружно.** Мазь применяют при поражениях кожи на фоне экземы или псориаза, а крем — при первичных инфекциях влажной кожи или вторичных инфекциях жирной кожи. При необходимости накладывают повязку.

**Местно:** капли обычно применяют днем, мазь — перед сном.

При отеках, асците, ожирении дозу рассчитывают по идеальному или "сухому" весу.

При нарушении функции почек и проведении гемодиализа рекомендуемые дозы после сеанса взрослому — 1—1,7 мг/кг (в зависимости от тяжести инфекции), детям — 2—2,5 мг/кг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Неврит слухового нерва.
- Почечная недостаточность с азотемией и уремией.
- Беременность.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль терапии

#### Во время лечения следует:

- определять концентрацию ЛС в сыворотке крови (для предупреждения назначения низких неэффективных доз или высоких токсических), проводить контроль КК, особенно у лиц пожилого возраста;
- пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей принимать повышенное количество жидкости;
- учитывать, что на фоне лечения могут развиться резистентные микроорганизмы, в по-

добных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии;

- учитывать вероятность развития нефротоксичности, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, а также при назначении высоких доз или в течение длительного времени;
- знать, что содержащийся в ампулах натрия бисульфит может обуславливать развитие у пациентов аллергических осложнений (вплоть до анафилактических реакций), особенно у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом;
- при нанесении в течение длительного времени на больших поверхностях кожи учитывать возможность резорбтивного действия, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью;
- учитывать возможность местного применения глазных форм выпуска у беременных и женщин в период грудного вскармливания.

При наличии жизненных показаний гентамицин может быть использован у беременных и кормящих женщин при системном применении.

#### С осторожностью назначать:

- при миастении;
- паркинсонизме;
- ботулизме.

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- лихорадка;
- отек Квинке;
- эозинофилия.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- повышение активности "печеночных" трансаминаз;
- гипербилирубинемия.

#### Со стороны системы кроветворения:

- анемия;
- лейкопения;
- гранулоцитопения;
- тромбоцитопения.

#### Со стороны ЦНС:

- подергивание мышц;
- парестезии;
- ощущение онемения;
- судорожные припадки;
- головная боль;
- сонливость;
- у детей — психоз.

#### Со стороны органа слуха:

- Отоксичность:
  - шум в ушах;
  - снижение слуха;
  - вестибулярные и лабиринтные нарушения;
  - необратимая глухота;

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Со стороны мочевыделительной системы:**

Нефротоксичность:

- олигурия;
- протеинурия;
- микрогематурия;
- почечная недостаточность;
- тубулярный некроз.

**Другие эффекты:**

- лихорадка;
- развитие суперинфекции;
- у детей — гипокальциемия, гипокалиемия, гипомagneмиемия.

**При местном применении:**

- местные аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, чувство жжения);
- редко — генерализованные (лихорадка, отек Квинке, эозинофилия);
- при всасывании с обширных поверхностей возможно развитие системных эффектов.

**Передозировка****Симптомы:** снижение нервно-мышечной проводимости (остановка дыхания).

**Лечение:** взрослым в/в вводят антихолинэстеразные ЛС (прозерин), а также ЛС кальция (кальция хлорид 10% 5—10 мл, кальция глюконат 10% 5—10 мл). Перед введением прозерина предварительно в/в вводят атропин в дозе 0,5—0,7 мг, ожидают учащения пульса и через 1,5—2 мин вводят в/в 1,5 мг (3 мл 0,05% раствора) прозерина. Если эффект этой дозы оказался недостаточным, вводят повторно такую же дозу прозерина (при появлении брадикардии делают дополнительную инъекцию атропина). Детям вводят препараты кальция. В тяжелых случаях угнетения дыхания необходима вспомогательная или искусственная вентиляция легких. Может выводиться с помощью гемодиализа (более эффективен) и перитонеального диализа.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| Курареподобные ЛС                                      | Увеличение миорелаксирующего действия  |
| "Петлевые" диуретики                                   | Усиление ото- и нефротоксичности (снижение канальцевой секреции гентамицина) |
| ЛС группы пенициллинов (ампициллин, бензилпенициллин)  | Усиление активности против энтерококков                                      |
| Ампициллин, амфотерицин В                              | Фармацевтически несовместимы   |
| Бензилпенициллин, гепарин, карбенициллин, флоксациллин | Нельзя смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами          |

| Группы и ЛС   | Результат                      |
|---|--------------------------------|
| Полимиксин, цисплатин и другие ото- и нефротоксичные средства | Усиление токсического действия |

**Синонимы**

Гентамицин-Ферейн, Гентацикол (Россия), Гентамицин-М.Дж (Индия), Гентамицин-К (Словения), Гентамицин сульфат-Дарница (Украина)

**Глауцин (Glaucine)**

Противокашлевые средства

**Форма выпуска**

Драже 10 мг; 40 мг

Сироп для детей 5 мг/5мл

Сироп 40 мг/15 мл

Табл., п.о., 50 мг

**Особенность химической структуры**

Алкалоид растения мачек желтый (*Glaucium flavum* Grantz).

**Механизм действия**

Довольно избирательно угнетает кашлевой центр продолговатого мозга.

**Основные эффекты**

- Наряду с противокашлевым оказывает периферическое  $\alpha$ -адреноблокирующее действие, поэтому может вызвать снижение АД.
- В отличие от кодеина не угнетает центр дыхания, не подавляет двигательную активность кишечника, не вызывает лекарственной зависимости.

**Показания**

- Сухой кашель различного происхождения: бронхит, пневмония, асбестоз, бронхиальная астма, плеврит, коклюш, туберкулез, рак легких и др.

**Способ применения и дозы****Внутри** следует принимать после еды.

Взрослые: по 40 мг 2—3 р/сут, для подавления ночного кашля в тяжелых случаях — 80 мг на ночь; максимальная суточная доза — 200 мг.

Дети в возрасте до 4 лет: по 10 мг 2—3 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Артериальная гипотензия.
- Инфаркт миокарда.
- Гиперпродукция мокроты.

**Побочные эффекты**

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота.

**Со стороны ЦНС:**

- головокружение;
- слабость.

**Другие эффекты:**

- снижение АД;
- аллергические реакции.

**Синонимы**

Глаувент (Болгария), Глауцин (Республика Македония), Глауцина гидрохлорида таблетки, покрытые оболочкой, 0,05 г (Россия)

# Д

## Дезлоратадин (Desloratadine)

Антигистаминные ЛС II поколения

### Форма выпуска

Сироп 0,5 мг/мл

Табл., п.о., 5 мг

### Принадлежность к подгруппе

H<sub>1</sub>-гистаминоблокатор.

### Механизм действия

Является фармакологически активным метаболитом H<sub>1</sub>-гистаминоблокатора II поколения лоратадина. Блокирует периферические гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы. Подавляет каскад реакций, лежащих в основе развития аллергического воспаления, в т.ч. угнетает высвобождение ряда цитокинов (в т.ч. провоспалительных, например интерлейкина-8), провоспалительных хемакинов, продукцию супероксидного анион-радикала, адгезию и хемотаксис эозинофилов, экспрессию молекул адгезии, IgE-зависимое выделение гистамина, ПГД<sub>2</sub> и лейкотриена C<sub>4</sub>; при этом уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, острый аллергический бронхоспазм и др.

### Основные эффекты

- Оказывает противоаллергическое, противовоспалительное, противозудное и противозксудативное действие. Действует длительно.
- Практически не дает седативного эффекта, при приеме в дозах до 7,5 мг не влияет на скорость психомоторных реакций.
- В сравнительных исследованиях дезлоратадина и лоратадина качественных или количественных различий токсичности двух препаратов в сопоставимых дозах (с учетом концентрации дезлоратадина) не выявлено.

### Фармакокинетика

После приема внутрь начинает определяться в плазме через 30 мин. Пища не оказывает влияния на распределение. **Биодоступность** пропорциональна дозе в диапазоне 5—20 мг. **Связывается** с белками плазмы на 83—87%. После

однократного приема в дозе 5 мг или 7,5 мг C<sub>max</sub> достигается через 2—6 ч (в среднем через 3 ч). Не проникает через ГЭБ, проходит через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Интенсивно **метаболизируется** в печени путем гидроксилирования с образованием 3-ОН-дезлоратадина, который затем взаимодействует с глюкуроновой кислотой (конъюгация). Лишь небольшая часть принятой внутрь дозы **выводится** в неизменном виде почками (< 2%) и с калом (< 7%). T<sub>1/2</sub> — 20—30 ч (в среднем 27 ч).

При применении дезлоратадина в дозах 5—20 мг 1 р/сут в течение 14 дней признаков клинически значимой кумуляции не выявлено.

### Показания

- Сезонный аллергический ринит.
- Хроническая идиопатическая крапивница.

### Способ применения и дозы

Взрослым и детям 12 лет и старше назначают **внутри** независимо от приема пищи по 5 мг в день. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой.

Детям 6—11 лет — 2,5 мг в день, 2—5 лет — 1,25 мг в день в виде сиропа (1 р/сут).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 2 лет).

### Предостережения, контроль терапии

- Не отмечено неблагоприятного воздействия при применении в рекомендованных дозах на способность к вождению автомобиля и управлению сложными техническими устройствами, кроме лиц с нестандартной реакцией на препарат.

### С осторожностью назначать:

- при тяжелой почечной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- иногда — сухость во рту.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль (2%);
- усталость;
- редко — сонливость.

**Передозировка**

**Симптомы:** усиление выраженности побочных реакций.

**Лечение:** показаны стандартные мероприятия, направленные на удаление неабсорбированного активного вещества из организма, а также симптоматическая терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций организма. Не удаляется при гемодиализе. Эффективность перитонеального диализа не установлена.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС              | Результат  |
|--------------------------|--|
| Кетоконазол, эритромицин | Клинически значимого взаимодействия не выявлено              |
| Этанол                   | Не усиливает его угнетающее влияние на психомоторные реакции |

**Синонимы**

Эриус (Бельгия), Эриус (Италия)



**Дексамед®  
(Dexamed®)**  
Medochemie Ltd (Кипр)

---

Дексаметазон (Dexamethasone)  
Системные глюкокортикоиды

**Форма выпуска**

Раствор для инъекций 4 мг/1 мл и 8 мг/2 мл в ампулах в упаковках по 10 и 100 шт.

**Механизм действия и основные эффекты**

Как и другие кортикостероиды, оказывает противовоспалительный, противоаллергический и иммунодепрессивный эффекты, а также противовоспалительное действие. По длительности периода полураспада, силе глюкокортикоидного действия и минимальной выраженности минералокортикоидных свойств дексамед равен бетаметазону и превосходит остальные системные кортикостероиды. Среди глюкокортикоидов он обладает максимальной продолжительностью действия, наибольшим противовоспалительным эффектом, наименьшей задержкой натрия и воды, минимальным выведением калия.

**Показания**

- Показания к применению в основном такие же, как и для других глюкокортикоидов, — шоковые состояния, тяжелые аллергические реакции, бронхиальная астма и т.д.

- Является препаратом выбора при отеке мозга, вторичном альдостеронизме, аденогенитальном синдроме.

**Способ применения и дозы**

Кратковременная терапия Дексамедом (в течение 1—3 дней) применяется в экстренных случаях: отек мозга, шоковые состояния, тяжелые аллергические реакции и т.п. В таких ситуациях Дексамед назначается в/в струйно, в/в капельно или в/м в дозе до 12—80 мг в сутки на 1—4 введения.

При иммунопатологических заболеваниях, асептических воспалительных процессах, некоторых эндокринных заболеваниях и болезнях крови Дексамед применяется длительно (в течение нескольких недель, месяцев или лет), принимается внутрь. В начале лечения назначается более высокая доза препарата — в среднем 10—15 мг (у детей 0,25—0,5 мг/кг) в сутки на 2—3 приема. 2/3 ее дается в утренние часы, в соответствии с физиологическим суточным ритмом деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При использовании небольших доз Дексамед назначают однократно в 7 ч утра. При выраженном вторичном гиперальдостеронизме доза равномерно распределяется на 3 приема в течение дня. При получении терапевтического эффекта дозу постепенно снижают с интервалами в 3—5 дней, отменяя сначала более поздние приемы. Поскольку при длительной терапии глюкокортикоидами всегда развивается угнетение коры надпочечников, при достижении клинико-лабораторной ремиссии переходят на лечение поддерживающей дозой Дексамеда (заместительную терапию): в среднем 2—4,5 мг (у детей 0,045—0,125 мг/кг) в сутки.

**Регистрационное удостоверение**

(Раствор для инъекций

(ампулы) 4 мг/1,2 мл):

П-8-242 № 010181 от 27.04.2003

**Дексаметазон  
(Dexamethasone)**

Системные глюкокортикоиды

**Форма выпуска**

Табл. 0,5 мг; 1,5 мг

Р-р д/ин. 4 мг; 5 мг

Мазь глазн. 0,1%

Капли глазн./ушн. 0,1%; 1 мг/мл

**Механизм действия**

Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрип-

ционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз глюкокортикоидов, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глюкокортикоидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидозависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF- $\kappa$ B, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. Важный молекулярный механизм действия глюкокортикоидов связан с их влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF- $\kappa$ B — I $\kappa$ B $\alpha$ . В зависимости от дозы, эффекты глюкокортикоидов могут реализовываться на разных уровнях.

### Фармакокинетика

После перорального приема быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ.  $C_{max}$  достигается через 1—2 ч. В крови связывается (60—70%) со специфическим белком-переносчиком — транскортином. Легко проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. через ГЭБ и плацентарный).

**Метаболизируется** в печени (в основном путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами) до неактивных метаболитов. **Выводится** почками (небольшая часть — лактирующими железами).  $T_{1/2}$  — 3—5 ч, биологический период полувыведения — до 36 ч.

После в/м инъекции всасывается медленно, максимальное содержание в плазме — через 7—9 ч. Связь с белками плазмы — 80%. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.  $T_{1/2}$  — 3—5 ч. **Выводится** почками (небольшая часть — лактирующими железами).

### Показания

#### Для системного применения:

- ревматоидный артрит в фазе обострения;
- болезнь Аддисона (обычно в сочетании с минералокортикоидами); первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность, тиреозит, гипотиреоз, врожденный адреногенитальный синдром; дифференциальная диагностика син-

дрома и болезни Кушинга, проведение пробы при дифференциальной диагностике гиперплазии (гиперфункции) и опухолей коры надпочечников;

- аллергические заболевания: аллергический ринит, контактный дерматит, атипичский дерматит, сывороточная болезнь, аллергические и анафилактические реакции, в т.ч. вызванные ЛС, полиформная экссудативная эритема; кожные болезни: псориаз, себорейный дерматит, эксфолиативный дерматит, пемфигус, острая экзема (в начале лечения), острая эритродермия, грибовидный микоз, пузырчатка;
- болезни органов дыхания: бронхиальная астма, саркоидоз, синдром Леффлера, бериллиоз; туберкулез (острый и диссеминированный, с поражением мозговых оболочек — совместно с противотуберкулезными ЛС), аспирационный пневмонит, гранулематоз легких;
- болезни крови: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, вторичная тромбоцитопения, лейкопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, эритроцитопения, аплазия и гипоплазия костного мозга, острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), лимфосаркома;
- нефротический синдром, тяжелые инфекционные заболевания (при обязательном сочетании с антибиотиками), рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит, гепатит, терминальный илеит, негнойные и аллергические заболевания глаз, воспалительные процессы после травм глаза и операций, прогрессирующая офтальмопатия, злокачественные заболевания с гиперкальциемией, гипертрихоз, синдром Шофард—Стила, отек головного мозга (начинается с парентерального применения).

#### Парентеральное введение:

- шок различного генеза, отек головного мозга (при опухоли головного мозга, черепно-мозговой травме, нейрохирургическом вмешательстве, ишемическом инсульте, кровоизлиянии в мозг, энцефалите, менингите, лучевом поражении), астматический статус, аллергические реакции (отек Квинке, бронхоспазм, дерматоз, острая анафилактическая реакция на ЛС, переливание сыворотки и антибиотиков, пирогенные реакции), острые гемолитические анемии, острый лимфобластный лейкоз, агранулоцитоз, инфекционные заболевания (в сочетании с антибиотиками); острая надпочечниковая недостаточность, острый круп у детей.

#### Для местного применения:

- конъюнктивит (негнойный и аллергический), кератит, кератоконъюнктивит (без повреждения эпителия), блефарит, склерит, эписклерит, ретинит, ирит, иридоциклит и др. увеиты различного генеза, блефароконъюнктивит, неврит зрительного нерва, ретробульбарный неврит, поверхностные травмы роговицы раз-

личной этиологии (после полной эпителизации роговицы), профилактика воспаления после оперативных вмешательств, симпатическая офтальмия; аллергические и воспалительные заболевания, в т.ч. микробные, ушей (отит).

#### Способ применения и дозы

**В/в** (струйно или капельно) по 1—5 мг 3—4 р/сут.

**В/м** по 1—5 мг 3—4 р/сут.

**Внутриартикулярно** (в очаг поражения) или периартикулярно (в мягкие ткани), местно — 0,2—6 мг (2—8 мг).

**Внутрь** по 0,5—1,5 мг 2—3 р/сут.

Максимальная разовая доза: 5 мг.

Максимальная суточная доза: 15 мг.

Средняя суточная доза у детей: 0,0833—0,333 мг/кг.

#### Противопоказания

##### Для системного применения:

- гиперчувствительность;
- генерализованный микоз, острые вирусные инфекции (в т.ч. герпетические заболевания);
- туберкулез (активная форма);
- инфекционные поражения суставов и околоуставных мягких тканей;
- ожирение III—IV ст;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дивертикулит, недавно созданный анастомоз кишечника;
- острая почечная недостаточность;
- острая печеночная недостаточность;
- генерализованный остеопороз;
- миастения;
- хроническая сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, тромбозы;
- сахарный диабет;
- психические заболевания, острые психозы, эпилептические состояния;
- открытоугольная глаукома;
- гипоальбуминемия;
- синдром Иценко—Кушинга;
- лимфаденит;
- период за 8 нед до и в течение 2 нед после профилактической иммунизации;
- СПИД;
- беременность (особенно I триместр);
- кормление грудью;
- для внутрисуставного и периартикулярного введения — пластика сустава (повышается риск инфекции), нарушение свертываемости крови (риск вне- и внутрисуставных кровоизлияний), инфекции в области сустава, патологически подвижный сустав.

##### Для местного применения:

- гиперчувствительность;
- вирусные и грибковые заболевания глаз, острый гнойный конъюнктивит, гнойная инфекция слизистой оболочки глаза и век, гнойная

язва роговицы (без сопутствующей противомикробной терапии), вирусный конъюнктивит;

- трахома;
- глаукома;
- повреждение целостности эпителия роговицы;
- туберкулез глаз;
- состояние после удаления инородного тела роговицы;
- перфорация барабанной перепонки.

#### Предостережения, контроль терапии

Перед началом лечения пациент должен быть обследован на предмет выявления возможных противопоказаний. Клиническое обследование должно включать исследование сердечно-сосудистой системы, рентгенологическое исследование легких, исследование желудка и двенадцатиперстной кишки; системы мочевого выделения, органов зрения.

##### Во время лечения следует:

- контролировать общий анализ крови, содержание глюкозы в крови и моче, содержание электролитов в плазме;
- при интеркуррентных инфекциях, септических состояниях и туберкулезе проводить антибиотикотерапию;
- исключить проведение иммунизации;
- детям, которые в период лечения находились в контакте с больными корью или ветряной оспой, профилактически назначить специфические иммуноглобулины;
- с целью уменьшения побочных эффектов использовать анаболические стероиды и увеличить поступление  $K^+$  с пищей;
- учитывать, что при ежедневном применении к 5 мес лечения развивается атрофия коры надпочечников, также возможность маскировать некоторые симптомы инфекций;
- при местном применении курс лечения проводить 14 дней;
- при назначении пациентам с герпетическим кератитом иметь в виду возможность перфорации роговицы;
- при длительности более 2 нед контролировать внутриглазное давление и состояние роговицы;
- при закапывании снимать мягкие контактные линзы, вновь одеть их можно не ранее чем через 15—20 мин;
- в течение 30 мин после инстилляций воздерживаться от занятий, требующих повышенного внимания;
- учитывать, что лечение ЛС может сглаживать картину бактериальной или грибковой инфекции, поэтому при лечении инфекционных заболеваний глаз и ушей необходимо сочетать с адекватной противомикробной терапией.

**При внезапной отмене**, особенно в случае предшествующего применения высоких доз, возможны "синдром отмены", анорексия, тошнота, заторможенность, генерализованные скелетно-мышечные боли, общая слабость.

**После отмены**, в течение нескольких месяцев необходимо учитывать, что сохраняется относительная недостаточность коры надпочечников: если в этот период возникают стрессовые ситуации, назначают (по показаниям) на время ГКС, при необходимости в сочетании с минералокортикостероидами.

**Применение при беременности** в I триместре и при кормлении грудью: назначают с учетом ожидаемого лечебного эффекта и отрицательного влияния на плод и ребенка. При длительной терапии в период беременности возможно нарушение роста плода, в III триместре беременности — опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода (возможно проведение заместительной терапии у новорожденного).

**При экстремальных состояниях** перечисленные выше абсолютные противопоказания можно рассматривать как относительные.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- булимия;
- тошнота;
- рвота;
- стероидные язвы ЖКТ;
- кровотечение из язв;
- перфорация стенки кишечника;
- панкреатит (особенно у пациентов, злоупотребляющих алкоголем);
- гепатомегалия.

#### Со стороны ЦНС:

- повышенная утомляемость;
- изменение настроения;
- психозы;
- повышение внутричерепного давления;
- бессонница;
- психические расстройства;
- головокружение;
- головная боль;
- эпилепсия;
- судороги.

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- аритмии;
- остановка сердца;
- задержка натрия;
- отеки;
- сердечная недостаточность (усугубление);
- гипокалиемия;
- повышение АД;
- миокардиодистрофия;
- стероидный васкулит;
- гиперкоагуляция;
- тромбозомболия.

#### Со стороны эндокринной системы:

- нарушение секреции половых гормонов (нарушения менструального цикла, гирсутизм, импотенция);
- синдром Иценко—Кушинга;
- замедление роста детей;

- гирсутизм;
- увеличение массы тела;
- гиперлиппротеинемия;
- иммунодепрессия;
- атрофия коры надпочечников и надпочечниковая недостаточность, особенно во время стресса (при травме, хирургической операции, сопутствующих заболеваниях).

#### Аллергические реакции:

- сыпь;
- зуд (редко).

#### Со стороны обмена веществ:

- гипергликемия (вплоть до развития стероидного диабета);
- нарушение азотного обмена;
- катаболическое действие.

#### Со стороны кожных покровов:

- истончение кожи;
- потливость;
- гиперемия кожи лица;
- петехии;
- экхимоз;
- стрии;
- угревая сыпь;
- замедление заживления ран.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- мышечная слабость;
- стероидная миопатия;
- снижение мышечной массы;
- остеопоретические переломы;
- асептический некроз головки бедренной кости.

#### Со стороны органа зрения:

- развитие субкапсулярной катаракты;
- повышение внутриглазного давления;
- стероидный экзофтальм.

#### Местные реакции (в месте введения):

- гиперпигментация и лейкодерма;
- атрофия подкожной клетчатки и кожи;
- асептический абсцесс;
- гиперемия;
- артропатия.

#### При длительном применении (более 3 нед):

- возможно повышение внутриглазного давления;
- развитие глаукомы с поражением зрительного нерва;
- снижение остроты зрения и выпадение полей зрения;
- формирование задней субкапсулярной катаракты;
- истончение и перфорация роговой оболочки;
- распространение герпесвирусной и бактериальной инфекции (очень редко);
- у пациентов с гиперчувствительностью к дексаметазону или бензалкония хлориду может развиваться аллергический конъюнктивит и блефарит; раздражение, зуд, жжение, дерматит.

#### Другие эффекты:

- более частое возникновение инфекций и утяжеление их течения.

**Передозировка**

**Симптомы:** возможно усиление описанных побочных эффектов. В этом случае дозу ЛС следует уменьшить или временно его отменить.

**Лечение:** симптоматическое.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| Андрогены   | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь                               |
| Антикоагулянты (производные кумарина)                   | Снижение эффективности антикоагулянтов   |
| Антипсихотические ЛС                                    | Повышение риска развития катаракты   |
| Барбитураты   | Ослабление действия дексаметазона  |
| Гипотензивные ЛС  | Снижение эффективности гипотензивных ЛС  |
| Гормональные контрацептивы                              | Усиление действия дексаметазона  |
| Диуретики   | Ухудшение переносимости диуретиков при одновременном назначении за счет усиленного выведения калия |
| Живые противовирусные вакцины и другие виды иммунизаций | Увеличение риска активации вирусов и развития инфекций за счет подавления антителообразования      |
| Ингибиторы карбоангидразы                               | Увеличение риска развития сердечной недостаточности и остеопороза                                  |
| М-холиноблокирующие ЛС                                  | Риск развития повышения внутриглазного давления  |
| Натрийсодержащие ЛС или добавки                         | Усиление вероятности развития отеков и повышения АД  |
| Нитраты   | Риска развития повышения внутриглазного давления   |
| НПВС  | Повышение риска развития побочных эффектов — эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ     |
| Пероральные гипогликемические ЛС                        | Снижение эффективности пероральных гипогликемических ЛС  |
| Пероральные контрацептивы                               | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь                               |
| Салицилаты  | Снижение содержания салицилатов в крови  |

| Группы и ЛС          | Результат  |
|----------------------|--|
| Сердечные гликозиды  | Ухудшение переносимости из-за дефицита калия сердечных гликозидов    |
| Стероидные анаболики | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь |
| Эстрогены            | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь |
| Азатиоприн           | Повышение риска развития катаракты                                   |
| Амфотерицин В        | Увеличение риска развития сердечной недостаточности и остеопороза    |
| Букарбан             | Повышение риска развития катаракты                                   |
| Инсулин              | Снижение эффективности инсулина                                      |
| Йодоксурин           | Усиление деструктивных процессов в эпителии роговицы                 |
| Пазиквантел          | Уменьшение концентрации в крови пазиквантела                         |
| Рифампицин           | Ослабление действия дексаметазона                                    |
| Фенитоин             | Ослабление действия дексаметазона                                    |

**Синонимы**

Дексаметазон, Дексаметазона таблетки 0,0005 г, Дексапос, Дексона, Офтан Дексаметазон, Дексамед, Дексаметазон Никомед, Дексакорт, Дексаметазон-ЛЭНС, Дексавен, Максидекс, Дексазон, Веро-Дексаметазон, Дексафар

**Декстрометорфан (Dextromethorphan)**

Противокашлевые средства

**Форма выпуска**

Сироп 7,5 мг/5 мл; 15 мг/5 мл

**Особенность химической структуры**

Правовращающий изомер метилированного производного леворфанола (производное морфина; синтетический опиоидный анальгетик).

**Механизм действия**

Угнетает кашлевой центр продолговатого мозга.

**Основные эффекты**

- Подавляет кашель любого происхождения, практически не оказывает наркотического, болеутоляющего и снотворного действия.
- Начало действия — через 10—30 мин после приема внутрь, продолжительность — 5—6 ч у взрослых и до 6—9 ч у детей.

**Фармакокинетика**

Хорошо **абсорбируется** из ЖКТ, **биодоступность** — высокая. Интенсивно **метаболизируется** в печени до активного метаболита декстрорфана. **Выводится** преимущественно почками в неизменном виде и в виде метаболитов — декстрорфана и деметилированного декстрометорфана.

**Показания**

- Сухой кашель (различной этиологии).

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** следует принимать взрослым и детям старше 12 лет по 15 мг (1 ч.л.) 4 р/сут, детям старше 6 лет — по 7,5 мг 4 р/сут. Сироп можно добавлять в воду, молоко, чай.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Бронхоспазм.
- Бронхоэктатическая болезнь.
- Бронхиальная астма.
- Бронхит, сопровождающийся кашлем с трудноотделяемой мокротой.
- Детский возраст (до 6 лет).
- Одновременный прием муколитиков.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при нарушении функции печени;
- при беременности (I триместр).

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- боль в желудке;
- запор.

**Со стороны ЦНС:**

- сонливость;
- головная боль;
- головокружение.

**Передозировка**

**Симптомы:** возбуждение, головокружение, угнетение дыхания, тошнота или рвота, затруднение мочеиспускания, нарушение сознания, снижение АД, тахикардия, гипертонус мышц, атаксия, кома.

**Лечение:** ИВЛ, симптоматические средства.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| Ингибиторы MAO (в т.ч. фуразолон, прокарбазин, селегилин) | При одновременном применении возможно возникновение адренергического криза, коллапса, комы, головокружения, возбуждения, повышения АД, гиперпирексии, кровоизлияния в мозг, тошноты, судорог, тремора, психоза |
| Амиодарон, флуоксетин, хинидин                            | Повышение концентрации препарата в крови (в результате ингибирования системы цитохрома P450) и риска его побочных эффектов   |
| Курение табака  | Возможно повышение секреции желез бронхов на фоне угнетения кашлевого рефлекса   |

**Синонимы**

Акодин (Польша)

**Доксициклин (Doxycycline)**

Тетрациклины (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Пор.  $\partial$ /ин. 100 мг; 200 мг

Капс. 100 мг

Табл. 100 мг

**Фармакокинетика**

Быстро и практически полностью (около 100%) **всасывается** при приеме внутрь. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень всасывания. После приема внутрь в дозе 200 мг время достижения  $C_{\max}$  в плазме крови — 2,5 ч,  $C_{\max}$  — 2,5 мг/л, через 24 ч после приема концентрация составляет 1,25 мг/л.

Связывание с белками плазмы — 80—93%.  $V_d$  — 0,7 л/кг. Хорошо **проникает** в органы и ткани. Через 30—45 мин после приема внутрь обнаруживается в терапевтических концентрациях в печени, почках, легких, селезенке, костях, зубах, предстательной железе, тканях глаза, в плевральной и асцитической жидкостях, желчи, синовиальной жидкости, экссудате гайморовых и лобных пазух. Плохо проникает в СМЖ (10—20% от уровня в плазме). Проникает через плацентарный барьер, определяется в материнском

молоке. Накапливается в РЭС и костной ткани. В костях и зубах образует нерастворимые комплексы  $\text{Ca}^{2+}$ .

При повторном применении может кумулировать.

**Биотрансформируется** в печени — 30—60%. Подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции.

**Выводится** с желчью, где обнаруживается в высокой концентрации. Выводится с фекалиями — 20—60%; 40% выводится почками за 72 ч (из них 20—50% — в неизмененном виде).  $T_{1/2}$  — 10—16 ч.

При тяжелой ХПН почками выводится только 1—5%. У пациентов с нарушением функции почек или азотемией преимущественным путем выведения является кишечник.

### Показания

- Инфекции дыхательных путей (обострение хронического бронхита, пневмония).
- Инфекции ЛОР-органов (в т.ч. отит, синусит).
- Урогенитальные инфекции (пиелонефрит, уретрит, простатит, урогенитальный микоплазмоз и хламидиоз, эндометрит, цервицит, острый орхитидидимит).
- Гонорея.
- Инфекции желчевыводящих путей (холецистит, холангит).
- Кишечные инфекции (гастроэнтероколит, бактериальная и амебная дизентерия, диарея путешественников, холера).
- Инфекции кожи и мягких тканей (флегмоны, абсцессы, фурункулез, угревая сыпь).
- Инфицированные ожоги, раны.
- Инфекционные заболевания глаз.
- Сифилис (при аллергии к пенициллину).
- Иерсиниоз.
- Легионеллез.
- Риккетсиозы (Ку-лихорадка, сыпной тиф, пятнистая лихорадка скалистых гор).
- Хламидиоз различной локализации.
- Тиф (в т.ч. сыпной, клещевой возвратный).
- Боррелиозы (болезнь Лайма).
- Туляремия.
- Холера.
- Актиномикоз.
- Малярия.
- Профилактика малярии, вызванной *P. falciparum*, при кратковременных путешествиях (менее 4 мес) на территории, где распространены штаммы, устойчивые к хлорохиноу и/или пириметамин-сульфадоксину.
- В составе комбинированной терапии — лептоспироз, трахома, пситтакоз, орнитоз, гранулоцитарный эрлихиоз; коклюш, бруцеллез, остеомиелит.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** рекомендуется принимать в дневные часы с большим количеством жидкости, пищей

или молоком (во избежание раздражающего действия на ЖКТ).

**В/в** введение предпочтительно при тяжелых формах гнойно-септических заболеваний, когда необходимо быстро создать высокую концентрацию в крови и в случаях, когда прием внутрь затруднен. Следует переходить на прием внутрь, как только это становится возможным.

Вводят в/в капельно в виде раствора, который готовят *ex tempore*. Для этого 100—200 мг ЛС растворяют в 5—10 мл воды для инъекций, затем добавляют к 250 или 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Концентрация в растворе для инфузий не должна превышать 1 мг/мл и быть не менее 0,1 мг/мл. Продолжительность инфузии в зависимости от дозы (100 или 200 мг) — 1 или 2 ч при скорости введения 60—80 кап/мин. При инфузии растворы следует защищать от света (солнечного и электрического).

**Детям** в возрасте 9—12 лет с массой тела до 45 кг назначают в дозе 4 мг/кг в 1-е сут, далее — 2 мг/кг в сут в 1—2 приема. При тяжелом течении инфекций — по 4 мг/кг каждые 12 ч.

Профилактика малярии — детям старше 8 лет — 2 мг/кг 1 р/сут.

**Продолжительность** лечения при приеме внутрь зависит от показаний к применению. При в/в введении — 3—5 дней, при хорошей переносимости — 7 дней, с последующим переходом (при необходимости) на прием внутрь.

### Режим дозирования при нарушениях функции печени:

- при наличии печеночной недостаточности требуется снижение суточной дозы доксициклина.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Порфирия.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Лейкопения.
- Беременность (II—III триместр).
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 8 лет — возможность образования нерастворимых комплексов с  $\text{Ca}^{2+}$  отложением в костном скелете, эмали и дентине зубов).
- Миастения — для в/в введения.

### Предостережения, контроль терапии

- В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции во время лечения и 4—5 дней после него.
- При длительном применении необходим периодический контроль функции печени, органов кроветворения.
- Все тетрациклины образуют стойкие комплексы с  $\text{Ca}^{2+}$  в любой костнообразующей ткани. В связи с этим прием ЛС в период развития зубов может стать причиной долговременного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали.

- Во время инфузии раствор следует защищать от света (солнечного и искусственного), его нельзя вводить одновременно с другими ЛС.
- Возможно ложное повышение уровня катехоламинов в моче при их определении флюоресцентным методом.
- При исследовании биоптата щитовидной железы у пациентов, длительно получавших доксициклин, возможно темно-коричневое прокрашивание ткани в микропрепаратах без нарушения ее функции.
- В эксперименте установлено, что доксициклин может вызвать токсическое действие на развитие плода — задержка развития скелета.

**С осторожностью назначать пациентам:**

- с нарушениями функции печени.

**Побочные эффекты****Со стороны ЦНС:**

- повышение внутричерепного давления (анорексия, рвота, головная боль, отек диска зрительного нерва);
- головокружение или неустойчивость.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- диарея;
- запор;
- глоссит;
- дисфагия;
- эзофагит (в т.ч. эрозивный);
- гастрит;
- язвы желудка и двенадцатиперстной кишки;
- энтероколит.

**Аллергические реакции:**

- макуло-папулезная сыпь;
- кожный зуд;
- гиперемия кожи;
- ангионевротический отек;
- анафилактикоидные реакции;
- лекарственная красная волчанка.

**Со стороны системы кроветворения:**

- гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия.

**Со стороны мочевыводящей системы:**

- интерстициальный нефрит;
- нефропатия.

**Другие эффекты:**

- устойчивое изменение цвета зубной эмали;
- воспаление в аногенитальной зоне промежности;
- кандидоз (вагинит, глоссит, стоматит, проктит);
- фотосенсибилизация.

**Передозировка**

**Симптомы:** повышение риска развития и усиление и побочных эффектов.

**Лечение:** в случае приема внутрь — промывание желудка, активированный уголь. Симптоматическая терапия. Назначают осмотические слабительные средства. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| Антациды, содержащие $Al^{3+}$ , $Mg^{2+}$ , $Ca^{2+}$  | Снижение всасывания доксициклина <sup>1</sup>   |
| Железа ЛС   | Снижение всасывания доксициклина <sup>1</sup>   |
| Натрия бикарбонат                                       | Снижение всасывания доксициклина <sup>1</sup>   |
| Непрямые антикоагулянты                                 | Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс) <sup>2</sup> |
| Слабительные средства, содержащие $Mg^{2+}$             | Снижение всасывания доксициклина <sup>1</sup>   |
| Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы            | Уменьшение их эффективности (повышение частоты развития кровотечений "прорыва")   |
| ЛС, вызывающие индукцию микросомальных ферментов печени | Ускорение метаболизма доксициклина и снижение его концентрации в плазме крови   |
| Колестирамин  | Снижение всасывания доксициклина <sup>1</sup>   |
| Колестипол  | Снижение всасывания доксициклина <sup>1</sup>   |
| Ретинол   | Возможно повышение внутричерепного давления   |

<sup>1</sup> Необходимо соблюдать интервал между приемами 3 ч

<sup>2</sup> Требуется коррекция дозы непрямых антикоагулянтов

**Синонимы**

Апо-Докси (Канада), Вибрамицин (Бельгия, Словения), Доксал (Израиль), Доксидар (Иордания), Доксициклин-Штада (Германия), Доксициклин Акос (Россия), Медомицин (Кипр), Этидоксин (Франция), Юнидокс солутаб (Нидерланды)

**Дорназа альфа (Dornase alfa)**

Муколитики

**Форма выпуска**

Р-р  $\theta$  / инг. 1 мг / мл

**Особенность химической структуры**

Представляет собой полученный методом генной инженерии гликозилированный рекомбинант-

ный фермент человека — дезоксирибонуклеазу I ( $\alpha$ -ДНКазу), которая идентична ДНКазе человека, выделенной из мочи.

### Механизм действия

Расщепляет внеклеточную ДНК (высвобождающуюся из разрушившихся лейкоцитов), содержащуюся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете у больных муковисцидозом, происходит деполимеризация и разжижение мокроты.

### Основные эффекты

- Уменьшает вязкость и облегчает выделение секрета, улучшает функцию внешнего дыхания.

### Фармакокинетика

После ингаляции отмечается очень низкий процент **системного всасывания**. После ингаляции аэрозоля  $T_{1/2}$   $\alpha$ -ДНКазы из легких — 11 ч. После перорального введения всасывание из ЖКТ настолько мало, что им можно пренебречь. Ингаляции в дозах до 40 мг в течение до 6 дней не приводят к существенному увеличению концентрации ДНКазы в сыворотке по сравнению с нормальным эндогенным содержанием (в норме ДНКазы присутствует в сыворотке человека до 10 нг/мл). После назначения по 2500 ЕД (2,5 мг) 2 р/сут на протяжении 24 нед средние сывороточные концентрации ДНКазы не отличались от средних значений до лечения (3,5 нг/мл), что свидетельствует о малом системном всасывании или малой кумуляции. У больных муковисцидозом через 15 мин после ингаляции 2500 ЕД (2,5 мг) средняя концентрация в мокроте составляет примерно 3 нг/мл.

### Показания

- Муковисцидоз (при ФЖЕЛ не менее 40% нормы, у больных старше 5 лет, в составе комплексной терапии).
- Разжижение и облегчение отхождения мокроты при хронических неспецифических заболеваниях легких.
- Фиброз легочной ткани.

### Способ применения и дозы

Раствор в ампулах предназначен только для ротового **ингаляционного применения**. Вводят с помощью компрессорного воздушного небулайзера (джет-небулайзер). Рекомендуемая доза составляет 2500 ЕД 1 р/сут (содержимое 1 ампулы — 2,5 мл неразведенного раствора).

У большинства больных оптимального эффекта удается достичь при постоянном еже-

дневном применении (по сравнению с прерывистым назначением). После прекращения терапии улучшение функции легких быстро исчезает. У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта можно добиться при ингаляциях 2 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

### Предостережения, контроль терапии

- Данные по эффективности и безопасности у детей в возрасте до 5 лет (ФЖЕЛ менее 40% должной величины) не предоставлены.
- При беременности назначают только по жизненным показаниям, в случае если польза для матери превышает риск для ребенка.
- Данные о возможности выделения препарата с молоком отсутствуют.

### С осторожностью назначать:

- в период лактации.

### Побочные эффекты

#### Со стороны дыхательной системы:

- фарингит;
- изменение голоса;
- ларингит.

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- крапивница.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| Анальгетики, антибиотики, бронхолитики, витамины, ингаляционные и системные глюкокортикоиды, пищеварительные ферменты | Совместим  |
| ЛС или растворы в емкости небулайзера   | Водный раствор не обладает буферными свойствами и не должен разводиться или смешиваться с другими ЛС либо растворами в емкости небулайзера |

### Синонимы

Пульмозим (Швейцария)

## 3

**Заноцин  
(Zanocin)**  
Ranbaxy Laboratories (Индия)

Офлоксацин (Ofloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны

**Форма выпуска**

Табл., п.о., 200 мг

Р-р д/инф. 200 мг, фл. 100 мл

**Механизм действия и основные эффекты**

Противомикробный препарат широкого спектра действия. Оказывает выраженное бактерицидное действие. Препарат ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы и разрушает клеточную стенку бактерий.

**Фармакокинетика**

Благодаря чрезвычайно высокой биодоступности и легкому проникновению внутрь клетки Заноцин достигает высоких концентраций в интерстициальной тканевой жидкости и внутри клеток.

**Показания**

- Инфекции дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония).
- В составе комбинированной терапии полирезистентного туберкулеза.
- Инфекции ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, фарингит, мастоидит, отит).
- Инфекции, вызванные чувствительными к нему бактериальными возбудителями.
- Гинекологические инфекции (цервицит, сальпингофорит, эндометрит, параметрит).
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эпидидимит, в т.ч. вызванные гонококком, хламидиями).
- Заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз).
- Инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные раны (в т.ч. синегнойной палочкой), ожоги, карбункулы, импетиго.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции ЖКТ (холецистит, холангит, кишечные инфекции).
- Бактериальный эндокардит.
- Сепсис.

**Способ применения и дозы**

- Рекомендованная доза при инфекциях мочевыводящих путей составляет 200 мг 2 р/сут; при

цервиците или уретрите, вызванном хламидиями, — в дозе 300—400 мг 2 р/сут не менее 7 дней; при простатите, вызванном *E. coli*, — 300 мг два раза в день до 6 нед. Острая неосложненная гонорея — 400 мг однократно. Инфузия назначается при невозможности пероральной терапии, в дозе от 200 до 400 мг медленно в/в капельно 2 р/сут. При терапии мультирезистентного туберкулеза по 300—400 мг 2 р/сут в составе комплексной терапии.

**Регистрационные удостоверения**

(р-р д/инф): П № 012456/01-2000 28.11.2000

(табл.): П № 012456/01-2000 28.11.2000

**Заноцин® ОД  
(Zanocin® OD)**  
Ranbaxy Laboratories (Индия)

Офлоксацин (Ofloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны

**Форма выпуска**

Табл. пролонгированного действия, п.о., 400 мг; 800 мг

**Механизм действия и основные эффекты**

Противомикробный препарат широкого спектра действия. Оказывает выраженное бактерицидное действие. Препарат ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы и разрушает клеточную стенку бактерий.

Заноцин ОД таблетки способны длительное время высвобождать офлоксацин, что делает применение препарата (один раз в день) более удобным.

**Показания**

- Инфекции, вызванные чувствительными к нему бактериальными возбудителями.
- Инфекции нижних отделов дыхательного тракта, включая пневмонии, вызванные *H. influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* и обострение хронического бронхита.
- В составе комбинированной терапии полирезистентного туберкулеза.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Гонорея.

- Смешанные уретральные и цервикальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Острые воспалительные заболевания органов малого таза (включая инфекции тяжелой степени).
- Простатит любой этиологии, включая туберкулезный.

#### Способ применения и дозы

Рекомендованная доза при пневмонии и обострении хронического бронхита составляет 800 мг однократно в сутки — 10 дней. При инфекциях мочевыводящих путей — 400 мг 1 р/сут 3—10 дней; смешанные уретральные и цервикальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, — в дозе 800 мг 1 р/сут 7—14 дней; при простатите, вызванном *E. coli*, — 400 мг один раз в день до 6 нед. Острая неосложненная гонорея — 400 мг однократно. Острые воспалительные заболевания органов малого таза — 800 мг 1 раз в день 10—14 дней.

#### Регистрационное удостоверение:

П № 015180/01 — 2003 от 22.08.2003

## Зафирлукаст (Zafirlukast)

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

#### Форма выпуска

Табл., п.о., 20 мг; 40 мг

#### Механизм действия

Конкурентно, селективно и длительно блокирует рецепторы (CysLT<sub>1</sub>-рецепторы) цистениловых лейкотриенов (LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>42</sub>). При этом действует как противовоспалительное и бронхолитическое средство, уменьшающее эффекты названных медиаторов воспаления: препятствует сокращению гладкой мускулатуры бронхов, предотвращает повышение проницаемости сосудов, отек слизистой оболочки и приток эозинофилов к легким, снижает повышение содержания базофилов, лимфоцитов и гистамина, уменьшает стимулированную продукцию супероксидных радикалов альвеолярными макрофагами, клеточный и неклеточный компоненты воспаления в дыхательных путях, вызываемого антигенной провокацией.

#### Основные эффекты

- Ослабляет гиперреактивность бронхов и бронхоспазм после провокации ингаляционными аллергенами. Предотвращает бронхоспазм, вызываемый ингалируемым лейкотриеном D<sub>4</sub>, диоксидом серы, физической нагрузкой, холодным воздухом. Ослабляет ранние и поздние фазы воспалительных реакций, вызываемых различными антигенами: растениями, перхотью животных, амброзией и смешанными антигенами. Уменьшает число дневных и ночных приступов БА, улучшает функцию легких, уменьшает потребность в приеме β<sub>2</sub>-адреномиметиков и уменьшает частоту обострений.

■ При длительном приеме снижает чувствительность к метахолину, уменьшает обструкцию.

■ Не оказывает влияния на рецепторы к простагландинам, тромбоксанам, а также на лионорепторы и гистаминовые рецепторы.

■ Начало действия — в течение первых дней и недель приема.

- При длительном приеме снижает чувствительность к метахолину, уменьшает обструкцию.
- Не оказывает влияния на рецепторы к простагландинам, тромбоксанам, а также на лионорепторы и гистаминовые рецепторы.
- Начало действия — в течение первых дней и недель приема.

#### Фармакокинетика

После приема внутрь всасывается быстро, но недостаточно полно, прием пищи, богатой жирами или белками, снижает биодоступность на 40%. C<sub>max</sub> достигается через 3 ч. Стационарная концентрация в плазме пропорциональна дозе и прогнозируема по фармакокинетике разовой дозы. Связывается с белками (альбуминами) на 99%. Кумуляция — низкая. Интенсивно метаболизируется в печени (CYP2C9) с образованием малоактивных и неактивных метаболитов. T<sub>1/2</sub> ≈ 10 ч. Выводится почками (10%), кишечником (85—89%), частично с грудным молоком в виде метаболитов. У пациентов пожилого возраста и у лиц, имеющих алкогольный цирроз печени, C<sub>max</sub> и АУС увеличиваются в 2 раза. Через ГЭБ проникает плохо. Ингибирует микросомальные изоферменты CYP3A4 и 2C9, поэтому влияет на фармакокинетику многих других ЛС.

#### Показания

- БА (легкой и средней степени тяжести) — профилактика приступов и поддерживающая терапия (в т.ч. при неэффективности β<sub>2</sub>-адреномиметиков).

#### Способ применения и дозы

Внутрь принимают за 1 ч до еды или 2 ч после еды, назначают взрослым и детям старше 12 лет по 20 мг 2 р/сут. Средняя поддерживающая доза — 20 мг/сут в 2 приема, максимальная суточная доза — 80 мг (по 40 мг в 2 приема). Увеличение дозы может дать дополнительный эффект.

Детям от 5 до 11 лет (включительно) назначают по 10 мг 2 р/сут.

Пациентам пожилого возраста или с циррозом печени назначают в начальной дозе 20 мг 2 р/сут, коррекцию дозы проводят в зависимости от эффекта.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 5 лет).

**Предостережения, контроль терапии**

- Препарат показан для предупреждения приступов БА (не устраняет развившийся бронхоспазм).
- Для достижения эффекта терапия должна быть регулярной, постоянной, длительной и продолжаться во время обострений. Резкая отмена или снижение дозы пероральных ГКС при переходе к терапии зафирлукастом при тяжелом течении БА может вызывать эозинофильную инфильтрацию с признаками системного васкулита (синдром Черджа—Строса), но причинная связь с приемом зафирлукаста не установлена.
- Повышение активности сывороточных трансаминаз обычно транзиторно и протекает бессимптомно, но может быть и ранним признаком гепатотоксичности. В случае возникновения клинических признаков, указывающих на дисфункцию печени, необходимо исследовать активность сывороточных трансаминаз, (особенно АЛТ) и соответственно вести пациента. Решение о прекращении приема следует принимать индивидуально. Пациентам, у которых зафирлукаст был отменен по причине гепатотоксичности, развитие которой не было связано с какой-либо другой причиной, повторное назначение противопоказано.
- Рекомендуется контроль протромбинового времени при одновременном приеме с варфарином.

**С осторожностью назначать:**

- при печеночной недостаточности;
- при циррозе печени;
- при беременности.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боль в правом подреберье;
- гепатомегалия;
- желтуха;
- повышение активности “печеночных” трансаминаз;
- лекарственный гепатит;
- очень редко — печеночная недостаточность, гипербилирубинемия.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:**

- миалгия;
- боль в спине;
- артралгия;
- отек нижних конечностей.

**Со стороны ЦНС:**

- повышенная утомляемость;

- вялость;
- апатия;
- головная боль (13%);
- головокружение;

**Аллергические реакции:**

- крапивница;
- сыпь;
- ангионевротический отек;
- зуд кожи.

**Другие эффекты:**

- лихорадка;
- повышение частоты развития “простудных” инфекций у пожилых пациентов, образование гематом при ушибах;
- редко — кровотечения, очень редко — агранулоцитоз.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                              | Результат   |
|--|---|
| Непрямые антикоагулянты, в т.ч. варфарин | Увеличение протромбинового индекса на 35% (риск кровотечений) |
| Ацетилсалициловая кислота                | Повышение концентрации зафирлукаста в плазме на 45%           |
| Теофиллин                                | Снижение концентрации зафирлукаста в плазме на 30%            |
| Терфенадин                               | Понижение биодоступности зафирлукаста                         |
| Эритромицин                              | Снижение концентрации зафирлукаста в плазме на 40%            |

**Синонимы**

Аколат (Великобритания)



**Зитролид®**  
**(Zitrolid®)**

Щелковский витаминный завод  
(Россия)

Азитромицин (Azithromycin)  
Макролиды

**Форма выпуска**

Капс. 250 мг № 6  
Капс. 500 мг № 3  
Капс. 500 мг № 6

**Механизм действия и основные эффекты**

Связывается с 50-S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет биосинтез белка. Замедляет рост и размножение бактерий (бактериостатическое действие).

Обладает широким спектром антимикробного действия. **Активен** в отношении ряда грамположительных бактерий: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, стрептококки групп *C*, *F* и *G*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*. Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину. Эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* и *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, *Brucella melitensis*, *C. jejuni*, *H. pylori*, *Gardnerella vaginalis*. Действует на чувствительные анаэробные микробы: *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp. Эффективен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов, в том числе: *Legionella pneumophila*, *C. trachomatis* и *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *T. pallidum*, *Borrelia burgdorferi*.

### Фармакокинетика

Быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью (примерно в 300 раз устойчивей эритромицина) в кислой среде и липофильностью.  $C_{\max}$  в сыворотке достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Однако в тканях и в клетках концентрация азитромицина в 10—50 раз выше, чем в сыворотке. **Связывание** с белками крови обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7—50%.

Метаболизируется в печени путем деметилирования. Хорошо **проникает** в дыхательные пути, ЛОР-органы, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях и длительный  $T_{1/2}$  обусловлены низким связыванием с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким РН, окружающей лизосомы. Способность препарата накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза под влиянием бактериальных агентов. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, не оказывает существенного влияния на их функцию. Более того, благодаря своей способности проникать внутрь нейтрофилов и создавать в них высокие концентрации, Зитролид позитивным образом модифицирует функции данных клеток, влияя, в частности, на хемотаксис, активность фагоцитоза и киллинга против ряда патогенов, в частности, — против хламидий. Азитромицин тормозит образование альгината биопленок, которые формируют *P. aeruginosa* за счет ингибирования одного из ферментов, участвующих в

синтезе альгината, — гуанозин-Д-маноза-дегидрогиназы. Именно данный эффект обеспечивает клиническую эффективность Зитролида при диффузном панбронхиолите. Зитролид сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы и обладает постантибиотическим эффектом, что и позволяет использовать короткие (3- и 5-дневные) курсы лечения, а также длительные интервалы внутри схем.

Элиминация из сыворотки проходит в два этапа:  $T_{1/2}$  составляет 14—20 ч между 8 и 24 ч после приема препарата и 41 ч в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки.

**Выводится** в основном с желчью в неизменном виде и небольшая часть — через почки.

### Показания

- Инфекции верхних дыхательных путей: бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит и обострения хронического бронхита, требующие антибактериальной терапии; внебольничная пневмония и пневмонии, вызванные атипичными возбудителями.
- Инфекции кожи и мягких тканей: хроническая мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы.
- Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.
- Инфекции, передающиеся половым путем: урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, сочетанные инфекции, ранние формы сифилиса при непереносимости бета-лактамов антибиотиков, шанкроид.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** за 1 ч до еды или через 2 ч после еды (одновременный прием пищи снижает всасывание азитромицина).

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы) — 500 мг однократно в течение 3 дней.

Хроническая мигрирующая эритема — 1-й день 1 г, затем — 500 мг со 2-го по 5-й день, 1 р/сут в течение 5 дней.

Инфекции, передающиеся половым путем: урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, сочетанные инфекции, — 1 г в 1-й день, затем — по 500 мг в течение 4 дней или по 1 г в 1-й, 7-й и 14-й день; курсовая доза — 3 г.

Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, — 1 г однократно в сутки в течение 3 дней.

В сочетании с антисекреторным средством и другими лекарственными средствами по решению врача.

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.

**Предостережения, контроль терапии****Во время лечения следует:**

- учитывать, что наблюдаемые побочные явления и измененные показатели исчезают или нормализуются через 2—3 недели после прекращения лечения.

**С осторожностью назначать:**

- при беременности, только в случае когда ожидаемый эффект от терапии превышает потенциальный риск для плода;

- при кормлении грудью (клинический опыт применения не достаточен).

**Побочные эффекты**

При применении азитромицина побочные явления встречаются редко.

**Со стороны ЖКТ:**

- вздутие; металлический привкус во рту; тошнота; рвота; понос; боль в животе; возможно обратимое умеренное повышение активности трансаминаз.

**Со стороны кожных покровов:**

- кожные высыпания.

**Регистрационное удостоверение:**

**Р № 000756/01-2001 от 26.10.2001**

## И

**Изониазид  
(Isoniazid)**

Производные ГИНК  
(Противотуберкулезные средства)

**Формы выпуска**

Р-р д/ин. 10%  
Табл. 100 мг; 200 мг

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь хорошо **всасывается** из ЖКТ в высокой степени. Пища снижает всасывание. Время достижения  $C_{max}$  — 2 ч.

Связывание с белками плазмы — 80%.

**Проникает** во многие ткани и жидкие среды организма, включая СМЖ.

**Биотрансформируется** в печени путем ацетилирования до неактивных продуктов.

**Выводится** почками около 30% (половина — в неизменном виде), а также с желчью.

$T_{1/2}$  в крови — 3—5 ч. При многократном применении  $T_{1/2}$  уменьшается до 2—3 ч.

**Показания**

- Лечение и профилактика туберкулеза различной локализации у взрослых и детей (в составе комбинированной терапии).

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** после еды. **В/м.**

**В/в** применяют в виде 10% раствора, вводят в течение 30—60 сек, затем необходим постельный режим в течение 1—1,5 ч.

При беременности и при тяжелой форме легочно-сердечной недостаточности, выраженном атеросклерозе, ИБС и артериальной гипертензии не следует назначать в дозах более 10 мг/кг.

**Детям** назначают по 5—15 мг/кг/сут, кратность приема — 1—2 р/сут, максимальная доза — 500 мг/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Эпилепсия, эпилептический синдром.
- Полиомиелит (в т.ч. в анамнезе).
- Бронхиальная астма.
- Псориаз.
- Хроническая почечная недостаточность.

- Гепатит, цирроз печени.
- Флебит (для в/в введения).

**Предостережения, контроль терапии**

- Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с другими противотуберкулезными ЛС.
- В связи с разной скоростью метаболизма у разных лиц перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации по содержанию активного вещества в крови и моче.
- При быстрой инактивации изониазид применяют в более высоких дозах.

**С осторожностью назначать:**

- при беременности;
- при кормлении грудью;
- новорожденным;
- при нарушении функции печени;
- при почечной недостаточности;
- с тяжелой формой сердечной недостаточности;
- с артериальной гипертензией;
- с ИБС;
- с распространенным атеросклерозом;
- с заболеваниями нервной системы;
- с гипотиреозом.

**Побочные эффекты****Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение;
- раздражительность;
- эйфория;
- бессонница;
- парестезии;
- онемение конечностей;
- периферическая нейропатия;
- психозы;
- у пациентов с эпилепсией могут учащаться припадки.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- токсический гепатит.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- сердцебиение;
- стенокардия;
- повышение АД.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- зуд.

**Другие эффекты:**

- гинекомастия;
- меноррагии.

**Передозировка**

**Симптомы:** периферическая полинейропатия, судороги, нарушение функции печени.

**Лечение:** при периферической полинейропатии — витамины В<sub>6</sub>, В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, АТФ, глутаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиопроцедуры; при судорогах — в/м витамин В<sub>6</sub> — 200—250 мг, в/в 40% раствор глюкозы — 20 мл, в/м 25% раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам; при нарушении функции печени — метионин, липамид, АТФ, витамин В<sub>12</sub>.


**Взаимодействие**

| Группы и ЛС            | Результат                                   |
|------------------------|---|
| Витамин В <sub>6</sub> | Уменьшение риска развития побочных эффектов |
| Глутаминовая кислота   | Уменьшение риска развития побочных эффектов |
| Ингибиторы МАО         | Увеличение риска развития побочных эффектов |
| Циклосерин             | Несовместимость                             |

Совместим со всеми противотуберкулезными средствами (кроме циклосерина).

**Синонимы**

Изониазид-АКОС (Россия), Изониазид-Дарница (Украина)



**Изофра  
(Isofra)**  
Laboratoires du Docteur E. BOUCHARA  
(Франция)

---

Фрамицетин (Framycetin)  
Аминогликозиды

**Форма выпуска и состав**

Спрей назальный, флакон с распылителем 15 мл. Состав на 1 мл: фрамицетина сульфат 12,5 мг (8 тыс. МЕ).

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат (Е 218), натрия хлорид, натрия цитрат, лимонная кислота, вода дистиллированная.

**Основные эффекты**

Антибиотик аминогликозидного ряда для местного применения в оториноларингологии.

Обладает низким уровнем системной абсорбции, с поверхности слизистых оболочек полости носа практически не всасывается и не попадает в системный кровоток. Действует бактерицидно. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), вызывающих развитие инфекционных процессов в верхних отделах дыхательных путей.

**Показания**

- Применяется в качестве местной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости носа, носоглотки и околоносовых пазух (риниты, ринофарингиты, синуситы), а также для профилактики и лечения осложнений в послеоперационном периоде при эндоназальных вмешательствах.

**Способ применения и дозы**

**Взрослые:** по одному впрыскиванию в каждую ноздрю 4—6 р/сут.

**Дети:** по одному впрыскиванию в каждую ноздрю 3 р/сут.

Длительность лечения — 7 дней.

При употреблении флакон следует держать в вертикальном положении.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к фрамицетину и другим антибиотикам из группы аминогликозидов.
- Беременность и лактация.

**Побочные эффекты**

- В редких случаях возможны аллергические реакции.

**Передозировка**

- В связи с низким уровнем системной абсорбции передозировка маловероятна.

**Регистрационное удостоверение:**

П №015454/01 от 12.01.2004

## Ипратропия бромид (Ipratropium bromide)

М-холинолитики

**Форма выпуска**

Аэроз. д/инг. доз. 20 мкг/доза

Р-р д/инг. 0,25 мг; 0,5 мг; 0,025%

**Особенность химической структуры**

Четвертичное производное атропина.

### Механизм действия

Блокирует м-холинорецепторы в дыхательных путях (в т.ч. м<sub>1</sub>-холинорецепторы в парасимпатических ганглиях, м<sub>2</sub>-холинорецепторы, локализованные пресинаптически на постганглионарных парасимпатических окончаниях, м<sub>3</sub>-холинорецепторы гладких мышц бронхов) и устраняет м-холинергические влияния, приводящие, в частности, к бронхоконстрикции. Кроме того, уменьшает высвобождение из тучных клеток спазмогенных веществ.

### Основные эффекты

- Наряду с бронхолитическим действием уменьшает секрецию желез, в т.ч. бронхиальных и слизистой оболочки носа. В отличие от атропина практически не влияет на ЦНС.
- Эффективно предупреждает сужение бронхов, возникающее в результате вдыхания сигаретного дыма, холодного воздуха, воздействия различных бронхоспазмизирующих веществ, а также устраняет спазм бронхов, связанный с усилением влияния блуждающих нервов.
- При ингаляционном применении практически не оказывает резорбтивного действия — для возникновения тахикардии необходимо вдыхание около 500 доз, при этом лишь 10% достигает мелких бронхов и альвеол, а остальное оседает в глотке или полости рта и проглатывается.
- Бронходилатирующий эффект развивается через 5—15 мин, достигает максимума через 1—2 ч и продолжается до 6 ч (иногда до 8 ч).

### Фармакокинетика

**Абсорбция** — низкая. **Выводится** через кишечник (25% — в неизменной форме, остальная часть — в виде метаболитов). Будучи четвертичным аммониевым соединением, плохо **растворяется** в липидах и слабо **проникает** через биологические мембраны. Через ГЭБ не проходит.

В ЖКТ практически не абсорбируется и **выводится** с калом. Всосавшаяся часть (небольшая) **метаболизируется** в печени в 8 неактивных или мало активных антихолинергических метаболитов (выводятся почками). До 90% ингалированной дозы проглатывается и выводится в неизменном виде (преимущественно с калом). **Не кумулирует**.

Биодоступность препарата при назначении внутрь составляет 5—10%, при в/м введении — 90%, период полуабсорбции — 20—30 мин и 5—8 мин соответственно. При в/в, в/м и пероральном введении в дозе 10 мг С<sub>max</sub> в крови составляет около 10, 60 и 5 нг/мл и отмечается соответственно через 5—8, 15—20 и 60—90 мин. При достижении концентрации в плазме 3 нг/мл прояв-

ляется бронхолитический эффект при более высокой концентрации — увеличение ЧСС и улучшение АВ проводимости. Т<sub>1/2</sub> при назначении внутрь — 3—4 ч.

### Показания

- ХОБЛ.
- БА (легкой и средней степени тяжести), особенно с сопутствующими заболеваниями ССС.
- Бронхоспазм при хирургических операциях, на фоне простудных заболеваний.
- Пробы на обратимость бронхообструкции; для подготовки дыхательных путей перед введением в аэрозолях антибиотиков, муколитических средств, ГКС, хромоглициевой кислоты.

### Другие показания (при системном введении):

- синусовая брадикардия, обусловленная усилением влияния блуждающего нерва, брадиаритмия, СА блокада, АВ блокада II ст.

### Способ применения и дозы

**Ингаляционно** дозированный аэрозоль назначают взрослым и детям старше 6 лет для профилактики дыхательной недостаточности при ХОБЛ и БА по 0,4—0,6 мг (2—3 дозы) несколько раз в день (в среднем 3 раза), для лечения — можно проводить дополнительные ингаляции по 2—3 дозы аэрозоля.

Детям до 12 лет при лечении БА (в качестве вспомогательной терапии) — 18—36 мкг (1—2 ингаляции), при необходимости каждые 6—8 ч.

Раствор для ингаляций назначают взрослым при ХОБЛ по 250—500 мкг 3—4 р/сут (каждые 6—8 ч), при БА — 500 мкг 3—4 р/сут (каждые 6—8 ч). Детям от 5 до 12 лет — 125—250 мкг по мере необходимости 3—4 р/сут.

**В/в введение:** начальная доза 500 мкг. Прием внутрь — сначала 5—15 мг. После начального в/в введения через 4—6 ч переходят на прием внутрь (обычно по 10—15 мг 2—3 р/сут).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность (I триместр).

### Предостережения, контроль терапии

- Не рекомендуется для экстренного купирования приступа удушья (бронхолитический эффект развивается позднее, чем у β-адреностимуляторов).
- При пероральном применении, учитывая возможность снижения остроты зрения, в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### С осторожностью назначать:

#### Ингаляционно:

- при закрытоугольной глаукоме;
- ДГПЖ;

- в детском возрасте (до 6 лет — аэрозоль для ингаляций, до 5 лет — раствор для ингаляций).

#### При пероральном применении:

- при заболеваниях ССС, при которых увеличение ЧСС может быть нежелательно (мерцательная аритмия, тахикардия, ХСН, ИБС, митральный стеноз, АГ, острое кровотечение);
- при тиреотоксикозе (возможно усиление тахикардии);
- при повышенной температуре тела (может еще повышаться вследствие подавления активности потовых желез);
- при рефлюкс-эзофагите;
- при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, сочетающейся с рефлюкс-эзофагитом (снижение моторики пищевода и желудка и расслабление нижнего пищеводного сфинктера могут способствовать замедлению опорожнения желудка и усилению гастроэзофагеального рефлюкса через сфинктер с нарушенной функцией);
- при ахалазии пищевода и стенозе привратника (возможно снижение моторики и тонуса, приводящее к непроходимости и задержке содержимого желудка);
- при гипотонии кишечника у больных пожилого возраста или ослабленных больных (возможно развитие непроходимости);
- при паралитической непроходимости кишечника;
- при заболеваниях с повышенным ВГД (закрытоугольная и открытоугольная глаукома);
- в возрасте старше 40 лет (опасность проявления недиагностированной глаукомы);
- при неспецифическом язвенном колите (высокие дозы могут угнетать перистальтику кишечника, повышая вероятность паралитической непроходимости кишечника);
- кроме того, возможно проявление или обострение такого тяжелого осложнения, как токсический мегаколон);
- при сухости во рту (может вызвать дальнейшее усиление ксеростомии);
- при печеночной (снижение метаболизма) и/или почечной недостаточности (риск развития побочных эффектов вследствие снижения выведения);
- при хронических заболеваниях легких, особенно у детей и ослабленных больных (уменьшение бронхиальной секреции может приводить к сгущению секрета и образованию пробок в бронхах);
- при миастении (состояние может ухудшаться из-за блокирования действия ацетилхолина);
- при вегетативной (автономной) невропатии (задержка мочеиспускания и паралич аккомодации могут усиливаться);

- при гипертрофии предстательной железы без обструкции мочевыводящих путей;
- при заболеваниях, сопровождающихся обструкцией мочевыводящих путей (в т.ч. шейки мочевого пузыря вследствие гипертрофии предстательной железы);
- при токсикозе беременности (возможно усиление АГ);
- при повреждениях мозга у детей (эффекты со стороны ЦНС могут усиливаться);
- при болезни Дауна (возможно необычное расширение зрачков и повышение ЧСС);
- при детском церебральном параличе (реакция на антихолинергические средства может усиливаться).

#### Побочные эффекты

##### Со стороны дыхательной системы:

- повышение вязкости мокроты;
- замедление мукоцилиарного клиренса;
- кашель;
- парадоксальное развитие бронхоспазма;
- при применении интраназального аэрозоля — сухость и раздражение слизистой оболочки носа, усиление ринореи, носовое кровотечение, аллергические реакции.

##### Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту ( $\approx 10\%$ );
- неприятные вкусовые ощущения;
- тошнота;
- ослабление моторики ЖКТ;
- запор.

##### Со стороны сердечно-сосудистой системы (редко):

- экстрасистолия;
- брадикардия или тахикардия;
- сердцебиение.

##### Аллергические реакции:

- кожная сыпь (включая крапивницу и мультиформную эритему);
- отек языка, губ и лица;
- ларингоспазм;
- проявления анафилаксии.

##### Со стороны органа зрения:

- при попадании в глаза — мидриаз, паралич аккомодации, повышение ВГД (у пациентов с закрытоугольной глаукомой), острая боль в глазу;
- редко — нарушение аккомодации, жжение в глазах.

##### Другие эффекты:

- головная боль;
- головокружение;
- тремор;
- звон в ушах;
- уменьшение потоотделения;
- редко — задержка мочи.

#### Передозировка

**Симптомы:** усиление антихолинергических реакций.

**Лечение:** симптоматическое с применением антихолинэстеразных средств.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| Антихолинергические средства  | Аддитивное действие при одновременном применении с др. антихолинергическими ЛС |
| β-адреностимуляторы   | Усиление бронхолитического эффекта   |
| Производные ксантина, в т.ч. теофиллин                                    | Усиление бронхолитического эффекта   |
| Противопаркинсонические средства, трициклические антидепрессанты, хинидин | Усиление бронхолитического эффекта   |

**Синонимы**

Атровент (Италия), Атровент (Германия) Ю, Атровент (Великобритания), Атровент Н (Германия)

## Итраконазол (Itraconazole)

Азолы (Противогрибковые ЛС)

**Форма выпуска**

Капс. 0,1 г

Р-р орал. 10 мг/мл

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь достаточно полно всасывается из ЖКТ. Обладает высокой биодоступностью, которая снижается при почечно-печеночной недостаточности, СПИДе, нейтропении, после трансплантации органов.

Максимальные концентрации в крови определяются через 3—4 ч. Стационарные концентрации в плазме при длительном применении создаются через 1—2 нед и составляют при приеме 100 мг 1 р/сут 0,4 мг/л; при приеме 200 мг 1 р/сут — 1,1 мг/л, 200 мг 2 р/сут — 2 мг/л. Связывается с белками плазмы — 99,8%.

Проникает в ткани и органы, содержится в секрете слюнных и потовых желез. Концентрация итраконазола в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке, скелетных мышцах в 2—3 раза превышает его концентрацию в плазме; в тканях, содержащих кератин, — в 4 раза.

Терапевтическая концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2—4 нед после прекращения 4 нед курса лечения. Терапевтическая концентрация в кератине ногтей достигается через 1 нед после начала лечения и сохраняется в течение 6 мес после окончания 3-месячного курса лечения. Низкие концентрации определяются в сальных и потовых железах кожи. **Метаболизи-**

**руется** в печени с образованием активных метаболитов, в т.ч. активного (гидроксиитраконазола).

**Выведение:** почками в течение 1 нед (35% в виде метаболитов, 0,03% — в неизменном виде) и через кишечник (3—18% в неизменном виде).  $T_{1/2}$  — 1—1,5 дня.

**Показания**

- Микозы кожи, слизистой полости рта и глаз, тропический микоз.
- Вульвовагинальный кандидоз.
- Онихомикоз, вызванный дерматофитами и/или дрожжами.
- Системный аспергиллез.
- Кандидоз.
- Криптококкоз (в т.ч. криптококковый менингит).
- Гистоплазмоз.
- Споротрихоз.
- Параконидиоидоз, бластомикоз.
- Отрубевидный лишай.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь**, сразу после приема пищи, капсулы проглатывают целиком.

При поражении ногтей на ногах (независимо от наличия поражения ногтей на руках) проводят 3 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед. При поражении ногтей только на руках проводят 2 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед.

Эффективность лечения оценивается через 2—4 нед после прекращения терапии (при микозах), через 6—9 мес — при онихомикозах (по мере смены ногтей).

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

**Предостережения, контроль терапии****Во время лечения следует:**

- учитывать, что у пациентов с нарушенным иммунитетом (СПИД, после трансплантации органов, нейтропения) может потребоваться увеличение дозы;
- пациентам с циррозом печени и/или почечной недостаточностью итраконазол назначать под контролем его концентрации в плазме и только в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает возможный риск поражения печени;
- при приеме более 1 мес контролировать функции печени;
- женщинам репродуктивного возраста использовать адекватные методы контрацепции;
- при развитии нарушения функции печени или периферической нейропатии отменить итраконазол.

**С осторожностью назначать:**

- при циррозе печени;
- с хронической почечной недостаточностью.

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- диспепсия;
- тошнота;
- абдоминальные боли;
- анорексия;
- рвота;
- запоры;
- повышение активности “печеночных” трансаминаз;
- гепатит;
- холестатическая желтуха.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение;
- периферические нейропатии.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- кожный зуд;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).

**Другие эффекты:**

- алопеция;
- дисменорея;
- гипокалиемия;
- утомляемость;
- окрашивание мочи в темный цвет;
- гиперкреатининемия;
- отечный синдром.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС               | Результат  |
|---------------------------|--|
| H <sub>2</sub> -блокаторы | Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч) |

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| Антациды   | Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч) |
| Индукторы микросомального окисления в печени (рифампицин, фенитоин)  | Снижение биодоступности итраконазола   |
| Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450 3A (ритонавир, индинавир, кларитромицин)  | Увеличение биодоступности итраконазола                                       |
| ЛС, метаболизирующиеся с участием ферментов типа цитохрома 3a (терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам (для перорального приема), непрямые антикоагулянты, циклоспорин А, дигоксин, метилпреднизолон, варфарин, БМКК типа дигидропиридина, хинидин, такролимус и винкристин) | Усиление и удлинение эффекта итраконазола                                    |
| Холинолитики   | Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч) |

**Синонимы**

Ирунин (Россия), Итрамикол (Россия), Каназол (Югославия), Орунгал (Бельгия), Румикоз (Россия)

# К

## Карбоцистеин (Carbocisteine)

Муколитики

### Форма выпуска

Гранулы д/сусп. для приема внутрь 2,7 г

Гранулы д/сусп. для приема внутрь 2,7 г

Капс. 375 мг

Сироп 2,5%; 5%; 250 мг/5 мл; 9 г

Сироп для детей 2%

### Особенность химической структуры

Производное аминокислоты цистеин (S-карбоксиметил-цистеин), по структуре сходно с ацетилцистеином.

### Механизм действия

Активирует сиаловую трансферазу (фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов). Нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета: уменьшает количество нейтральных гликопептидов, увеличивает количество гидроксисиалогликопептидов. По муколитическому действию сходно с ацетилцистеином.

### Основные эффекты

- Снижает вязкость бронхиального секрета и отделяемого из придаточных пазух носа, облегчает отхождение мокроты и слизи, уменьшает кашель. Способствует регенерации слизистой оболочки, нормализует ее структуру, снижает число бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, и, как следствие, уменьшает выработку слизи.
- Восстанавливает секрецию IgA (специфическая защита), улучшает мукоцилиарный клиренс.
- Лизиновая соль карбоцистеина является нейтральным соединением (рН 6,8), хорошо растворима в воде, поэтому не раздражает слизистую оболочку желудка, что позволяет назначать суточную дозу за один прием. Такой режим дозирования обеспечивает фармакологическую активность препарата в течение 8 дней после окончания его приема (выраженное последствие).

### Фармакокинетика

**Абсорбция** — быстрая и практически полная. **Биодоступность** — низкая.  $C_{\max}$  в крови и в слизистой оболочке достигается через 1,5—2 ч, терапевтическая концентрация сохраняется в крови в течение 8 ч. Дольше всего задерживается в крови, печени и среднем ухе. В высокой концентрации **накапливается** в бронхиальном секрете (17,5% принятой дозы). **Метаболизируется** в печени (имеет эффект первого прохождения через печень).

**Выводится** почками (60—90% в неизменном виде, остальное — в виде метаболитов).  $T_{1/2}$  — 2—3,2 ч. Полное выведение происходит через 3 сут.

### Показания

- Острые и хронические бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся образованием вязкой, трудноотделяемой мокроты (трахеит, бронхит, трахеобронхит, БА, бронхоэктатическая болезнь) и слизи (воспалительные заболевания среднего уха, носа и его придаточных пазух — ринит, аденоидит, средний отит, синусит).
- Подготовка к бронхоскопии и/или бронхографии.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** назначают капсулы и сироп взрослым по 750 мг 3 р/сут, после достижения эффекта — 1,5 г/сут в 3—4 приема. Детям в возрасте от 1 мес до 2,5 лет — по 50 мг 2 р/сут, от 2,5 лет до 5 лет — по 100 мг 2 р/сут, старше 5 лет — по 200—250 мг 3 р/сут. Продолжительность лечения — 8—10 дней.

Лизиновая соль карбоцистеина: взрослым и детям старше 12 лет (в виде гранул — их растворяют в половине стакана воды и хорошо перемешивают) — 2,7 г однократно в сутки или 1,35 г 2—3 р/сут. Детям (в виде сиропа) старше 5 лет — 1,35 г однократно в сутки или по 450 мг 2—3 р/сут, от 1 года до 5 лет — 675 мг однократно в сутки или по 225 мг 2—3 р/сут.

Длительность лечения зависит от характера заболевания: 4—6 дней — при остром процессе, 10—30 дней — при хроническом процессе. При однократном приеме суточной дозы возможно использование схемы: 4 дня приема, затем перерыв 8 дней (последствие).

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения).
- Беременность (I триместр).
- Фенилкетонурия (для форм, содержащих в качестве подсластителя аспартам).
- Детский возраст (до 12 лет — для гранул).
- Хронический гломерулонефрит (в фазе обострения).
- Цистит (за исключением лизиновой соли карбоцистеина).

**Предостережения, контроль терапии**

- Лечение можно сочетать с физиотерапевтическими процедурами.
- При сопутствующем сахарном диабете необходимо учитывать содержание сахарозы в сиропе — 5,25 г на 1 ст.л. в сиропе для взрослых и 3,5 г на 1 ч.л. — в сиропе для детей.
- Гранулы не имеют ограничений для применения при сопутствующем сахарном диабете.

**С осторожностью назначать:**

- при беременности (II—III триместр);
- в период лактации;
- при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота, рвота;
- гастралгия;
- диарея;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- лизиновая соль карбоцистеина — боль в эпигастрии, тошнота (редко).

**Со стороны ЦНС:**

- головокружение;
- слабость;
- недомогание.

**Другие эффекты:**

- аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек и др.);
- лизиновая соль карбоцистеина — кожная сыпь.

**Передозировка**

**Симптомы:** боль в желудке, тошнота, рвота, диарея.

**Лечение:** симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                | Результат  |
|----------------------------|--|
| Антибактериальные средства | Повышение их эффективности при терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей |

| Группы и ЛС                  | Результат   |
|------------------------------|---|
| Глюкокортикоиды              | Повышение эффективности (взаимно) при терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей |
| М-холиноблокирующие средства | Ослабление эффекта карбоцистеина  |
| Противокашлевые препараты    | Ослабление эффекта карбоцистеина  |
| Теofilлин                    | Усиление бронхолитического действия теofilлина  |

**Синонимы**

Бронкатар (Франция), Бронхобос (Босния и Герцеговина), Мукодин (Югославия), Мукопронт (Германия), Мукосол (Израиль), Флуифорт (Италия), Флюдитек (Франция)

**Кетотифен (Ketotifen)**

Стабилизаторы мембран тучных клеток

**Форма выпуска**

Капли глазн. 0,25 мг/мл

Капс. 1 мг

Сироп 0,02%; 1 мг/5 мл

Табл. 1 мг

**Механизм действия**

Тормозит высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток, базофилов и нейтрофилов, снижает накопление эозинофилов в дыхательных путях и реакции на гистамин вследствие блокады гистаминовых  $H_1$ -рецепторов.

**Основные эффекты**

- Предупреждает развитие бронхоспазма, не оказывает бронходилатирующего действия. Подавляет раннюю и позднюю астматические реакции на аллерген. Ингибирует фосфодиэстеразу в клетках жировой ткани, в результате чего в них повышается содержание цАМФ. Угнетает ЦНС.
- Терапевтическое действие в полной мере проявляется через 1,5—2 мес от начала терапии.

**Фармакокинетика**

**Всасываемость** практически полная, **биодоступность** около 50% (из-за эффекта первого прохождения через печень).  $C_{max}$  достигается через 2—4 ч, **связывается** с белками плазмы на 75%. **Проникает** через ГЭБ. **Проникает** в грудное молоко.

**Метаболизируется** в печени. **Выводится** почками в виде метаболитов (главный метаболит

— кетотифен N-глокуронид — фармакологически не активен). В течение 48 ч почками выводится основная часть принятой дозы (1% — в неизменном виде и 60—70% — в виде метаболитов). Выведение — двухфазное:  $T_{1/2}$  первой фазы — 3—5 ч, второй — 21 ч.

Фармакокинетика у детей старше 3 лет не отличается от таковой у взрослых.

### Показания

#### Профилактика аллергических заболеваний:

- атопическая БА, аллергический бронхит, сенная лихорадка, аллергический ринит.

#### Другие показания:

- профилактика аллергических заболеваний (в т.ч. аллергический дерматит, крапивница, аллергический конъюнктивит).

### Способ применения и дозы

**Внутри** следует принимать во время еды, взрослым по 1 мг 2 р/сут (утром и вечером). При необходимости дозу увеличивают до 2 мг 2 р/сут.

Детям: в возрасте до 6 мес — сироп в дозе 0,05 мг/кг, от 6 мес до 3 лет — 0,5 мг 2 р/сут, от 3 лет — 1 мг 2 р/сут. Длительность лечения — не менее 3 мес. Отмену терапии проводят постепенно, в течение 2—4 нед.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.

### Предостережения, контроль терапии

- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Нежелательна резкая отмена предшествовавшего лечения  $\beta_2$ -адреномиметиками, ГКС, АКГТ у больных БА и бронхоспастическим синдромом после присоединения к терапии кетотифена; отмену проводят в течение минимум 2 нед, постепенно снижая дозы. Лечение прекращают постепенно, в течение 2—4 нед (возможен рецидив астматических симптомов).
- Лицам, чувствительным к седативному действию, в первые 2 нед препарат назначают в малых дозах.
- Не предназначен для купирования приступа БА.
- У пациентов, одновременно получающих пероральные гипогликемические средства, следует контролировать число тромбоцитов в периферической крови.
- Следует учитывать, что сироп содержит этанол (2,35%) и углеводы (0,6 г/мл).

#### С осторожностью назначать:

- при эпилепсии;
- при печеночной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЦНС:

- сонливость;
- головокружение;
- замедление скорости реакции (исчезают через несколько дней терапии);
- седативный эффект;
- ощущение усталости;
- редко — беспокойство, нарушения сна, нервозность (особенно у детей).

#### Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- повышение аппетита;
- рвота;
- гастралгия;
- запор;
- гепатит.

#### Со стороны мочевыделительной системы:

- дизурия;
- цистит.

#### Другие эффекты:

- увеличение массы тела;
- инфекции дыхательных путей;
- тромбоцитопения;
- аллергические реакции.

### Передозировка

**Симптомы:** сонливость, спутанность сознания, дезориентация, бради- или тахикардия, снижение АД, одышка, цианоз, судороги, возбуждение (особенно у детей), кома.


**Лечение:** промывание желудка (если прошло немного времени с момента приема), симптоматическое лечение, при развитии судорожного синдрома — барбитураты короткого действия и бензодиазепины. Диализ неэффективен.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат                                       |
|--|---|
| ЛС, способные оказывать угнетающее действие на ЦНС (антигистаминные препараты с седативным эффектом, седативные и снотворные средства, этанол и др.) | Усиление угнетающего действия на ЦНС            |
| Гипогликемические пероральные препараты  | Увеличение вероятности развития тромбоцитопении |

### Синонимы

Айрифен (Индия), Денерел (Кипр), Задитен (Индия), Задитен (Словения), Задитен (Франция), Зетифен (Индия), Кетотифен (Беларусь), Кетотифен (Болгария), Кетотифен (Греция), Кетотифен (Польша), Кетотифен (Россия), Кетотифен (Швейцария), Кетотифен Штада (Германия), Кетотифена сироп 0,02% (Россия), Кетотифена таблетки 0,001 г (Россия), Стафен (Индия)

|   |
|---|
|  <b>Клабакс<br/>(Klabax)</b><br>Ranbaxy Laboratories (Индия) |
| Кларитромицин (Clarithromycin)<br>Макролиды   |

**Форма выпуска**

Табл. 250 мг; 500 мг

**Основные эффекты**

Кларитромицин — полусинтетический антибиотик из группы макролидов. Противомикробное действие препарата обусловлено подавлением синтеза белка в микробной клетке путем взаимодействия с 50S рибосомальной субъединицей бактерий.

Кларитромицин обладает иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами. Кларитромицин превосходит другие макролиды по активности против стрептококков, стафилококков, хламидий, хеликобактера и микобактерий.

**Показания**

- Инфекции верхних дыхательных путей: тонзиллиты, синуситы и фарингиты.
- Инфекции нижних дыхательных путей: пневмония (в т.ч. атипичная), острый бронхит и обострение хронического бронхита.
- Кожные инфекции: фолликулит, фурункулез, импетиго, раневая инфекция. Инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*.
- Инфекции, вызванные *Mycobacterium avium*.
- Состояния, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит.

**Способ применения и дозы**

Взрослые: по 250—500 мг 2 р/сут в течение 7—14 дней.

Дети от 6 мес до 12 лет: суточная доза 7,5 мг/кг массы тела.

Максимальная суточная доза для детей: 500 мг.

Препарат входит в состав схем эрадикации *Helicobacter pylori*.

**Регистрационные удостоверения**

(табл. 250 мг): П № 012083/01-2000 от 06.07.2000  
(табл. 500 мг): П № 012083/02-2003 от 21.04.2003

## Кларитромицин (Clarithromycin)

Макролиды (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Табл., п.о., 250 мг; 500 мг

Табл., п.о., ретард 500 мг

Пор. лиоф. д/ин. 500 мг

Пор. д/сusp. орал. 1,5 г; 2,5 г; 125 мг/5 мл

Гран. д/сusp. орал. 125 мг/5 мл

**Фармакокинетика**

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь, биодоступность составляет 55%. Пиковая концентрация в плазме крови после перорального приема 500 мг достигается через 2—3 ч и составляет 1,77—1,89 мг/л. При регулярном приеме внутрь максимальное значение равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ) неизменного ЛС и его метаболита через 2—3 суток в плазме составляет 2,4±0,7 и 0,7±0,2 мкг/мл соответственно. Прием пищи замедляет всасывание, не влияя на  $C_{max}$  и биодоступность. С белками плазмы связывается на 65—75%; при достижении плазменной концентрации выше 1 мкг/мл свободная фракция ЛС увеличивается. Концентрация кларитромицина в секретах (кроме слюны) и тканях значительно превышает сывороточную: в 39 раз в жидкости, выстилающей слизистую бронхов; в 8,8 раз в легочной ткани и перилимфе среднего уха; в 27,5 и 3,1 раза в слизистой бронхов и бронхиальном секрете соответственно; в 1,5 раза в синусах и в 33,1 раза в миндалинах. Однако наиболее высокие концентрации — в 471 и 16,4 раза превышающие сывороточные, — создаются в лизосомах альвеолярных макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитах. Тканевая тропность кларитромицина определяет и значительный объем распределения ( $V_d$ ), достигающий 3,5 л/кг. ЛС проходит через плацентарный, но не гематоэнцефалический барьер, попадает в грудное молоко.  $T_{1/2}$  при приеме внутрь составляет 3,7 ч, возрастающая с увеличением дозы.

Кларитромицин подвергается **биотрансформации** в печени с участием ферментов системы цитохрома P450; при этом образуются 8 метаболитов. Примерно 25% ЛС метаболизируется в 14-гидроксикларитромицин, определяющий антигемофильную активность ЛС, снижение которой можно наблюдать при значительном нарушении функции печени.

Продукты метаболизма и минимальная часть неизменного ЛС элиминируется с желчью. Содержание активного ЛС в кале чаще незначительно, но может достигать 500 мг/кг, соответствуя концентрации телитромицина и других макролидов. Кларитромицин является единственным из макролидов, создающих клинически значимые концентрации в моче: через почки **выводится** 20—40% неизменного ЛС и 10—15% в виде 14-гидроксикларитромицина.

**Показания**

- Инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких).
- Муковисцидоз (средство комбинированной терапии).

- *H. pylori*-ассоциированная патология (язвенная болезнь, хронический гастрит, неязвенная диспепсия).
- Урогенитальные инфекции: уретрит, хламидиоз, микоплазмоз, гинекологические инфекции.
- МАС-инфекции при СПИДе (лечение и профилактика).

**Используется при непереносимости или неэффективности бета-лактамов или фторхинолонов:**

- инфекции верхних дыхательных путей (острый и хронический синусит, средний отит, острый стрептококковый тонзиллофарингит);
- инфекции периодонта;
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *S. aureus* и *S. pyogenes*.

**Исследуемые показания:**

- ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром;
- бронхиальная астма.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь**, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Детям назначается в виде суспензии.

**Продолжительность лечения** составляет 5—14 дней; при тяжелом течении инфекций или в случае затруднения перорального применения — общая длительность курса 10 дней. Максимальная суточная доза для взрослых — 2 г.

**Детям** назначается в виде суспензии в дозе 7,5 мг/кг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 500 мг. Длительность курса лечения — 7—10 дней.

У пациентов с почечной недостаточностью, при КК менее 30 мл/мин — 250 мг в сут (однократно), при тяжелых инфекциях — по 250 мг 2 р/сут. Максимальная длительность лечения у пациентов этой группы — 14 дней.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Возраст до 6 мес.
- Беременность и грудное вскармливание.
- Одновременный прием цизаприда, пимозид, терфенадина, линкосамидов, хлорамфеникола.

**Предостережения, контроль терапии**

- Коррекция доз при выраженной почечной недостаточности (снижение КК до 30 мл/мин и менее) требует двукратного уменьшения дозы или интервала введения.
- Контроль ЭКГ при одновременном назначении с ЛС, удлиняющими интервал QT, при наличии желудочковых аритмий.

**С осторожностью назначать:**

- при почечной и/или печеночной недостаточности.

**Побочные эффекты**

**Аллергические реакции:**

- крапивница;

- синдром Стивенса—Джонсона и др. анафилактикоидные реакции.

**Со стороны**

**пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- боли в области живота;
- диарея;
- псевдомембранозный колит;
- стоматит;
- изменение вкуса;
- глоссит;
- увеличение активности ферментов печени;
- холестатическая желтуха.

**Со стороны органа слуха:**

- шум в ушах.

**Со стороны ЦНС:**

- головокружение;
- головная боль;
- беспокойство;
- страх;
- бессонница;
- ночные кошмары.

**Со стороны**

**системы кроветворения:**

- тромбоцитопения (необычные кровотечения; кровоизлияния) — редко.

**Передозировка**

**Симптомы:** нарушение функции ЖКТ, головная боль, спутанность сознания.

**Лечение:** промывание желудка, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| ЛС, метаболизирующиеся в печени при участии ферментов цитохромного комплекса P450 | Увеличение концентрации в крови ЛС  |
| Зидовудин   | Снижение всасывания зидовудина (между применением ЛС необходим интервал не менее 4 ч) |
| Пимозид   | Не совместимы при одновременном применении  |
| Терфенадин  | Не совместимы при одновременном применении  |
| Цизаприд  | Не совместимы при одновременном применении  |

**Синонимы**

Биноклар (Бангладеш), Клабакс (Индия), Кларид (Франция, Италия), Кларид СР (Великобритания), Фромилид (Словения)

**Кларид СР  
(Klacid SR)**  
Эбботт Лэбораториз С.А. (США)

Кларитромицин (Clarithromycin)  
Макролиды

**Форма выпуска**

Табл., п.о., модифицированного высвобождения  
500 мг

**Основные эффекты**

Оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий и подавляя синтез белка. Обладает широким спектром антимикробного действия. **Активен** в отношении *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Chlamydia trachomatis*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*. **Нечувствительные бактерии:** *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas species*.

**Фармакокинетика**

Таблетки модифицированного высвобождения представляют собой однородную кристаллическую основу, при прохождении которой по ЖКТ обеспечивается длительное высвобождение действующего вещества. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. Содержание в тканях обычно в несколько раз больше содержания в сыворотке. Выведение с мочой составляет около 40%, через кишечник — около 30%.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека и приматов является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин.

При пероральном приеме 500 мг кларитромицина МВ в день равновесные уровни максимальных концентраций кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в плазме составляют 1,3 мг/мл и 0,48 мг/мл соответственно; периоды полувыведения исходного препарата и его основного метаболита составляют соответственно 5,3 ч и 7,7 ч.

**Показания**

- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, пневмония).
- Инфекции верхних отделов дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, синусит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (фолликулит, рожистое воспаление).

**Способ применения и дозы**

Взрослым: по 1 табл. кларитромицина модифицированного высвобождения (500 мг) 1 р/сут во время еды.

При более тяжелой инфекции: до 1000 мг 1 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам.
- Кларитромицин модифицированного высвобождения противопоказан пациентам со скоростью выведения креатинина < 30 мл/мин (таким пациентам назначают Кларитромицин быстрого высвобождения — табл. по 250 мг).
- Противопоказан одновременный прием с цизапридом, пимозидом и терфенадином.

**Предостережения, контроль терапии**

- Назначать с осторожностью при нарушениях функции печени и/или почек.
- Безопасность применения препарата у беременных и кормящих не изучена.
- Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком.

**Побочные эффекты****Со стороны ЖКТ:**

- диспепсия;
- боли в области живота;
- рвота и диарея;
- транзиторное увеличение трансаминаз печени в плазме крови.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь.

**Другие эффекты:**

- головная боль.

**Взаимодействие**

При одновременном применении с кларитромицином отмечается повышение содержания в сыворотке теофиллина, карбамазепина, циклоспорина, дизопирамида, эрготалкалоидов, ловастатина, мидазолама, фенитоина, триазолама, варфарина, дигоксина, астемизола.

При одновременном применении с кларитромицином отмечается понижение содержания в сыворотке зидовудина.

При одновременном приеме с ритонавиром отмечается замедление метаболизма кларитромицина.

**Регистрационное удостоверение:**

П-8-242-N 01705

**Клеримед  
(Klerimed)**

Medochemie Ltd (Кипр)

Кларитромицин (Clarithromycin)  
Макролиды**Форма выпуска**

Табл., п.о., по 250 мг; 500 мг

**Основные эффекты**

*Staphylococcus* (метициллинчувствительные), *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *B. pertussis*, *Campylobacter*, *H. pylori*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* и *N. gonorrhoeae*, *B. melaninogenicus*, *B. fragilis* (чувствительные к макролидам), *C. perfringens*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *L. Pneumophila*, *M. avium*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. leprae*.

В концентрациях в пределах МПК оказывает бактерицидное действие в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*.

**Показания**

- Инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллофарингит, синусит, отит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, бронхит).
- Инфекции мягких тканей и кожи.
- Урогенитальные инфекции (уретрит, хламидиоз, микоплазмоз, гинекологические инфекции).
- Хеликобактерная инфекция у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Инфекции перидонта.

**Способ применения и дозы**

Средняя доза составляет 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней. При тяжелых инфекциях (в т.ч. вызванных *H. influenzae*) доза может быть повышена до 500—1000 мг 2 раза в день и применяться до 14 дней. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин доза должна быть снижена до 250 мг 1 раз в день или 250 мг 2 раза в день в случае тяжелой инфекции. Курс лечения не должен превышать 14 дней. При значительном угнетении функции печени необходимо сниженные дозы.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к кларитромицину.
- Тяжелая печеночная и почечная недостаточность.
- Лактация.
- Беременность (I триместр).

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- диарея;
- боли в животе.

**Аллергические реакции** (возникают редко):

- сыпь, крапивница.

**Регистрационное удостоверение**

(табл., п.о.): 250 мг; 500 мг (блистеры):

П № 014921/01-2003 от 17.04.2003

**Клиндамицин  
(Clindamycin)**

Линкозамиды (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Капс. 150 мг; 300 мг

Р-р д/ин. 150 мг/мл

Гран. д/сусп. орал. 75 мг/5 мл

Гель наруж. 1%

Крем ваг. 2%

Сусп. ваг. 100 мг

**Фармакокинетика**

Биодоступность ЛС при приеме внутрь составляет 90%,  $C_{max}$  достигается в течение 1—2 ч и при дозе клиндамицина гидрохлорида 150, 300 и 600 мг составляет соответственно 2, 4 и 8 мг/л. Пища не влияет на биодоступность, но замедляет  $T_{max}$ . Через 15 минут после в/в инфузии 300 мг клиндамицина фосфата  $C_{max}$  составляет 15 мг/л;  $C_{max}$  при в/м введении достигается через 2,5—3 ч у взрослых и через 1 ч у детей и составляет 4—9 мг/л в зависимости от дозы. Равновесные концентрации устанавливаются на 3-и сутки и составляют при в/в применении 300 и 600 мг 3 р/сут — 7 и 10 мг/л соответственно, а при введении 900 и 1200 мг 2 р/сут — 11 и 14 мг/л соответственно. Максимальные концентрации после применения одной дозы ЛС у детей составляют в случаях в/в введения 5—7 мг/кг — 10 мг/кг, а при в/м введении той же дозы — 8 мг/кг. При снижении дозы до 3—5 мг/кг,  $C_{max}$  составляет 4 мг/л. После интравенного применения менее 5% ЛС обнаруживается в системном кровотоке. Введенный парентерально клиндамицин быстро распределяется в тканях и фагоцитирующих клетках, главным образом в виде собственно фосфата, основания и диметил-клиндамицина — метаболитов, обладающих антибактериальной активностью. Концентрации, превышающие сывороточную, создаются в желчи печеночных протоков вне зависимости от наличия билиарной обструкции, в функционирующем желчном пузыре, миндалинах, стекловидном теле, придатках

матки, червеобразном отростке, синовии суставов, слизистой бронхов и легочной ткани, плаценте, костном мозге, костной ткани и трофических язвах. Высокие концентрации создаются также в альвеолах зубов, слюне, мокроте, синовиальной, плевральной жидкости и, что особенно важно, в полостях абсцессов. После в/в предоперационного введения 600 мг клиндамицина с профилактической целью в сыворотке новорожденного концентрация ЛС составляет 3 мг/л, что соответствует 46% сывороточной концентрации у матери. Для достижения терапевтических доз в цереброспинальной жидкости возможно интракостальное введение 1—2 мг. При приеме внутрь 300 мг содержание ЛС в жидкости желудочков мозга (0,14—0,46 мг/л) оказывается ниже сывороточной концентрации, но характеризуется более длительным  $T_{1/2}$ . В ткани интактного мозга линкозамиды практически не проникают, но диффундируют в полости абсцесса.

$T_{1/2}$  при приеме внутрь составляет 2—3 ч, а при в/в введении — 1,5—4 ч. Удлинение  $T_{1/2}$  характерно для недоношенных детей (6,3 ± 2,1).

**Метаболизируется** щелочной фосфатазой в печени и сыворотке крови посредством гидролиза.

**Экскреция:** около 13% от первоначально принятой внутрь дозы клиндамицина определяется в моче. Концентрация в моче при длительном приеме гораздо выше, чем при однократном введении и составляет 80—800 и 50—250 мг/л соответственно. При парентеральном введении с почечной экскрецией элиминируется 10% неизмененного фосфата. Биоактивность клиндамицина в моче сохраняется в течение 4 сут, что объясняется длительным тканевым клиренсом. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью сывороточная концентрация ЛС увеличивается в 3—4 раза, одновременно увеличивается и  $T_{1/2}$ . Ключевую роль в элиминации клиндамицина играет печень. Неизмененный препарат, микробиологически активные и неактивные метаболиты концентрируются в желчи и определяются в кишечном химусе, содержание неизмененного препарата в котором составляет около 5%. При циррозе печени элиминация клиндамицина замедляется.

### Показания

Большинство из нижеперечисленных инфекций обусловлено смешанной аэробно-анаэробной флорой. Поэтому линкозамиды применяются в комбинации с ЛС, активными против аэробных грамотрицательных бактерий. Наиболее изученные комбинации включают азтреонам и аминогликозиды. Возможно также сочетание с ципрофлоксацином или цефалоспоридами.

- Инфекции нижних дыхательных путей при непереносимости пенициллина, а также при вероятной аспирации; эмпиема плевры, абсцедирующая и некротизирующая (деструктивная) пневмония, в том числе нозокомиальная (комбинированная терапия).
- Инфекции верхних дыхательных путей, преимущественно хронические или рецидивирующие (тонзиллит, средний отит и синусит при неэффективности или непереносимости бета-лактамов или при частом рецидивировании).
- Инфекции костей и суставов, вызванные чувствительными штаммами *S. aureus* (остеомиелит, септический артрит).
- Инфекции органов малого таза (пельвиоперитонит, негонококковый тубоовариальный абсцесс и абсцесс бартолиновых желез, эндометрит, аднексит, послеоперационная анаэробная инфекция культуры влагаллица); бактериальный (кроме *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. albicans* и *Herpes simplex* обусловленного) вагинит во II—III триместре и у небеременных женщин.
- Интраабдоминальные инфекции (перитонит, абсцесс) — в комбинации с аминогликозидами или цефалоспоридами II—IV поколений.
- Септицемия, вызванная анаэробами, стрептококками или стафилококками.
- Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные анаэробами, стафилококками и стрептококками (трофические язвы, абсцессы, флегмоны, эризипеллоид; легкая папулопустулезная форма акне — местная терапия).
- Как дополнительное средство комбинированной терапии:
  - актиномикоз;
  - бабезиоз (*B. microti*);
  - *P. falciparum*-малярия (при противопоказании применения стандартной терапии: дети, беременные, непереносимость базовых ЛС);
  - диссеминированные *P. carinii*-инфекции;
  - токсоплазменный энцефалит;
  - дифтерия;
  - газовая гангрена.
- Предоперационная профилактика, по ряду показаний продолжающаяся как антибактериальная терапия при операциях на голове и области шеи, сопровождающихся вскрытием ротовой полости и глотки; при ранениях и вмешательствах на толстом кишечнике, желчевыводящих путях, органах малого таза; при открытых переломах костей и аппендектomie. Для пациентов, составляющих группу риска развития бактериального эндокардита, приемлемой альтернативой пенициллину и эритромицину при их непереносимости является клиндамицина гидрoхлорид.
- Эритрограма (местное применение).

**Способ применения и дозы**

**Взрослые.** Внутрь по 0,3—0,45 г каждые 6 ч; парентерально по 0,3—0,9 г каждые 6—8 ч. При тяжелых инфекциях достижение оптимальной фармакокинетики обеспечивается применением частых введений или постоянной инфузией.

**Дети.** Внутрь 10—25 мг/кг/сут в 3—4 приема; парентерально: новорожденные — 15—25 мг/кг/сут в 3 введения, дети старше 1 месяца — 20—40 мг/кг/сут в 3 введения. При тяжелых инфекциях — не менее 300 мг/сут вне зависимости от массы тела.

**Дети доношенные.**

Максимальная разовая доза: в/в 13 мг/кг. Максимальная разовая доза: внутрь 8 мг/кг. Средняя суточная доза: 15—25 мг/кг/сут.

**Дети недоношенные.**

Максимальная суточная доза: 15 мг/кг/сут.

**Взрослые.**

Максимальная разовая доза: в/в 1200 мг. Максимальная разовая доза: в/м 600 мг. Максимальная разовая доза: внутрь 450 мг. Максимальная суточная доза: 4800 мг. Средняя суточная доза: 1200—1800 мг.

Частота применения и длительность введения: высокие дозы 2—3 р/сут, низкие — 4 р/сут. Длительность в/в инфузии: каждые 300 мг в течение 10 мин. При необходимости применения максимальных доз (жизнеугрожающие инфекции) используется метод непрерывной инфузии.

**Профилактическое применение.** У лиц, составляющих группу риска развития бактериального эндокардита, за 1 ч до малого хирургического или стоматологического вмешательства рекомендуется прием 300 мг (10 мг/кг для детей) клиндамицина гидрохлорида и повторно — 150 мг (5 мг/кг) через 6 ч. Предоперационная профилактика: не позже чем за 30 мин до хирургического вмешательства (в период вводного наркоза) 600—900 мг в/в клиндамицина фосфата + аминогликозид.

**ЛС для местного применения.** Крем при бактериальном вагинозе — интравагинально по 100 мг в течение 7—10 дней. Акне — 1% суспензия и гель 2 р/сут, суспензия 1—4 р/сут 6—12 нед. У детей до 12 лет безопасность и эффективность не установлены.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к линкозамидам.
- Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона.
- Менингит.

**Предостережения, контроль терапии**

В связи с частыми нежелательными реакциями со стороны ЖКТ назначение клиндамицина должно проводиться с учетом показателя

риск/эффективность, особенно у беременных и кормящих женщин.

**С осторожностью назначать:**

- у детей до 1 мес в связи с возможностью развития fatal gasping syndrome — удушья, обусловленного бензилалкоголем, содержащемся в фосфорном эфире клиндамицина;
- при выраженной печеночной и/или почечной недостаточности и необходимости применения высоких доз не следует применять максимальные суточные дозы;
- применение в период наркоза или до него в качестве средства предоперационной профилактики требует тщательного наблюдения в послеоперационный период в связи с риском нейромышечной блокады;
- конкурентное назначение клиндамицина с ЛС, вызывающими нейромышечную блокаду и используемыми для лечения миастении, требует коррекции доз антимиастеников;
- конкурентное назначение с опиоидами усиливает угнетение дыхательного центра.

**Побочные эффекты****Аллергические реакции:**

- крапивница;
- зуд;
- в отдельных случаях — эксфолиативный и везикуло-буллезный дерматит, эозинофилия, анафилактоидные реакции.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- боли в животе;
- тошнота;
- диарея;
- рвота;
- эзофагит;
- антибиотик-ассоциированная диарея;
- псевдомембранозный колит;
- гипербилирубинемия;
- желтуха;
- дисбактериоз.

**Со стороны нервной системы:**

- нарушение нервно-мышечной проводимости.

**Со стороны системы кроветворения:**

- лейкопения;
- нейтропения;
- агранулоцитоз;
- тромбоцитопения.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- при быстром в/в введении — снижение АД вплоть до коллапса.

**Местные реакции:**

- болезненность в месте в/м инъекции;
- тромбофлебит;
- при интравагинальном введении — раздражение слизистой оболочки, цервицит, вагинит, грибковый вагинит;
- при наружном применении — раздражение, контактный дерматит.

**Другие эффекты:**

- развитие суперинфекции.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                 | Результат                        |
|-----------------------------|----------------------------------|
| Аминогликозиды              | Несовместимость <sup>1</sup>     |
| Барбитураты                 | Несовместимость <sup>1</sup>     |
| Комплекс витаминов группы В | Несовместимость <sup>1</sup>     |
| Миорелаксанты               | Усиление действия миорелаксантов |
| Ампициллин                  | Несовместимость <sup>1</sup>     |
| Аминофиллин                 | Несовместимость <sup>1</sup>     |
| Дифенилгидантоин            | Несовместимость <sup>1</sup>     |
| Кальция глюконат            | Несовместимость <sup>1</sup>     |
| Магния сульфат              | Несовместимость <sup>1</sup>     |
| Рифампицин                  | Синергизм действия               |
| Эритромицин                 | Антагонизм действия              |

<sup>1</sup> Нельзя смешивать в одной емкости

**Синонимы**

Далацин (США), Далацин Т (США), Далацин Ц (Турция), Далацин Ц фосфат (Бельгия), Климицин (Словения), Клиндафер (Россия)

## Колфосцерил пальмитат (Colfosceril palmitate)

Препараты легочного сурфактанта

**Форма выпуска**

Пор. лиоф. д/эмульс. эндотрахеальн. 108 мг

**Механизм действия**

Колфосцерил пальмитат — фосфолипидная часть естественного сурфактанта (70%). Для обеспечения хорошего распространения по поверхности альвеол используют цетиловый спирт. Обладая поверхностно-активными свойствами, ЛС улучшает растяжимость легких, увеличивает экскурсию грудной клетки, что приводит к быстрому повышению  $P_aO_2$ .

**Основные эффекты**

- Снижает тяжесть респираторного дистресс-синдрома и уменьшает частоту осложнений его интенсивной терапии (особенно ИВЛ).

**Показания**

- Лечение новорожденных с установленным диагнозом респираторного дистресс-синдрома.
- Профилактика респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с риском его развития (при массе тела менее 1350 г и находящихся на ИВЛ).
- Профилактика баротравмы легких, пневмоторакса, интерстициальной эмфиземы легких.

**Способ применения и дозы**

Для профилактики дистресс-синдрома вводят **через эндотрахеальную трубку** в виде раствора в дозе 5 мл/кг (67,5 мг/кг колфосцерила пальмитата). При необходимости такую же дозу можно ввести через 12—24 ч.

Для лечения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных по жизненным показаниям вводят в той же дозе. Первая доза должна быть введена как можно быстрее после рождения ребенка. Повторное введение можно производить через 12 ч, если младенец еще интубирован.

Введение следует замедлить или прекратить, если ухудшается цвет кожи ребенка, снижается ЧСС, отмечается выраженное снижение  $P_aO_2$ , а также в случае накопления препарата в эндотрахеальной трубке.

**Правила приготовления раствора.** Препарат следует разводить *ex tempore*, т.к. в нем не содержится антибактериальных консервантов. С помощью стерильного шприца во флакон с препаратом вводят 8 мл стерильной, не содержащей консервантов воды для инъекций. Получившийся раствор набирают в шприц, а затем, опустив поршень, вновь вводят во флакон (повторяют 3—4 раза, встряхивая и вращая флакон для обеспечения хорошего перемешивания содержимого). Затем набирают необходимое количество раствора из флакона так, чтобы конец иглы при этом находился намного глубже поверхности пены. Неиспользованный раствор не подлежит хранению.

**Правила введения раствора.** Перед введением препарата необходимо принять меры для обеспечения проходимости дыхательных путей ребенка. Нельзя интубировать новорожденных только для введения колфосцерила. В условиях ИВЛ можно вводить только через эндотрахеальную трубку через боковое отверстие адаптера без прерывания ИВЛ. Во время введения необходимо, чтобы проксимальная часть эндотрахеальной трубки находилась в вертикальном положении. Полную дозу следует вводить с достаточно низкой скоростью для того, чтобы препарат прошел в легкие через эндотрахеальную трубку, не накапливаясь в ней. Минимальное рекомендуемое время для введения полной дозы — 4 мин. Вводимую дозу делят на две части, каждую из которых вводят медленно (не прекращая ИВЛ) в течение 1—2 мин. После введения первой части дозы голову и туловище ребенка поворачивают направо на 45 градусов на 30 сек. После возвращения ребенка в исходное положение вводят вторую часть с той же скоростью, после чего ребенка поворачивают аналогичным образом налево. Эти манипуляции позволяют более равномерно распределиться суспензии по легким.

Если в процессе введения отмечается урежение ЧСС, цианоз, ребенок становится беспокойным, чрескожно определяемое  $pO_2$  снижается

ниже 15%, а препарат выливается обратно через эндотрахеальный катетер, то введение должно быть приостановлено или замедлено. При необходимости увеличивают частоту вентиляции, вентиляционное давление и  $pO_2$ . Быстрое улучшение функции легких может потребовать обратных действий.

Аспирацию трахеобронхиального содержимого не рекомендуют проводить ранее чем через 2 ч после завершения введения.

Быстрое введение может вызвать закупорку дыхательных путей (особенно при низком расположении катетера), что требует увеличения вентиляционного давления (до 4—5 см вод. ст. в течение 1—2 мин) и  $pO_2$  во вдыхаемой смеси. В конце введения необходимо убедиться в правильном положении эндотрахеального катетера (по симметричности дыхания и одинаковой аускультативной картине в правой и левой подмышечных областях).

Непрерывное наблюдение врача требуется по меньшей мере на протяжении 30 мин после введения (для своевременной коррекции работы аппарата ИВЛ при улучшении функции легких).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

### Предостережения, контроль терапии

- Колфосцирила пальмитат следует вводить только при помощи соответствующего оборудования при обязательном наличии средств для проведения ИВЛ и мониторинга состояния детей с респираторным дистресс-синдромом. Введение должны осуществлять специалисты, которые имеют опыт в проведении реанимации и интенсивной терапии недоношенных новорожденных.
- Данные об эффективности и безопасности применения препарата у детей со зрелой легочной тканью, тяжелыми врожденными пороками развития, хромосомными заболеваниями, водянкой плода, подозрением на врожденную инфекцию отсутствуют.
- Дети, для которых больше нет необходимости в проведении ИВЛ, могут нуждаться в лечении апноэ после экстубации. У детей, получавших колфосцирила пальмитат, наблюдаются более частые приступы апноэ, что, вероятнее всего, связано с ранним переводом на самостоятельное дыхание. При этом не отмечено увеличения смертности и заболеваемости в отдаленные сроки.
- Легочное кровотечение, как правило, возникает в первые 2 дня после рождения. У детей, получавших ГКС или НПВС, легочные кровотечения возникают реже.
- Дети, не получавшие препарат, достоверно чаще имеют спонтанные пневмотораксы, развитие эмфиземы и необходимость отключения самостоятельного дыхания с использованием курареподобных препаратов.

- Соппротивление легочной ткани на фоне терапии может быстро снизиться, что требует немедленного снижения вентиляционного давления на вдохе, не дожидаясь соответствующего подтверждения со стороны газового состава крови (улучшение вентиляции легких может привести к быстрому повышению  $P_aO_2$ ).
- Во избежание гипероксигенации крови при исчезновении цианоза, порозовении кожных покровов и повышении чрескожно определяемого  $pO_2$  выше 95% необходимо постепенно снизить  $pO_2$ . При снижении  $P_aCO_2$  ниже 30 мм рт. ст. необходимо понизить частоту вентиляции легких во избежание снижения мозгового кровотока в ответ на гипокапнию.

### Побочные эффекты

#### Со стороны дыхательной системы:

- редко — легочное кровотечение (особенно у новорожденных с наиболее выраженными признаками незрелости легких; у глубоко недоношенных детей с массой тела менее 700 г, при функционировании боталлова протока; при этом следует иметь в виду возможность летального исхода);
- в отдельных случаях — апноэ из-за закупорки эндотрахеальной трубки слизью (при вероятности такого осложнения необходимо принимать меры по восстановлению проходимости трубки, при неэффективности этих мер показана реинтубация);
- во время введения — падение чрескожно определяемого  $pO_2$  ниже 20%.

### Передозировка

**Лечение:** при случайной передозировке необходимо аспирировать как можно большее количество раствора из трубки, затем проводить поддерживающую терапию, направленную в т.ч. на поддержание водно-электролитного баланса.

### Синонимы

Экзосурф для новорожденных (Великобритания)

## Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол/ Триметоприм) (Co-trimoxazole (Sulfamethoxazole/Trimethoprim))

Сульфаниламид/диаминопиримидин

### Форма выпуска

Табл. детск. 120 мг

Табл. 480 мг; 960 мг (форте)

Сусп. орал. детск. 120 мг/5 мл; 240 мг/5 мл

Р-р д/ин. 480 мг/5 мл

**Фармакокинетика**

Компоненты хорошо, быстро и практически полностью **всасываются** при приеме внутрь, обеспечивая максимальные концентрации в крови через 1—4 ч; равновесная концентрация в крови устанавливается через два-три дня после приема препарата с интервалом каждые 12 ч.

Оба компонента хорошо **проникают** в органы, ткани, биологические жидкости, равномерно распределяются в организме, обеспечивают высокие концентрации в моче и в легких (выше сывороточных), несколько меньшие — в бронхиальном секрете, влагалищных выделениях, секрете и ткани простаты; проходят через гисто-гематические барьеры, создают высокие концентрации в СМЖ при воспалительных процессах в оболочках мозга, определяются в слюне, водянистой влаге глаза, интерстициальной жидкости, в грудном молоке. Имеют одинаковую скорость элиминации из крови ( $T_{1/2} = 10\text{—}12$  ч), которая меньше у детей ( $T_{1/2} = 5\text{—}8$  ч). Увеличивается при нарушении выделительной функции почек, у лиц пожилого возраста.

**Биотрансформируются** в печени, метаболиты не обладают антимикробным действием.

**Выводятся** в основном путем почечной экскреции, в неизменном виде: сульфаметоксазол 50—70%, триметоприм — 10—30%; в незначительных количествах выводится с желчью и фекалиями.

**Показания**

- Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, нокардиоз, актиномикоз, инфекция, вызванная *S. maltophilia*, сеп и мелиоидоз (в комбинированной терапии с антибиотиками).
- Инфекции дыхательных путей (обострение хронического бронхита).
- Легочный гранулематоз Вегенера и болезнь Уиппла (этиология этих заболеваний неизвестна).
- Острые инфекции мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелонефрит; простатит).
- Острый средний отит, острый синусит.
- Стафилококковые инфекции, вызванные метициллинрезистентными штаммами (обязательно в комбинации).
- Острые кишечные инфекции, шигеллез при условии чувствительных штаммов в регионе, гастроэнтериты, вызванные токсигенными штаммами кишечной палочки.
- Острая неосложненная гонорея.
- Мягкий шанкр.
- Венерическая лимфогранулема (хламидийная инфекция).
- Тропическая паховая гранулема (возбудитель — *Calymmatobacterium granulomatis*).
- Холера (в комбинированной терапии).
- Брюшной тиф и паратифы (при чувствительности к препарату более 80% штаммов в регионе).
- Фурункулез, пиодермия.

- Острый бруцеллез (в комбинированной терапии).
- Токсоплазмоз (более эффективно сочетание сульфадиазина с триметопримом).
- Лекарственно-устойчивая малярия, вызванная *P. falciparum*.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** взрослым по 960 мг (2 таблетки) каждые 12 ч, запивая полным стаканом воды, во время лечения потреблять достаточное количество жидкости, не пропускать прием очередной дозы.

**В/в**, взрослым при тяжелых инфекциях по 10—20 мл (960—1920 мг) после разведения в 250 изотонического раствора хлорида натрия для инъекций или в 250 мл 5% раствора глюкозы, инфузионно, капельно в течение 1,5—2 ч, 2 р/сут, 3—5 дней с переходом на прием внутрь.

**Средняя суточная доза** для взрослых и детей старше 12 лет: 960 мг (2 таблетки) 2 р/сут (всего в сутки — 1600 мг сульфаметоксазола и 320 мг триметоприма).

Средняя суточная доза для детей: 2—6 мес — 120 мг 2 р/сут или по 2,5 мл суспензии 2 р/сут; 6 мес — 5 лет — по 240 мг 2 р/сут или по 5 мл суспензии 2 р/сут; 6—12 лет — по 480 мг 2 р/сут или по 10 мл суспензии 2 р/сут.

При клиренсе креатинина 15—25 мл/мин применять взрослым в средних дозах 3 дня, затем — половину суточной дозы; при менее 15 мл/мин (если нет альтернативы) — 1/2 средней дозы на фоне гемодиализа.

**Максимальная разовая доза** (при лекарственно-устойчивой малярии): 1920 мг (1,92 г — 4 табл).

**Максимальная суточная доза** (при пневмоцистной пневмонии): 75—100 мг/кг сульфаметоксазола и 15—20 мг/кг триметоприма в 4 приема.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к сульфаниламидам и диаминопиримидинам.
- Недостаточность функции почек и печени.
- Заболевания кроветворной системы,  $V_{12}$ -дефицитная анемия.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Беременность.
- Дети до 2 мес (прием внутрь), до 6 мес (парентеральное введение). Исключение — применение у новорожденных и детей первых месяцев жизни для профилактики или лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза.

**Предостережения, контроль терапии**

- При появлении кожно-аллергических реакций, кашля, артралгий — отменить препарат.
- Применять с осторожностью у больных с дефицитом фолиевой кислоты.
- Во время лечения принимать не менее 2 л жидкости в сутки.
- Во время лечения избегать солнечного и УФ-облучения (риск фотодерматоза).

- Иметь в виду, что риск нежелательных реакций выше у больных СПИДом.
- Одновременное с ко-тримоксазолом применение фолиевой кислоты повышает риск развития резистентности к препарату у *P. carinii*.
- Не применять для лечения тонзиллитов и фарингитов, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (регистрируется высокая частота резистентности к ко-тримоксазолу, нет гарантии элиминации возбудителя из очага инфекции). Нецелесообразно назначение препарата при пневмококковой пневмонии (высокий процент устойчивых штаммов).

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- крапивница;
- сыпь;
- кожный зуд;
- синдромы Стивенса—Джонсона и Лайелла;
- аллергический миокардит;
- отек Квинке;
- гиперемия склер;
- повышение температуры тела.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- повышение уровня трансаминаз и билирубина;
- гепатит (холестатический; некротический);
- панкреатит;
- глоссит;
- стоматит;
- псевдомембранозный колит (очень редко).

#### Со стороны системы кроветворения:

- анемии и цитопении различного типа.

#### Со стороны мочевыводящей системы:

- кристаллурия;
- недостаточность функции почек;
- интерстициальный нефрит;
- нефропатия с олигурией и анурией.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- депрессия;
- слабость;
- периферические невриты;
- асептический менингит.

#### Другие эффекты:

- гиперкалиемия;
- фотодерматоз;
- гипонатриемия.

### Передозировка

**Симптомы:** потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, сонливость, гематурия, кристаллурия, панцитопения (длительные курсы, хроническая передозировка).

**Лечение:** отмена препарата, промывание желудка, введение большого количества жидкости, коррекция электролитных нарушений, при миелотоксическом эффекте — препараты фолиевой кислоты; при необходимости — гемодиализ, но его эффективность ограничена.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| Барбитураты   | Повышение активности и токсичности                         |
| Непрямые антикоагулянты                               | Повышение активности и токсичности                         |
| НПВС  | Повышение активности и токсичности                         |
| Пероральные контрацептивы                             | Маточные кровотечения, снижение эффективности контрацепции |
| Противодиабетические (производные сульфаниламочевины) | Повышение активности и токсичности                         |
| Анестезин   | Снижение активности  |
| Аскорбиновая кислота (высокие дозы)                   | Риск кристаллурии  |
| Варфарин  | Снижение свертываемости крови, риск кровотечений           |
| Метенамин (уротропин)                                 | Риск кристаллурии  |
| Новокаин  | Снижение активности  |
| Пириметамин   | Повышение токсичности                                      |

Возможно сочетание с другими антимикробными ЛС, в частности, с антианаэробными средствами, с антимикотиками и противовирусными средствами.

### Синонимы

Бактрим (Швейцария), Берлоцид (Германия), Би-Септин (Нидерланды), Бикотрим (Индия), Бисептин (Франция), Бисептол (Польша), Брифесептол (Россия), Гросептол (Польша), Двасептол (Россия), Дуо-Септол (Польша), Котримфарм 480 (Мальта), Котримол (Индия), Ориприм (Индия), Ранкотрим (Индия), Септрим (Великобритания), Суметролим (Венгрия), Циплин (Индия)

## Кромоглицевая кислота (Cromoglicic acid)

Стабилизаторы мембран тучных клеток

### Форма выпуска

Аэроз. д/инг. доз 1 мг/доза; 5 мг/доза

Аэроз. наз. 2%; 20 мг/мл

Капли глаз. 10 мг; 2%; 20 мг/мл; 2%; 4%

Капс. 100 мг

Капс. с пор. д/инг. 20 мг

Р-р д/инг. 20 мг

Спрей наз. 2%; 20 мг/мл; 300 мг

### Механизм действия

Стабилизирует мембрану тучных клеток и их гранул вследствие блокады входа в клетки

Ca<sup>2+</sup>. Ингибирует высвобождение медиаторов аллергии (гистамин, лейкотриены, ПГ2 и др.) из различных клеток, находящихся в просвете бронхиального дерева и в слизистой оболочке бронхов. Подавляет миграцию нейтрофилов и моноцитов.

### Основные эффекты

- Оказывает мембраностабилизирующее действие. В легких ингибирование медиаторного ответа предотвращает развитие как ранней, так и поздней стадии астматической реакции (в ответ на иммунные и другие стимулы).
- Наиболее эффективен для профилактики аллергических реакций немедленного типа у больных относительно молодого возраста, у которых еще не развились хронические необратимые изменения в легких. Не устраняет развившийся бронхоспазм.
- Длительное применение уменьшает частоту приступов БА и облегчает их течение, снижает потребность в бронхолитических препаратах и ГКС.
- Стабильный эффект достигается через 2—4 нед применения. Действие после однократного введения продолжается до 5 ч.
- Заметный клинический эффект при аллергических заболеваниях глаз наступает через несколько дней или недель.

### Фармакокинетика

**Абсорбция** из дыхательных путей в системный кровоток — 10%; после ингаляции порошка — 5—15%, после ингаляции раствора — 8%. **Всасывание** со слизистой оболочки дыхательных путей снижается при увеличении количества секрета. C<sub>max</sub> достигается через 15 мин.

Не подвергается метаболизму. T<sub>1/2</sub> — 46—99 мин (в среднем около 80 мин). **Выводится** почками и через кишечник в неизменном виде приблизительно в равных соотношениях; оставшая часть выводится через легкие с выдыхаемым воздухом или оседает на стенках ротоглотки, затем проглатывается (без существенной абсорбции — менее 2%) и выводится через кишечник.

**При интраназальном введении** в системный кровоток поступает менее 7%. **Связывается** с белками плазмы на 65%. **Не метаболизируется, выводится** почками и с желчью в неизменном виде (приблизительно в равном количестве в течение 24 ч после применения). T<sub>1/2</sub> ≈ 1,5 ч. Часть активного вещества проглатывается (около 1%) и без существенной абсорбции выделяется через ЖКТ.

Абсорбция через слизистую оболочку глаза незначительна. Системная биодоступность — менее 0,03%. T<sub>1/2</sub> — 5—10 мин.

### Показания

#### Профилактика:

- БА, бронхоспазм (в т.ч. вызванный аллергенами, холодным и/или сухим воздухом, загряз-

нением окружающей среды), хронический бронхит с бронхообструктивным синдромом.

#### При интраназальном применении:

- поллиноз, аллергический ринит (в т.ч. сезонный или круглогодичный) — профилактика и лечение.

#### Другие показания:

- аллергический конъюнктивит, аллергический кератит, кератоконъюнктивит, синдром сухого глаза, перенапряжение, усталость глаз, раздражение слизистой оболочки глаз, обусловленное аллергическими реакциями (факторы окружающей среды, профессиональные вредности, средства бытовой химии, косметические средства, офтальмологические лекарственные формы, растения и домашние животные).

### Способ применения и дозы

#### Ингаляционно.

■ **Капсулы с порошком для ингаляций.** При проглатывании капсулы неэффективны для профилактики БА. Вдыхание содержимого капсулы (порошка для ингаляций) осуществляется при помощи спинхалера — 1 капсула (20 мг) 4 р/сут: на ночь, утром, 2 раза днем, с интервалом 3—6 ч. При необходимости дозу увеличивают до 120—160 мг/сут.

■ **Дозированный аэрозоль для ингаляций.** В 1 дозе — 1 мг: взрослым (включая лиц пожилого возраста) и детям с 5 лет по 2—10 мг 4 р/сут. Возможно увеличение дозы до 2 мг 6—8 р/сут. В 1 дозе — 5 мг: по 5—10 мг (1—2 ингаляции) 4 р/сут. При достижении устойчивого терапевтического эффекта можно перейти на поддерживающую дозу, обеспечивающую оптимальный контроль заболевания. В тяжелых случаях, а также при большой концентрации аллергенов дозу можно увеличить до 15—20 мг 4 р/сут. После достижения терапевтического эффекта не следует внезапно прекращать лечение, отмену производят постепенно (в течение 1 нед). Во время снижения дозы возможно возобновление симптомов заболевания. Для предупреждения приступа удушья при БА, вызываемого физическим напряжением или холодным воздухом, за 10—15 мин до провоцирующего фактора необходимо принять 10 мг.

■ **Раствор для ингаляций:** 20 мг 4 р/сут при помощи ингалятора. Содержимое баллона перед использованием тщательно взбалтывают. Во время ингаляции его следует держать в вертикальном положении, при этом дозирующий клапан должен находиться внизу.

#### Интраназально.

■ **Капли в нос.** Взрослым рекомендуют закапывать по 3—4 капли раствора в каждый носовой ход через 4—6 ч, детям старше 6 лет — по 1—2 капли каждые 6 ч. После достижения терапевтического эффекта возможно постепенное удлинение интервалов между приемами препарата.

- **Аэрозоль для интраназального применения, спрей назальный** — по 1 дозе в каждую половину носа 4—6 р/сут. Курс лечения — 4 нед. Отмену следует проводить постепенно в течение 1 нед.

**Закапывание глазных капель (конъюнктивально).** Лечение начинают с закапывания 1—2 капель в каждый конъюнктивальный мешок 4 р/сут с интервалом 4—6 ч. При необходимости число закапываний можно увеличить до 6—8.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность (I триместр — для ингаляций).
- Детский возраст (до 5 лет — для интраназального, а также ингаляционного применения в виде аэрозоля, до 2 лет — в виде капсул с порошком для ингаляций и раствора для ингаляционного применения).
- Кормление грудью (для интраназального введения).

### Предостережения, контроль терапии

- Бронхолитики необходимо принимать (ингалировать) перед ингаляцией препарата.
- Помимо указанных ниже побочных эффектов, при использовании препаратов кромоглицевой кислоты отмечаются (причинно-следственная связь не доказана) у 1 из 10 000 больных следующие реакции: отек Квинке, дизурия, частое мочеиспускание, отечность и боль в суставах, отек гортани, набухание околоушных слюнных желез. Отмечаются у 1 из 100 000 больных: анемия, эксфолиативный дерматит, кровохаркание, миалгия, нефропатия, периартериит, перикардит, периферический неврит, фотодерматит, полимиозит, легочные инфильтраты с эозинофилией.
- Во время снижения дозы ГКС больной должен находиться под тщательным наблюдением врача, темп снижения не должен превышать 10% в неделю.
- В случае необходимости прекращения лечения дозу снижают постепенно (в течение не менее 1 нед) для уменьшения риска обострения заболевания.
- Не применяют для купирования бронхоспазма.
- Лечение пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью должно проходить под постоянным контролем врача (следует рассмотреть целесообразность снижения дозы).
- Длительные экспериментальные исследования не выявили канцерогенного и тератогенного действия. При парентеральном введении животным в дозе, в 338 раз превышающей терапевтическую дозу для человека, не оказывает влияния на фертильность. В более высоких дозах токсически действует на организм самок, повышает частоту рассасывания плодов и уменьшает их массу тела.

- При применении капель в обычных флаконах-капельницах следует избегать ношения мягких контактных линз из-за содержания консерванта; жесткие контактные линзы необходимо снимать за 15 мин до закапывания.
- Глазные капли в тубик-капельницах для одноразового применения не содержат консерванта, поэтому могут применяться у пациентов с непереносимостью консерванта или носящих контактные линзы.
- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### С осторожностью назначать:

- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при беременности (II и III триместр — для ингаляций);
- в период лактации;
- при интраназальном применении — полипы носовой полости.

### Побочные эффекты

#### Со стороны дыхательной системы:

- раздражение слизистой оболочки дыхательных путей (охриплость, кашель (>10%), бронхоспазм (>10%);
- при интраназальном применении — раздражение или жжение слизистой оболочки носа, заложенность носа (1—10%), частое чиханье (1—10%), кашель, повышенное выделение секрета из носа;
- редко — носовые кровотечения.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- неприятные вкусовые ощущения (>10% при использовании аэрозоля);
- тошнота, раздражение и/или сухость в глотке, сухость во рту (1—10%).

#### Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль.

#### Со стороны мочевыводящей системы:

- задержка мочеиспускания;
- нарушение функции почек.

#### Со стороны органа зрения:

- нарушение четкости зрительного восприятия, жжение в глазах, отек конъюнктивы, ощущение инородного тела, сухость глаз, слезотечение, ячмень; поверхностное поражение эпителия роговицы (при наличии в каплях консерванта — бензалкония хлорида).

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- слезотечение;
- при ингаляциях — анафилаксия (затруднение глотания, крапивница, зуд кожи, отечность лица, губ и век, выраженное стридорозное или затрудненное дыхание, снижение АД) наблюдается менее чем 1 из 100 000 больных;

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- при интраназальном применении — анафилактические реакции (затрудненное глотание, крапивница, зуд кожи, отечность лица, губ или век, стридорозное или затрудненное дыхание, кожная сыпь).

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                                | Результат  |
|--|--|
| Антигистаминные средства, β-адреномиметики | Усиление эффекта   |
| Глюкокортикоиды                            | Усиление эффекта (сочетанное назначение кромоглициевой кислоты и ГКС позволяет уменьшить дозу последних, а в отдельных случаях полностью отменить) |

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Офтальмологические препараты, содержащие глюкокортикоиды | Снижение потребности в применении офтальмологических препаратов, содержащих ГКС |
| Ингаляционный раствор амброксола или бромгексина         | Фармацевтически несовместим   |
| Теофиллин  | Усиление эффекта  |

**Синонимы**

(Германия), Дитек (Германия), Интал (Великобритания), Ифирал (Индия), Кромогексал (Германия), Кромоген (Великобритания), Кромоген Легкое Дыхание (Великобритания), Кромоглин (Германия), Кромолин (Финляндия), Кромосол (Польша), Кропоз (Польша), Кузикром (Испания), Лекролин (Финляндия), Налкром (Великобритания), Стадаглицин (Германия), Хай-кром (Великобритания)

# Л

## Левофлоксацин (Levofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны  
(Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Табл., п.о., 250 мг; 500 мг  
Р-р д/инф. 100 мл 5 мг/мл

### Фармакокинетика

Быстро и полно (биодоступность около 100%) всасывается из ЖКТ после приема внутрь, достигая максимальных концентраций в крови через 1—2 ч. Умеренно связывается с белками крови (30—40%) и имеет большой объем распределения. Хорошо проникает в разные органы и ткани, в частности, в ткани дыхательных путей, где создаются концентрации, превышающие сывороточные и намного превосходящие МПК для большинства микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных путей. Хорошо проникает в клетки макроорганизма, в частности, в альвеолярные макрофаги, в которых создаются концентрации, значительно превышающие внеклеточные. Длительная циркуляция в организме в терапевтических концентрациях позволяет применять ЛС 1 р/сут. Левофлоксацин метаболически стабилен: в печени в процессе биотрансформации образуются два метаболита, которые в количестве менее 5% выводятся с мочой. Левофлоксацин выводится преимущественно с мочой (70%). При тяжелой почечной недостаточности наблюдаются выраженные изменения фармакокинетики ЛС, требующие корректировки дозирования.

### Показания

- Внебольничная пневмония.
- Госпитальная пневмония.
- Обострение хронического бронхита.
- Синусит — острый и хронический.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит.
- Инфекции кожи и мягких тканей (неосложненные и осложненные).

### Способ применения и дозы

Применяется **внутри** и **в/в**. В виду большой биодоступности левофлоксацина при приеме внутрь возможно проведение последовательной

(ступенчатой) терапии: вначале ЛС применяют в/в, а через 3—4 дня переходят на его пероральный прием.

Способ применения и дозы зависят от вида и тяжести инфекции.

Внутрь таблетки принимают не разжевывая с достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, должны назначаться за 2 ч до или после приема левофлоксацина).

Дозирование при почечной недостаточности определяется на основании клиренса креатинина (снижение дозы или/и увеличение интервала между дозами).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к левофлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать:

- у пациентов с предрасположенностью к судорогам или при заболеваниях ЦНС;
  - у пациентов с почечной недостаточностью (контролировать клиренс креатинина и при необходимости корректировать режим дозирования).
- Во время лечения избегать солнечной инсоляции и УФ-облучения.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диарея;
- запор.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль.

#### Другие эффекты:

- фототоксичность;
- реакции гиперчувствительности;
- удлинение интервала QT на ЭКГ;
- тендинит.

### Передозировка

**Симптомы:** специфических симптомов нет.

**Лечение:** антидотов нет. Промывание желудка. Адекватная гидратационная терапия. Назначение симптоматических средств.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                            | Результат  |
|--|--|
| Антациды, содержащие алюминий и магний | Задерживают всасывание левофлоксацина                          |
| НПВС                                   | Увеличение риска стимуляции ЦНС                                |
| ЛС, содержащие железо и цинк           | Задерживают всасывание левофлоксацина                          |
| Пробенецид                             | Может блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина в почках |

Не установлено взаимодействия с циметидином, ранитидином, циклоспорином, глибенкламидом, теофиллином, кофеином, варфаринном.

**Синонимы**

Таваник (Германия)



**Ликопид**  
**(Licopid)**  
ПЕПТЕК (Россия)

---

Глюкозаминилмурамилдипептид  
Иммуномодуляторы

**Форма выпуска**

Таблетки по 1 мг и 10 мг; по 10 таблеток в блистерной упаковке.

**Механизм действия и основные эффекты**

Действующее вещество — N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамоилаланил-D-изоглутамин, представляющий собой фрагмент клеточной стенки бактерий.

Препарат обладает иммуномодулирующими свойствами. При вторичных иммунодефицитах в дозах 1—10 мг он увеличивает активность фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов), Т- и В-лимфоцитов. При этом возрастает бактерицидная и цитотоксическая активность фагоцитов, стимулируется синтез специфических антител и цитокинов (интерлейкинов, фактора некроза опухолей, интерферонов и колониестимулирующих факторов).

Применение ликопида в комплексной терапии позволяет значительно повысить эффективность антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии, сократить продолжительность лечения и существенно снизить дозу химиотерапевтических средств. При аутоиммунных заболеваниях в дозах 10—20 мг ликопид ингибирует биосинтез воспалительных цитокинов.

**Показания**

Ликопид применяют для взрослых и детей в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов любой локализации.

**В рамках комплексной терапии у взрослых (таблетки по 1 мг и 10 мг):**

- при хронических инфекциях верхних и нижних дыхательных путей как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии;
- при туберкулезе;
- при хронических инфекциях верхних и нижних дыхательных путей для лечения обострений и профилактики рецидивов;
- при острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей, в том числе для лечения и профилактики гнойно-септических послеоперационных осложнений;
- при офтальмогерпесе;
- при поражениях шейки матки вирусом папилломы человека;
- при всех формах псориаза.

**В рамках комплексной терапии у детей (таблетки по 1 мг):**

- для лечения острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей;
- при герпетических инфекциях любой локализации;
- при хронических вирусных гепатитах В и С.

**Способ применения и дозы****Взрослые.**

При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения: по 1—2 мг под язык 1 р/сут в течение 10 дней.

Для профилактики обострений хронических инфекций дыхательных путей с затяжным, часто рецидивирующим течением: по 5—10 мг внутрь 1 р/сут в течение 10 дней.

Для профилактики послеоперационных осложнений: по 1—2 мг под язык 1 р/сут в течение 5—10 дней.

Для лечения гнойно-септических процессов кожи и мягких тканей, в том числе послеоперационных, средней тяжести ликопид назначают в дозе по 2 мг под язык 2—3 р/сут в течение 10 дней.

При тяжелых гнойно-септических процессах: по 10 мг 1 р/сут в течение 10 дней.

При туберкулезе легких: по 10 мг 1 р/сут внутрь в течение 10 дней.

При офтальмогерпесе: по 10 мг 2 р/сут в течение 3 дней, после перерыва в 3 дня курс лечения повторяют.

При поражениях шейки матки вирусом папилломы человека: по 10 мг внутрь 1 р/сут в течение 10 дней.

Для лечения псориаза: при умеренной распространенности высыпаний — по 10 мг внутрь 1—2 р/сут в течение 10 дней, в течение следую-

щих 10 дней по 10—20 мг через день; при большой площади поражения — 10 мг внутрь 2 р/сут в течение 20 дней.

**Примечание:** Ликопид применяют за 30 мин до еды внутрь (таблетки по 10 мг) или сублингвально (таблетки по 1 мг).

#### Дети.

**У детей в возрасте 1—16 лет ликопид используется только в виде таблеток по 1 мг:**

- при лечении хронических инфекций дыхательных путей и гнойных инфекций кожи: внутрь 1 р/сут в течение 10 дней;
- при лечении герпетических инфекций всех локализаций: внутрь 3 р/сут в течение 10 дней;
- при лечении хронических вирусных гепатитов В и С: внутрь 3 р/сут в течение 20 дней.

**У новорожденных** при затяжных течениях инфекционных заболеваний (пневмонии, бронхиты, энтероколиты, сепсис, послеоперационные осложнения и др.): по 0,5 мг внутрь 2 р/сут в течение 7—10 дней.

#### Противопоказания

- Беременность, поскольку отсутствуют данные о его влиянии на организм беременной женщины и плода (в эксперименте на животных ликопид не обладает тератогенным действием).

#### Побочные эффекты

- В отдельных случаях наблюдается умеренное повышение температуры (до 37,9°C).

#### Регистрационное удостоверение:

95/211/1, 95/211/4. 95/211/7

## Ломефлоксацин (Lomefloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны  
(Антимикробные ЛС)

#### Форма выпуска

Табл., п.о., 400 мг

Табл., п.о., пленочн. 400 мг

Капли гл. 0,3%

#### Фармакокинетика

Быстро и полно (биодоступность более 90%) всасывается из ЖКТ после приема внутрь. Максимальный уровень в крови определяется через 1—1,5 ч. В низкой степени (10%) связывается с белками крови. Хорошо проникает в различные органы и ткани, где создаются концентрации, равные или превышающие сывороточные. Длительно циркулирует в организме: период полужизни в крови — 8—9 ч. В не-

больших количествах подвергается **биотрансформации** в печени с образованием 5 метаболитов. **Выводится** преимущественно почками (70—80%), частично — с фекалиями (около 10%). При почечной недостаточности значительно меняется фармакокинетика ЛС, в частности, увеличивается показатель  $T_{1/2}$  в крови, в связи с чем требуется корректировка режима дозирования.

#### Показания

- Туберкулез легких (в комплексе с противотуберкулезными ЛС).
- Урогенитальные инфекции (цистит, уретрит, пиелонефрит, простатит).
- Кишечные инфекции (брюшной тиф, дизентерия, сальмонеллез).
- Инфекции кожи, мягких тканей, остеомиелит.
- Гонорея, хламидиоз.
- Инфекции глаз (конъюнктивит, в том числе хламидийный).
- Холера.

#### Способ применения и дозы

##### Внутрь и местно.

**Продолжительность** лечения зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

**Режим дозирования при нарушении функции почек:**

- при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин и пациентам, находящимся на гемодиализе, назначают в начальной дозе 400 мг/сут с последующим снижением до 200 мг/сут.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность к ломефлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

#### Предостережения, контроль терапии

##### С осторожностью назначать:

- при тяжелом атеросклерозе сосудов головного мозга;
- при эпилепсии и судорожном синдроме в анамнезе;
- у лиц, деятельность которых требует повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций;
- в период применения ломефлоксацина следует избегать солнечной инсоляции и УФ-облучения.

#### Побочные эффекты

##### Аллергические реакции:

- сыпь;
- кожный зуд;
- крапивница.

##### Со стороны пищеварительной системы:

- псевдомембранозный колит;

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- извращение вкуса;
- боли в животе.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- аритмия;
- тахикардия;
- брадикардия;
- снижение артериального давления;
- стенокардия.

**Со стороны ЦНС:**

- судороги;
- тремор;
- депрессия;
- возбуждение;
- головная боль;
- головокружение;
- бессонница.

**Другие эффекты:**

- фотосенсибилизация (встречается чаще, чем при применении других фторхинолонов).

**Передозировка**

**Симптомы:** специфических симптомов нет.

**Лечение:** антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка, адекватная гидратационная терапия, назначение симптоматических средств.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результаты                                       |
|---|--|
| Антациды, содержащие алюминий и магний;<br>ЛС, содержащие железо и цинк | Замедление всасывания ломефлоксацина             |
| НПВС  | Увеличение токсичности НПВС                      |
| Пероральные антикоагулянты  | Повышение активности пероральных антикоагулянтов |
| Пробенецид  | Торможение почечной экскреции ломефлоксацина     |

**Синонимы**

Ксенаквин (Индия), Ломефлокс (Сирия), Ломфлокс (Индия), Максаквин (Франция), Окацин (Франция)

# М



## Макропен (Macropen)

KRKA (Словения)

Мидекамицин (Midecamycin)  
Макролиды и азалиды

### Форма выпуска

Табл., п.о., 400 мг (мидекамицин)

Гранулы для пригот. сусп. для приема внутрь  
175 мг/5 мл (миокамицин)

### Противомикробный спектр

Внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы хламидии, легионеллы, *Ureaplasma urealyticum*), грамположительные бактерии (стрептококки, стафилококки, *Corinebacterium diptheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix*, *Clostridium* spp.) и некоторые грамотрицательные бактерии (*Neisseria* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter* spp., *Campylobacter* spp., *Bacteroides* spp.).

### Фармакокинетика

После приема внутрь препарат быстро и достаточно полно **всасывается** из ЖКТ. Максимальные концентрации мидекамицина и миокамицина в сыворотке достигаются через 1—2 ч после приема внутрь. Высокие концентрации мидекамицина и миокамицина создаются во внутренних органах (особенно в тканях легких, окологлоточной и подчелюстной железах) и коже. Период полувыведения составляет приблизительно 1 ч. Препарат **метаболизируется** в печени с образованием 2 метаболитов, обладающих противомикробной активностью. **Выводится** в основном с желчью.

### Показания

- Инфекции дыхательных путей, мочеполового тракта, вызванные хламидиями, микоплазмами, легионеллами и *Ureaplasma urealyticum*.
- Инфекции дыхательных путей, инфекции кожи, подкожной клетчатки и другие инфекции, вызванные чувствительными к пенициллину бактериями.
- Для лечения больных с повышенной чувствительностью к пенициллину.

- Лечение и профилактика дифтерии и коклюша.
- Энтерит, вызванный бактериями рода *Campylobacter*.

### Способ применения и дозы

Взрослые и дети с массой тела более 30 кг: по 1 таблетке 400 мг мидекамицина 3 р/сут. Максимальная суточная доза мидекамицина для взрослых — 1600 мг.

Дети с массой тела менее 30 кг: 20—40 мг миокамицина/кг массы тела в сутки в 3 приема или 50 мг миокамицина/кг массы тела в сут в 2 приема, в случае тяжелых инфекций — в 3 приема.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату, вспомогательным веществам и другим антибиотикам из группы макролидов.
- Тяжелая печеночная недостаточность.

### Предостережения, контроль терапии

- При длительном лечении следует контролировать функцию печени, если в анамнезе отмечались ее нарушения.

### Беременность и кормление грудью:

- беременным женщинам следует назначать препарат только, если ожидаемая польза превышает риск для плода. Препарат проникает в материнское молоко, поэтому кормить грудью в период лечения не рекомендуется.

### Побочные эффекты

- Очень редко встречаются слабые расстройства ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, диарея).
- Возможны также аллергические кожные реакции, эозинофилия, повышение активности “печеночных” трансаминаз, стоматит.


### Взаимодействие

Не рекомендуется одновременное назначение Макропена и алкалоидов спорыньи или карбамазепина, так как мидекамицин снижает их метаболизм в печени. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме с циклоспорином или варфарином, так как мидекамицин замедляет их выведение из организма.

### Регистрационные удостоверения:

П № 015069/01-2003

П № 015069/02-2003 от 23.06.2003

 **Максипим®**  
(Maxipime®)  
Bristol-Myers Squibb (Италия)

Цефепим (Cefepim)  
Бета-лактамы антибиотиков

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 500 мг, 1 г; 2 г

**Основные эффекты**

Максипим активен в отношении следующих микроорганизмов:

- **грамположительные аэробы** — *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); другие штаммы стафилококков, включая *S. hominis*, *S. saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококки группы А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы со средней устойчивостью к пенициллину — МПК от 0,1 до 1 мкг/мл); другие бета-гемолитические стрептококки (группы С, G, F), *S. bovis* (группа D), стрептококки группы *Viridans* (большинство штаммов энтерококков, например, *Enterococcus faecalis*, и стафилококки, резистентные к метициллину, резистентны к большинству цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим.);
- **грамотрицательные аэробы** — *Pseudomonas* spp., включая *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., включая *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaeanae*; *Enterobacter* spp., включая *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*; *Proteus* spp., включая *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *woffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp., включая *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Neisseria meningitidis*; *Providencia* spp. (включая *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella* spp.; *Serratia* (включая *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella* sp.; *Yersinia enterocolitica*.  
(Цефепим не активен в отношении некоторых штаммов *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*);
- **анаэробы** — *Bacteroides* spp., включая *B. melaninogenicus* и другие микроорганизмы ротовой полости, относящиеся к *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* sp.; *Veillonella* spp.

Цефепим не активен в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*.

**Фармакокинетика**

**Период полувыведения** — в среднем около 2 ч. Общий клиренс — 120 мл/мин. При в/в введении 2 г препарата с интервалом в 8 ч в течение 9 дней кумуляции не наблюдалось.

После в/м введения **всасывается** полностью.

Терапевтические концентрации обнаруживаются в следующих жидкостях и тканях: моче, желчи, перитонеальной, буллезной жидкости, слизистом секрете бронхов, простате, аппендиксе и желчном пузыре.

**Выводится** почти полностью за счет почечных механизмов регуляции.

У больных с различной степенью почечной недостаточности период полувыведения из организма увеличивается. При тяжелых нарушениях функции почек, требующих проведения сеансов диализа, период полувыведения составляет в среднем 13 ч при гемодиализе и 19 ч при перитонеальном диализе. Больным с нарушенной функцией почек требуется корректировка дозы.

**Показания**

- Инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит.
- Инфекции мочевых путей, как осложненные, например пиелонефрит, так и неосложненные.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Интраабдоминальные инфекции, включая перитонит и инфекции желчных путей.
- Гинекологические инфекции.
- Септицемия.
- Фебрильная нейтропения.
- Бактериальный менингит у детей.

Максипим показан для профилактики возможных инфекций при проведении полостных хирургических операций.

**Способ применения и дозы**

Дозы и путь введения зависят от чувствительности микроорганизмов возбудителей, тяжести инфекции, а также состояния функции почек у больного.

В/в путь введения предпочтителен для больных с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями.

**Взрослым и детям с массой тела более 40 кг при нормальной функции почек:**

- инфекции мочевого тракта, легкие и средней тяжести: 500 мг—1 г в/в или в/м каждые 12 ч;
- другие инфекции, легкие и средней тяжести: 1 г в/в или в/м каждые 12 ч;
- тяжелые инфекции: 2 г в/в каждые 12 ч;
- очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции: 2 г в/в каждые 8 ч.

**Для профилактики возможных инфекций при проведении хирургических операций:** за 60 мин до начала хирургической операции вводится 2 г препарата в/в в течение 30 мин. По окончании вливания дополнительно 500 мг метронидазола в/в. Растворы метронидазола не следует вводить одновременно с препаратом Максипим. Во время длительных (более 12 ч) хирургических операций, через 12 ч после первой дозы рекомендуется повторное введение равной дозы препарата Максипим с последующим введением метронидазола.

**У детей от 2 мес** максимальная доза не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Обычная рекомендуемая доза детям с массой тела до 40 кг при неосложненных инфекциях мочевых путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекциях кожи и кожных структур, пневмонии, а также при эмпирическом лечении нейтропенической лихорадки составляет 50 мг/кг каждые 12 ч. Больным с нейтропенической лихорадкой и бактериальным менингитом каждые 8 ч. Обычная продолжительность лечения составляет 7—10 дней; тяжелые инфекции могут потребовать более продолжительного лечения.

#### **Нарушение функции почек.**

Больным с нарушенной функцией почек (креатининовый клиренс < 30 мл/мин) исходная доза препарата должна быть такой же, как и больным с нормальной функцией почек. Рекомендуемые поддерживающие дозы цефепима представлены в таблице.

| Клиренс креатинина (мл/мин)                   | Рекомендуемые поддерживающие дозы |                       |                       |                       |
|---|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Обычная доза, корректировки дозы не требуется |                                   |                       |                       |                       |
| > 50  | 2 г<br>ч/з<br>8 ч                 | 2 г<br>ч/з<br>12 ч    | 1 г<br>ч/з<br>12 ч    | 500 мг<br>ч/з<br>12 ч |
| 30—50   | 2 г<br>ч/з<br>12 ч                | 2 г<br>ч/з<br>24 ч    | 1 г<br>ч/з<br>24 ч    | 500 мг<br>ч/з<br>24 ч |
| 11—29   | 2 г<br>ч/з<br>24 ч                | 1 г<br>ч/з<br>24 ч    | 500 мг<br>ч/з<br>24 ч | 500 мг<br>ч/з<br>24 ч |
| ≤10   | 1 г<br>ч/з<br>24 ч                | 500 мг<br>ч/з<br>24 ч | 250 мг<br>ч/з<br>24 ч | 250 мг<br>ч/з<br>24 ч |

При гемодиализе за 3 ч удаляется из организма приблизительно 68% от дозы препарата. По завершении каждого сеанса диализа необходимо вводить повторную дозу, равную исходной дозе. При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно использовать в исходных нормальных рекомендованных дозах 500 мг, 1 г или 2 г в зависимо-

сти от тяжести инфекции с интервалом между дозами 48 ч.

Детям при нарушенной функции почек рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями, как указано выше в таблице.

#### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к цефепиму или L-аргинину, а также к антибиотикам цефалоспориновой группы, пеницилинам или другим бета-лактамам антибиотикам.

#### **Предостережения, контроль терапии**

##### **С осторожностью назначать:**

- при беременности;
- в период лактации.

##### **Применение у детей:**

- препарат рекомендуется применять у детей с 2 мес. Безопасность и эффективность у детей младше 2 мес не установлена.

#### **Побочные эффекты**

Максипим обычно хорошо переносится. Частота побочных эффектов, связанных с применением препарата, низкая. Наиболее частыми были побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции. Ниже перечислены побочные эффекты, возникавшие с частотой > 0,1—1% (исключения приведены в скобках).

##### **Аллергические реакции:**

- сыпь (1,8%);
- зуд;
- крапивница.

##### **Со стороны пищеварительной системы:**

- диарея (1,2%);
- тошнота;
- рвота;
- колиты (включая псевдомембранозный колит).

##### **Со стороны ЦНС:**

- головная боль.

##### **Другие эффекты:**

- повышение температуры;
- вагинит;
- эритема.

##### **Местные реакции:**

- в месте в/в введения отмечались у 5,2% больных: флебиты (2,9%) и воспаление (0,1%). Максипим при в/м введении переносился очень хорошо: воспаление или боли в месте инъекции наблюдались у 2,6% больных.

#### **Передозировка**

**Симптомы:** при значительной передозировке описаны симптомы энцефалопатии.


**Лечение:** в случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у больных с нарушенной функцией почек, показан гемодиализ.

**Взаимодействие**

В испытаниях *in vitro* было продемонстрировано синергидное действие препарата Максишим по отношению к аминогликозидам.

При одновременном применении препаратов риск развития нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков возрастает.

**Регистрационное удостоверение:**  
П-8-242 № 009965 от 2003 (ППР)

|   |
|---|
|  <p><b>Медаксон</b><br/>(Medaxon)</p> <p>Medochemie Ltd (Кипр)</p> |
| <p>Цефтриаксон (Ceftriaxone)<br/>Цефалоспорины III поколения</p>  |

**Форма выпуска**

Порошок для инъекций 0,5 г; 1 г №1 и №100.

**Основные эффекты**

**Активен** в отношении *S. aureus*, *S. epidermatis*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, *S. bovis*, *Aeromonas* spp., *Alcaligenes* spp., *B. catarrhalis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp. (в том числе *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella* spp., *M. morganii*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitis*, *P. shigelloides*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia* spp., *P. aeruginosa* (некоторые штаммы), *Salmonella* spp., *Yersinia* spp., *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.

**Показания**

- Сепсис.
- Менингит.
- Бактериальный эндокардит.
- Инфекции дыхательных путей.
- Нозокомиальные инфекции.
- Инфекции мочевых путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции органов брюшной полости.
- Профилактика послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах.
- Инфекции при хирургических вмешательствах.
- Кишечные инфекции (сальмонеллез, дизентерия).
- Гонорея.

**Способ применения и дозы**

Для взрослых и детей старше 12 лет в/в или в/м при внебольничной инфекции — 1 г/сут, при госпитальной инфекции, менингите, острой гонорее — 2 г/сут.

Для новорожденных и детей до 12 лет — 30—50 мг/кг/сут 1 введение, при тяжелых инфекциях — 80 мг/кг/сут, при менингите — 100 мг/кг/сут.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
  - Беременность (I триместр).
- С осторожностью назначать:**
- новорожденным с гипербилирубинемией;
  - при беременности (II—III триместр) и лактации.

**Побочные эффекты**

Цефтриаксон обычно хорошо переносится.

**Аллергические реакции:**


- крапивница, сыпь, зуд, лихорадка;
- редко — эритема, отек Квинке, анафилактический шок.

**Со стороны ЖКТ:**

- тошнота, рвота, диарея.

**Регистрационное удостоверение (порошок для приготовления р—ра для в/в и в/м введения 0,5 г; 1 г (флаконы):**

П № 015208/01-2003 от 22.08.2003

|  |
|--|
|  <p><b>Медовент®</b><br/>(Medovent®)</p> <p>Medochemie Ltd (Кипр)</p> |
| <p>Амброксол (Ambroxol)<br/>Муколитики</p>   |

**Форма выпуска**

Таблетки, содержащие 30 мг амброксола, № 20.

Капсулы ретард, содержащие 75 мг

амброксола, № 20.

Эликсир во флаконах темного стекла по 100 мл (15 мг/5 мл).

**Механизм действия**

Медовент является муколитическим средством, стимулирующим образование сурфактанта. Нормализует бронхолегочную секрецию, улучшает реологические показатели мокроты, уменьшает ее вязкость и адгезивные свойства, облегчает ее выведение из бронхов. Улучшает мукоцилиарный транспорт.

**Показания**

- Наличие густой, вязкой, трудно откашливаемой мокроты при острых и хронических бронхитах, пневмониях, бронхоэктазии, муковисцидозе, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), пневмокозиозе.
- Идиопатический фиброз легких.
- Синдром дыхательных расстройств у новорожденных.

**Способ применения и дозы**

| Форма препарата         | Возраст                  | Доза   |
|-------------------------|--------------------------|--|
| Медовент эликсир        | От 0 до 2 лет            | 2,5 мл (1/2 мерной ложки) 2 раза в день  |
|                         | От 2 до 5 лет            | 2,5 мл (1/2 мерной ложки) 3 раза в день  |
|                         | Старше 5 лет             | 5 мл (1 мерная ложка) 2—3 раза в день  |
| Медовент таблетки       | Взрослым                 | 10 мл (2 мерных ложки) 3 раза в день первые 3 дня, затем 3 раза в день по 5 мл |
|                         | 5—12 лет                 | 15 мг (1/2 таблетки) 3 раза в день   |
| Медовент ретард капсулы | Взрослым                 | 30 мг (1 таблетка) 3 раза в день   |
|                         | Дети с 12 лет и взрослые | 1 ретард капсула (75 мг) 1 раз в день  |

Курс лечения зависит от тяжести заболевания, обычно 7 — 10 дней.

**Регистрационные удостоверения**

(таблетки 30 мг (блистеры):

П № 013096/01-2001 от 25.06.2001

(эликсир для приема внутрь 15 мг/5 мл

(флаконы темного стекла) 100 мл в комплекте с дозировочной ложкой):

П № 013096/03-2001 от 25.06.2001

(капсулы ретард 75 мг (блистеры):

П № 013096/02-2001 от 25.06.2001

степенью нарушения иммунной системы, при пересадке органов.

**Способ применения и дозы**

В/в содержимое флакона растворяют стерильной водой для получения концентрации 25 мг/мл, затем разводят до 5 мг/мл (0,5% раствора), вводят в виде инфузии медленно в течение 1 ч, у новорожденных используют 4 мл исходного объема, и общий объем вводимого раствора доводят до 20 мл. Курс лечения — 5 дней.

При почечной недостаточности: клиренс креатинина < 10 мл/мин 5 мг/кг каждые 24 ч; 10—25 мл/мин 5—10 мг/кг каждые 24 ч; 25—50 мл/мин — 5—10 мг/кг каждые 24 ч.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ацикловиру, тяжелые нарушения функции почек, беременность, кормление грудью.

**Побочные эффекты**

Обычно Медовир хорошо переносится.

- Возможны тошнота, рвота, головная боль, аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопения, гематурия.

- При в/в введении может быть увеличение содержания сывороточного билирубина, креатинина, повышение активности трансаминаз.

**Регистрационное удостоверение**

(порошок для приготовления р—ра д/ин.

250 мг; 500 мг (флаконы):

П № 013627/02-2002 от 29.01.2002



**Медовир  
(Medovir)**  
Medochemie Ltd (Кипр)

---

Ацикловир (Aciclovir)  
Противовирусные средства

**Форма выпуска**

Порошок для инъекций 250 мг

**Основные эффекты**

Подавляет репродукцию широкого спектра герпесвирусов (HSV-1, HSV-2, HZV, CMV).

**Показания**

- Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванной вирусом простого герпеса у больных со сниженным иммунитетом.
- Тяжелый генитальный герпес.
- Первичные и рецидивирующие инфекции, вызванные вирусом опоясывающего герпеса.
- Для профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у больных с тяжелой



**Медоклав  
(Medoclav)**  
Medochemie Ltd (Кипр)

---

Амоксициллин/Клавуланат  
(Amoxicilline/Clavulanic acid)  
Пенициллины

**Форма выпуска**

Табл., п.о., (250 мг амоксициллина тригидрата и 125 мг калиевой соли клавулановой кислоты), № 16

Табл., п.о., форте (500 мг амоксициллина тригидрата и 125 мг калиевой соли клавулановой кислоты), № 16

Пор. д/сусп. орал. (в 5 мл 125 мг амоксициллина тригидрата и 31,25 мг калиевой соли клавулановой кислоты)

Пор. д/сусп. форте орал. (в 5 мл 250 мг амоксициллина тригидрата и 62,5 мг калиевой соли клавулановой кислоты)

**Основные эффекты**

Медоклав обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, в том числе продуцирующих бета-лактамазы 2-го, 3-го, 4-го и 5-го типов.

**Показания**

- Инфекции ЛОР-органов, дыхательных путей и легких, кожи и мягких тканей, остеомиелит, септический артрит, дентоальвеолярный абсцесс (не все инфекции полости рта, а именно эта, так как она вызывается анаэробами, которые высокочувствительны к медоклаву), желудочно-кишечные инфекции, инфекции почек и мочевыводящих путей, гинекологические инфекции, гонорея, мягкий шанкр, сепсис, перитонит, хирургическая инфекция.

**Способ применения и дозы****Взрослые и дети старше 12 лет:**

- при легких инфекциях — 1 табл. 375 мг 3 р/сут;
- при тяжелых инфекциях — 1 табл. 625 мг 3 р/сут.

**Дети:**

- от 7 до 12 лет — 10 мл суспензии 3 р/сут или 5 мл суспензии форте 3 р/сут;
  - от 2 до 7 лет — 5 мл суспензии 3 р/сут;
  - от 9 мес до 2 лет — 2,5 мл суспензии 3 р/сут.
- В тяжелых случаях дозы могут быть удвоены.

**Регистрационные удостоверения**

(табл., п.о., 250 мг + 125 мг (блистеры); табл., п.о., 500 мг + 125 мг (блистеры):

П № 014290/03-2002 от 08.08.2002

(порошок для приготовления суспензии форте для приема внутрь 250 мг + 62,5 мг/5 мл (флаконы темного стекла) 60 мл, 100 мл /в комплекте с дозировочной ложкой):

П № 014290/01-2002 от 08.08.2002

(порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг + 31,25 мг/5 мл (флаконы темного стекла) 60 мл, 100 мл /в комплекте с дозировочной ложкой):

П № 014290/02-2002 от 08.08.2002



**Медопред  
(Medopred)**

Medochemie Ltd (Кипр)

Преднизолон (Prednisolone)  
Системные глюкокортикоиды

**Форма выпуска**

Р-р д/ин. 30 мг в 1 мл

**Механизм действия и основные эффекты**

- Оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее и антиаллергическое действие.
- Обладает также иммунодепрессивными, противошоковыми и антитоксическими свойствами.
- В относительно больших дозах тормозит развитие лимфоидной и соединительной ткани, в том числе ретикулоэндотелиальной.
- Способствует уменьшению проницаемости капилляров.
- Обладает более сильным противовоспалительным действием, менее выраженными минералокортикоидными свойствами и более продолжительным эффектом, по сравнению с гидрокортизоном.
- Вызывает менее выраженное угнетение коры надпочечников, по сравнению с триамцинолоном, дексаметазоном и бетаметазоном.

**Показания**

- Шоковые состояния.
- Тяжелые аллергические реакции.
- Астматический статус и другие ургентные ситуации.
- Ревматические заболевания.
- системные заболевания соединительной ткани.
- Бронхиальная астма.
- Онкологические заболевания.
- Нейродермиты.
- Экзема.
- Другие показания к применению глюкокортикоидов.

**Способ применения и дозы**

Кратковременная терапия Медопредом (в течение 1—3 дней) применяется в экстренных случаях: шоковые состояния, тяжелые аллергические реакции, астматический статус и т.п. В таких ситуациях Медопред назначается в/в струйно, в/в капельно или в/м в разовой дозе 30—90 мг (детям 1—3 мг/кг) и более, или 100—300 мг (детям 5—10 мг/кг) в сут и более на 1—6 введений.

При иммунопатологических заболеваниях, асептических воспалительных процессах, некоторых эндокринных заболеваниях и болезнях крови Медопред применяется длительно.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания.

**Регистрационное удостоверение**

(р-р д/ин. 30 мг/мл и 40 мг/2 мл (ампулы):

П № 012695/02-2001

от 16.02.2001

## Медофлюкон (Medoflucon)

Medochemie Ltd (Кипр)

Флуконазол (Fluconazole)  
Противогрибковые средства

### Форма выпуска

Капс. 50 мг № 7; капс. 150 мг № 1; капс. 200 мг № 1

### Основные эффекты

Медофлюкон обладает широким спектром противогрибкового действия. Он оказывает фунгистатический эффект в отношении *Candida albicans*, ряда штаммов *Candida nonalbicans* (*C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis*, *C. torulopsis*, *C. kefyr*, *C. stellatoidea*), а также *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

### Показания

- Кандидозы.
- Орубевидный (разноцветный) лишай.
- Глубокие эндемические микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.
- Криптококкоз (кожи, легких и др. органов), криптококковый менингит.
- Профилактика грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом, трансплантированными органами и злокачественными новообразованиями, а также получающих длительную антибактериальную, глюкокортикоидную, цитостатическую или лучевую терапию.
- Дерматофитии.

### Способ применения и дозы

#### Применяется внутрь.

#### Дозы для взрослых:

- при орофарингеальном кандидозе и кандидозе слизистых оболочек (кроме генитального кандидоза) — 50—100 мг 1 р/сут;
- при вагинальном кандидозе — 150 мг 1 р/нед;
- при кандидемии, висцеральном кандидозе, грибковом менингите, кандидозах у больных с иммунодефицитными состояниями, глубоких эндемических микозах — 200—400 мг 1 р/сут;
- для профилактики грибковых инфекций — 50—400 мг 1 р/сут.

#### Дозы для детей:

- при кандидозе кожи и слизистых оболочек — 3—6 мг/кг/сут;
- при генерализованном кандидозе и грибковом менингите — 6—12 мг/кг/сут;
- для профилактики грибковых инфекций — 3—12 мг/кг/сут.

Регистрационное удостоверение:  
(капсулы по 50 мг; 150 мг; 200 мг):  
П № 011967/01-2000 от 27.06.2000

## Медоцеф (Medocef)

Medochemie Ltd (Кипр)

Цефоперазон (Cefoperazone)  
Цефалоспорины III поколения

### Форма выпуска

Пор. д/ин. 1 г № 1 и № 100; 2 г № 100

### Основные эффекты

Медоцеф обладает широким спектром бактерицидного действия. Он активен в отношении грамположительной и особенно грамотрицательной микрофлоры, включая синегнойную палочку, бактероиды и другие полирезистентные госпитальные штаммы. Устойчив к большинству бета-лактамаз.

### Фармакокинетика

После в/м введения максимальная концентрация достигается через 1—2 ч, после в/в — к концу введения. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма.  $T_{1/2}$  — 1,2—2,4 ч. Биотрансформации не подвергается. Экскретируется в активной форме с желчью на 70—80% и с мочой.

### Показания

- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, госпитальная, аспирационная и ассоциированная с ИВЛ пневмония, эмпиема плевры).
- Сепсис.
- Инфекции кожи и мягких тканей, в том числе раневая инфекция.
- Инфекции костей и суставов.
- Абдоминальные инфекции (перитонит, холецистит, параректальный абсцесс).
- Инфекции почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит).
- Гинекологические инфекции (эндометрит, сальпингит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит).
- Гонорея.
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

### Способ применения и дозы

Медоцеф вводится в/м или в/в 2 р/сут.

**Взрослым:** 2—4 г/сут.

**Детям:** 25—100 мг/кг/сут.

В тяжелых случаях дозы могут быть удвоены. При почечной недостаточности коррекции режима дозирования не требуется.

При печеночной недостаточности суточная доза не должна превышать 1—2 г.

Регистрационное удостоверение  
(порошок д/ин. во флаконах по 1 г и 2 г):  
П № 011311/01-1999 от 11.08.1999

## Меропенем (Меропенем)

Карбапенемы (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Пор. д/ин. 500 мг ; 1 г

### Фармакокинетика

После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации в крови составляют 62 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови — 1 ч. В незначительной степени (около 2%) связывается с белками плазмы. Хорошо распределяется в организме, **проникает** в различные органы и ткани: концентрации в тканях составляют в среднем 40—60% от концентраций в крови. Проникает через ГЭБ при менингите. Не метаболизирует в организме. За сутки с мочой **выводится** 75% введенной дозы ЛС.

### Показания

- Тяжелые и опасные для жизни госпитальные инфекции, в том числе в отделениях реанимации и интенсивной терапии (пневмония, в том числе у пациентов на ИВЛ, инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные, гинекологические, послеоперационные раневые инфекции, сепсис).
- Осложненная пневмония (деструкция, абсцесс, эмпиема).
- Вторичный гнойный менингит, в том числе после нейрохирургических операций.
- Инфекции на фоне нейтропении.
- Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*.
- Инфекции, вызванные резистентными к цефалоспорином III—IV поколения энтеробактериями.

### Способ применения и дозы

В/в в виде болюса или инфузии в дозе 500 мг 3 р/сут.

У детей старше 3 мес: 10—20 мг/кг 3 р/сут; при менингите, муковисцидозе — 40 мг/кг 3 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать:

- при сопутствующих заболеваниях печени (требуется тщательный контроль уровня трансаминаз и билирубина).

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции немедленного типа:

- анафилактических шок, ангионевротический отек, бронхоспазм;

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

#### Местные реакции:

- флебиты при в/в введении.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- тремор;
- судороги.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, билирубина;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

#### Со стороны почек:

- повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

#### Со стороны системы кроветворения (редко):

- тромбоцитопения, эозинофилия.

#### Суперинфекции:

- вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *S. difficile*.

### Передозировка

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота, судороги.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС                          | Результат  |
|--------------------------------------|--|
| Аминогликозиды                       | Фармацевтическая несовместимость   |
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию | Замедление выведения меропенема и увеличение его концентрации в плазме крови |
| Ганцикловир                          | Повышение риска развития генерализованных судорог                            |
| Гепарин                              | Несовместимость в инфузионном растворе                                       |

**Совместим** с 0,9% раствором натрия хлорида, 5% или 10% растворами глюкозы, с 0,02% раствором натрия бикарбоната, 5% раствором глюкозы с 0,225% натрия хлорида, 5% раствором глюкозы с 0,15% калия хлорида, 2,5% и 10% раствором маннитола.

### Синонимы

Меронем (Великобритания)

## Месна (Mesna)

Муколитики

### Форма выпуска

Р-р д/ин. 200 мг; 400 мг

Р-р д/ин. в/в 200 мг

Табл., п.о., 400 мг; 0,6 г

### Особенность химической структуры

Антидот акролеина, натриевая соль 2-меркаптоэтан сульфоновой кислоты.

### Механизм действия

Свободные сульфгидрильные группы способны разрывать дисульфидные связи, в результате снижается вязкость секрета верхних дыхательных путей, отделяемого придаточных пазух носа, наружного слухового прохода. По муколитическому действию близок к ацетилцистеину.

Является антидотом акролеина (метаболит противоопухолевых средств из группы оксазафосфоринов), который оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку мочевого пузыря. Защитные свойства месны обусловлены взаимодействием с двойной связью молекулы акролеина, что приводит к образованию стабильного нетоксичного тиоэфира.

### Основные эффекты

- Оказывает муколитическое действие.
- Оказывает уроротекторное действие. Уменьшая уротоксические эффекты оксазафосфоринов, не ослабляет их противоопухолевого действия.

### Фармакокинетика

Связывается с белками плазмы на 69—75%. При в/в введении быстро окисляется до дисульфида, в почках восстанавливается до свободного тиолового соединения, которое необратимо связывается с алкилирующими дериватами, образуя нетоксичные стабильные тиоэфиры. Максимальное выведение — через 2—3 ч после в/в инъекции.  $T_{1/2}$  после в/в введения в дозе 60 мг/кг в быстрой фазе — 0,17 ч, в медленной фазе — 1,08 ч. Полностью выводится почками в течение 8 ч, причем в первые 4 ч выведение происходит в форме SH-месны, 32% дозы — в виде тиола и 33% — дисульфида. Скорость выведения одинакова при приеме внутрь и парентеральном введении.

При приеме внутрь **абсорбция** месны происходит в тонком кишечнике. Прием пищи не нарушает ее всасывание.  $C_{max}$  свободных тиоловых соединений в моче в среднем достигается через 2—4 ч. Около 25% принятой дозы обнаруживаются в моче в виде свободной месны в первые 4 ч. **Биодоступность** (по концентрации создаваемой в моче) при пероральном приеме составляет 45—79% би-

одоступности при в/в введении. В сравнении с в/в введением режим комбинированного применения приводит к увеличению системной экспозиции до 150% и обеспечивает более постоянный уровень выведения месны с мочой на протяжении суток.

**При ингаляционном введении** быстро всасывается из дыхательных путей и выводится в неизменном виде.

### Показания

- Раствор для ингаляций и внутриполостного введения — муковисцидоз, БА, астматический бронхит, хронический бронхит, эмфизема и ателектаз легких, бронхоэктатическая болезнь, синусит, средний отит (серозный), бронхоальвеолярный лаваж.
- Раствор для ингаляций и внутриполостного введения — аспирационная пневмония (профилактика в послеоперационном периоде при нейрохирургических операциях, операциях на грудной клетке), гайморит.
- Аэрозоль назальный — ринит (с трудноотделяющимся секретом).

### Другие показания:

- раствор для инъекций и таблетки — локальная защита от уротоксических эффектов при лечении оксазафосфоринами (ифосфамид, циклофосфамид) в высоких дозах (более 10 мг/кг) и у пациентов группы риска (проведенная ранее лучевая терапия в области малого таза, заболевания мочевыводящих путей в анамнезе, геморрагический цистит во время предыдущей терапии оксазафосфоринами).

### Способ применения и дозы

**Ингаляционно** используют в дозе 0,6—1,2 г (без разведения или в разведении 1:1 в дистиллированной воде либо в 0,9% растворе натрия хлорида) 2—3 р/сут. Курс лечения составляет 2—24 дня.

**Для интратрахеального вливания** применяют в той же дозе и в том же разведении. Вводят при помощи трубки для трахеостомии или интратрахеального зонда каждый час до разжижения и выведения секрета.

При гайморите вводят после предварительного промывания пазухи 2—3 мл неразведенного препарата (при необходимости каждые 2—3 дня).

**Интраназально** по 1 дозе (по одному вспыскиванию) аэрозоля в оба носовых хода 4 р/сут.

**В/в струйно** (медленно): первую инъекцию производят одновременно с первым введением оксазафосфорина, вторую и третью — через 4 и 8 ч после введения оксазафосфорина в дозе, составляющей 20% дозы оксазафосфорина или 240 мг/м<sup>2</sup>. При непрерывной инфузии (24 ч) цитостатика месну вводят в дозе 20% дозы цитостатика, затем в дозе 100% дозы цитостатика в виде 24 ч инфузии, после окончания введения цитостатика продолжают введение месны еще 6—12 ч в той же дозе.

**Комбинированная внутривенная и пероральная терапия** — вводят в/в струйно (медленно) одновременно с первым введением оксазафосфорина, разовая доза составляет 20% разовой дозы оксазафосфорина. Через 2 и 6 ч после в/в введения внутрь принимают таблетки в дозе, составляющей 40% дозы оксазафосфорина.

Опыт лечения детей с применением пероральных форм месны показывает, что целесообразным является более частое (например, через каждые 3 ч) и более длительное (например, до 6 раз) введение препарата.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Для использования в качестве муколитика (дополнительно) — общая слабость, обуславливающая неэффективность кашля, БА без гущения слизи в бронхиальном дереве.

#### Предостережения, контроль терапии

- В период лечения отмечаются ложноположительные реакции на наличие кетоновых тел в моче.
- Возможно красновато-пурпурное окрашивание мочи, которое нестабильно и сразу исчезает при добавлении в мочу ледяной уксусной кислоты.
- Месна оказывает защитное действие только на мочевыводящую систему, поэтому его использование не отменяет дополнительные профилактические меры и симптоматическую терапию.
- Не рекомендуется назначать внутрь при возможной рвоте или рвотных позывах.
- Учитывая наличие примесей бензилового спирта во флаконах, они не должны использоваться у новорожденных и младенцев, но с осторожностью могут применяться при лечении пожилых пациентов.
- Больным, страдающим БА, препарат вводят только в присутствии врача.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- повышение активности “печеночных” трансаминаз;
- диарея (при разовой дозе более 60 мг/кг).

##### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- слабость.

##### Другие эффекты:

- редко — флебит в месте введения, гематурия;
- аллергические реакции на коже и слизистых оболочках;
- при интраназальном применении — раздражение слизистой оболочки носовой полости;
- при в/в введении — снижение АД;
- при ингаляционном применении — кашель, бронхоспазм.

#### Взаимодействие

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| Сердечные гликозиды, адриамицин, винкристин, кармустин, метотрексат | Не изменяет их эффективности                                    |
| Ифосамид, циклофосфамид   | Можно вводить в одном и том же растворе                         |
| Цисплатин   | Фармацевтически с ним несовместим (не смешивать в одном шприце) |

#### Синонимы

Месна-ЛЭНС (Россия), Уромитексан (Германия)

## Метилпреднизолон (Methylprednisolone)

Системные глюкокортикоиды

#### Форма выпуска

Табл. 4 мг; 16 мг; 32 мг; 0,1 г

Сусп. д/ин. 40 мг

Сусп. д/ин. в/м 40 мг/мл

Пор. лиоф. д/ин. 8 мг; 20 мг; 40 мг; 0,25 г; 0,1 г;

0,125 г; 0,5 г; 1 г

Р-р д/ин. 0,1 г

Р-р наружн. (спиртовой) 0,1%

Мазь 0,1%

Крем 0,1%

Эмульсия 0,1%

#### Механизм действия

Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз глюкокортикоидов, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глюкокортикоидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидозависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие как активаторный белок

фактора транскрипции (AP-1) и NF-κB, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. Важный молекулярный механизм действия глюкокортикоидов связан с их влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF-κB — IκBα. В зависимости от дозы, эффекты глюкокортикоидов могут реализовываться на разных уровнях.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро **абсорбируется** из ЖКТ, абсорбция составляет более 70%. Имеет эффект "первого прохождения".

При в/м введении всасывание — полное и достаточно быстрое (быстрее всасывается сукцинат, медленнее — ацетат). Всасывание при введении в мышцы бедра более быстрое, чем при введении в ягодичные мышцы. **Биодоступность** при в/м введении — 89%.

**Связывается** с белками плазмы на 62% (только с альбумином), независимо от введенной дозы.  $C_{\max}$  после приема внутрь — 1,5 ч, при в/м введении — 0,5—1 ч.  $C_{\max}$  в плазме после в/в введения в дозе 30 мг/кг достигается в течение 20 мин; в/в капельного введения в дозе 1 г — 20 мкг/мл — в течение 30—60 мин. После в/м введения 40 мг  $C_{\max}$  в плазме, составляющая 34 мкг/мл, достигается примерно через 2 ч.  $T_{1/2}$  — 3—4 ч.

Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, последнее используют в родовой период (за 24 ч до родов) для стимуляции выработки сурфактанта легкими плода. Метаболиты обнаруживаются в материнском молоке.

**Метаболизируется** преимущественно в печени, метаболиты (11-кето и 20-оксисоединения) не обладают гормональной активностью и **выводятся** преимущественно почками (около 85% введенной дозы обнаруживается в течение 24 ч в моче и около 10% — в кале). При хронической почечной недостаточности выведение не меняется.

### Показания

- Системные заболевания соединительной ткани (обострение или поддерживающая терапия): **СКВ, острая ревматическая лихорадка, дерматомиозит (полимиозит); системные некротизирующие васкулиты**; аллергические реакции (тяжелого течения): крапивница, отек Квинке, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная экзантема, поллиноз, аллергический ринит, бронхиальная астма тяжелого течения, сывороточная болезнь, анафилактический шок, анафилактические реакции; атопический дерматит, контактный дерматит (с поражением большой поверхности кожи), гранулематозные заболевания кожи; кожные заболевания: пузырьчатка,

буллезный герпетический дерматит, синдром Стивенса—Джонсона, эксфолиативный дерматит, микозы, псориаз, себорейный дерматит; интерстициальные заболевания легких (острый альвеолит, фиброз легких, саркоидоз II—III ст.), легочный туберкулез, аспирационная пневмония; язвенный колит, болезнь Крона, локальный энтерит, гепатит; аутоиммунные заболевания почек и печени; **ревматический артрит, острый подагрический артрит, посттравматический остеоартрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит**, синдром Стилла у взрослых, хронический старческий полиартрит, бурсит, острый неспецифический тендосиновит, **псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, синовит при остеоартрозе, эпикондилит**, острый лимфатический и миелоидный лейкозы, агранулоцитоз, панмиелопатия, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура взрослых (только в/в), вторичная тромбоцитопения у взрослых, эритробластопения (эритроцитарная анемия), врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия; лимфома, миелома; рассеянный склероз, миастения, туберкулезный менингит (с соответствующей химиотерапией); глазные болезни: герпес, воспаление переднего сегмента, диффузный увеит и хориоидит, симпатическая офтальмия, кератит, хориоретинит, неврит зрительного нерва, ирит и иридоциклит.

- Паллиативное лечение в составе комбинированной терапии — лейкозы, лимфома; аллергические заболевания глаз (аллергические язвы роговицы, аллергический конъюнктивит); респираторные заболевания: бериллиоз, синдром Леффлера (не поддающийся др. терапии); рак легкого (в комбинации с цитостатиками); пересадка органов; отек мозга вследствие опухоли, связанный с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или травмой головы.
- Шок вследствие надпочечниковой недостаточности; шок (ожоговый, травматический, кардиогенный), негнойный тиреоидит; рассеянный склероз; надпочечниковая недостаточность (синдром Аддисона, адреногенитальный синдром, врожденная гипоплазия надпочечников, состояние после удаления надпочечников).
- Гиперкальциемия, связанная с раковым процессом, тошнота и рвота при проведении цитостатической терапии.
- Местное введение или инфильтрация (для введения в синовиальную жидкость или мягкие ткани (депо-форма): вспомогательная терапия в остром периоде синовита, ревматоидного артрита (моно-, олигоартрит), подагрического артрита, эпикондилита, неспецифического тендосиновита, посттравматического остеоартроза, артроза, периартрита, спондилита, тендовагинита; при неврите, невралгии (особенно

ишиалгия, брахиалгия, лумбаго); при язвенном колите — в клизмах.

- Для введения в патологические очаги (депо-форма): келоидные рубцы, локализованные гипертрофические, инфилтративные и воспалительные очаги при красном плоском лишае, псориазических бляшках, кольцевидных гранулемах, атопическом дерматите, дискоидной красной волчанке, диабетическом липоидном некрозиозе, гнездной алопеции; кистозные опухоли апоневроза или сухожилия.

### Способ применения и дозы

**В/м** — по 4—60 мг 1 р/сут.

**Внутрь** по 4—80 мг 1 р/сут.

**Внутрисуставно** 4—8 мг 1 р/сут (производится только депо-формой метилпреднизолона).

**Ректально** 40—120 мг 1 р/сут в виде клизм — раствор смешивают со 100 мл физиологического раствора для улучшения всасывания в сигмовидной и нисходящей кишке.

Максимальная разовая доза: 100 мг.

Максимальная суточная доза: 250 мг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Недоношенные дети.
- Для кратковременного лечения высокими дозами по жизненным показаниям противопоказания отсутствуют.

### Предостережения, контроль терапии

Метилпреднизолон рекомендуется вводить отдельно от других ЛС (в/в болюсно либо через другие капельные системы, как второй раствор), т.к. он образует нерастворимые соединения.

#### Во время лечения следует:

- избегать проведения вакцинации из-за возможного снижения иммунного ответа;
- при активном туберкулезном процессе применять лишь в сочетании с соответствующей противотуберкулезной терапией;
- учитывать, что метилпреднизолон не эффективен при септическом шоке (возможно повышение летальности) и вследствие слабого минералокортикоидного эффекта не используется для заместительной терапии при болезни Аддисона.
- при проведении инъекции новорожденному и особенно недоношенному ребенку использовать в качестве растворителя дистиллированную воду;
- соблюдать особую осторожность при введении пациентам с тяжелой артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью (необходим мониторинг ЭКГ и АД);
- у пациентов с сахарным диабетом контролировать уровень глюкозы в крови;
- проводить рентгенологический контроль за костно-суставной системой (снимки позвоночника, кисти);

- знать, что метилпреднизолон вызывает лейкоцитурию — это может иметь диагностическое значение для выявления скрытой лейкоцитурии при заболеваниях почек и мочевыводящих путей;

- при стрессах увеличить дозы;
- при несоблюдении правил приема учитывать возможность развития “синдрома отмены”;
- не вводить глубоко внутривенно, а депо-формы — нерекондованными способами (например в/в).

#### С осторожностью назначать:

- при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагите, гастрите, острой или латентной пептической язве, кишечном анастомозе (в ближайшем анамнезе), неспецифическом язвенном колите с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулите;
- при сахарном диабете, нарушении толерантности к углеводам, гиперлипидемии;
- при миастении, остеопорозе;
- при гипо- или гипертиреозе;
- при психических заболеваниях (в анамнезе);
- при простом, опоясывающем герпесе (вирусная фаза), ветряной оспе, кори; в период за 8 нед до вакцинации и 2 нед после;
- при амебиазе, стронгилоидозе, системном микозе;
- при активном, латентном туберкулезе, СПИДе;
- при хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии;
- при тяжелом нарушении функции печени (особенно сопровождающимся гипоальбуминемией) или почек;
- при полиомиелите (за исключением формы бульбарного энцефалита);
- при лимфоме после прививки БЦЖ;
- при открыто- и закрытоугольной глаукоме;
- при кормлении грудью;
- при внутрисуставном применении с искусственным суставом, нарушениях свертывающей системы крови, внутрисуставном переломе, периартикулярном инфекционном процессе (в т.ч. в анамнезе);
- для профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с амнионитом;
- при маточном кровотечении;
- при инфекционных заболеваниях матери, плацентарной недостаточности;
- при преждевременном разрыве оболочки плодного пузыря;
- при беременности (I триместр).

Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- стероидная язва;

- панкреатит;
- язвенный эзофагит;
- вздутие живота.
- Со стороны ЦНС:**
- головная боль;
- головокружение;
- повышение внутричерепного давления;
- псевдоопухоль мозжечка;
- изменения психики (бессонница, эйфория, депрессия, психоз);
- судороги.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы:**
- гипокалиемия (слабовыраженная);
- изменения на ЭКГ;
- метаболический алкалоз;
- сердечная недостаточность;
- повышение АД;
- тромбоз.
- Со стороны эндокринной системы:**
- синдром Иценко—Кушинга — нарушение распределения жира (лунообразное лицо, ожирение верхней половины тела);
- аменорея (у женщин);
- стрии;
- надпочечниковая недостаточность;
- снижение толерантности к глюкозе;
- стероидный диабет;
- гирсутизм.
- Со стороны обмена веществ:**
- отрицательный азотный баланс из-за катаболизма белков.
- Со стороны опорно-двигательного аппарата:**
- гипокальциемия;
- остеопороз;
- миопатия;
- атрофия скелетной мускулатуры;
- миастения;
- похудение (особенно при совместном применении антиметаболитов);
- замедление роста детей (преждевременное закрытие ядер окостенения);
- патологические переломы;
- разрыв сухожилий;
- асептический некроз головки плечевой и бедренной кости;
- артропатия по типу Шарко.
- Со стороны органа зрения:**
- повышение внутриглазного давления с риском повреждения зрительного нерва;
- задняя субкапсулярная катаракта;
- трофические изменения роговицы;
- экзофтальм.
- Со стороны кожных покровов:**
- петехии;
- экхимоз;
- стероидные угри;
- истончение и хрупкость кожи;
- стрии;
- пиодермия;
- кандидозы; гипо- и гиперпигментация;
- замедление процессов регенерации;

**Аллергические реакции:**

- крапивница;
- анафилактический шок;
- бронхоспазм.

**Другие эффекты:**

- обострение инфекций (в т.ч. протекавших латентно; появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация);
- повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- отеки;
- “синдром отмены”.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                                  | Результат   |
|--|---|
| АКТГ   | Усиление действия   |
| Антациды                                     | Снижение всасывания метилпреднизолона при одновременном назначении антацидов  |
| Антитиреоидные ЛС                            | Снижение клиренса метилпреднизолона при гипо- или повышении при гипертиреозе (дозу метилпреднизолона подбирают на основании результата функциональных тестов) |
| Барбитураты                                  | Снижение терапевтического действия  |
| Вакцины живые                                | Снижение эффективности вакцин (живые вакцины на фоне метилпреднизолона могут спровоцировать заболевание)  |
| Гипогликемические ЛС                         | Снижение действия гипогликемических ЛС  |
| Глюкокортикоиды                              | Повышение риска развития гипокальциемии   |
| Ингибиторы карбоангидразы                    | Повышение риска развития гипокальциемии   |
| Ингибиторы функции коры надпочечников        | При одновременном назначении необходимо повышение доз метилпреднизолона   |
| Натрийсодержащие ЛС                          | Повышение риска развития отеков и повышения АД  |
| НПВС   | Повышение опасности развития ulcerации ЖКТ и кровотечения   |
| Пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы | Увеличение клиренса, повышение $T_{1/2}$ , усиление терапевтических и токсических эффектов метилпреднизолона  |
| Производные кумарина                         | Усиление антикоагулянтного действия   |

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

| Группы и ЛС               | Результат  |
|---------------------------|--|
| Сердечные гликозиды       | Повышение риска возникновения аритмий  |
| Тиазидные диуретики       | Повышение риска развития гипокалиемии  |
| Тиреоидные гормоны        | Снижение клиренса метилпреднизолона при гипо- или повышение при гипертиреозе (дозу метилпреднизолона подбирают на основании результатов функциональных тестов)                                 |
| Амфотерицин В             | Повышение риска развития гипокалиемии  |
| Ацетилсалициловая кислота | Ускорение выведения ацетилсалициловой кислоты, снижение ее уровня в крови (при отмене метилпреднизолона уровень салицилатов в крови увеличивается и возрастает риск развития побочных явлений) |
| Изониозид                 | Увеличение метаболизма изониозидов, особенно у медленных ацетиляторов, снижение плазменных концентраций ЛС   |
| Индометацин               | Увеличение риска развития побочных эффектов метилпреднизолона за счет вытеснения его из связи с альбуминами  |
| Кетоконазол               | Снижение клиренса метилпреднизолона и увеличение токсичности   |
| Мекселидин                | Увеличение метаболизма мекселидина, особенно у медленных ацетиляторов, снижение плазменных концентраций ЛС   |
| Митотан                   | При одновременном назначении необходимо повышение доз метилпреднизолона  |
| Паратгормон               | Препятствуют остеопатии, вызываемой метилпреднизолоном   |
| Парацетамол               | Повышение риска развития гепатотоксичности за счет индукции печеночных ферментов и образования токсичного метаболита парацетамола  |
| Рифампицин                | Снижение терапевтического действия   |

| Группы и ЛС     | Результат   |
|-----------------|---|
| Соматотропин    | Снижение эффективности соматотропина при одновременном назначении с высокими дозами метилпреднизолона |
| Теофиллин       | Снижение терапевтического действия  |
| Фенитоин        | Снижение терапевтического действия  |
| Эргокальциферол | Препятствуют остеопатии, вызываемой метилпреднизолоном  |
| Этанол          | Повышение опасности развития язвы ЖКТ и кровотечения  |

**Синонимы**

Депо-Медрол (Бельгия), Дипо-Медрол (США), Медрол (Бельгия), Метилпреднизолон Софарма (Болгария), Метипред (Финляндия), Солу-Медрол (США)

## Метронидазол (Metronidazole)

Нитроимидазолы (Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

*P-р д/ин. 500 мг*

*P-р д/инф. 500 мг*

*Табл. 200 мг; 250 мг; 400 мг*

*Супп. ваг. 100 мг*

*Гель наружн. 1%*

*Сусп. орал. 200 мг/5 мл*

**Фармакокинетика**

Хорошо и быстро **всасывается** после приема внутрь, биодоступность около 100%;  $C_{max}$  достигается через 1—2 ч и составляет в зависимости от дозы от 6 до 40 мг/л; связывается с белками плазмы до 20%.

**Проникает** в ткани и жидкости организма, проходит гистогематические барьеры, обеспечивает терапевтические концентрации в ликворе и ткани мозга, проникает в грудное молоко. Медленно выводится из организма:  $T_{1/2}$  — 6—10 ч.

При повторных введениях кумулирует.

**Биотрансформируется** в печени с образованием двух метаболитов, из которых один (2-гидрокси-метил-метронидазол) обладает таким же антимикробным спектром, как метронидазол, но несколько уступает ему по степени активности; этот метаболит действует синергидно с метронидазолом, повышая его антимикробный эффект.

Метронидазол и его метаболиты **выводятся** в основном путем почечной экскреции до 60—80% причем, около 20% составляет неизмененный метронидазол; от 6 до 15% выводится с желчью и фекалиями.

## Показания

### Основные показания:

- заболевания, вызванные анаэробными бактериями, в том числе при смешанной аэробно-анаэробной инфекции (в комбинации с цефалоспоридами или фторхинолонами);
- инфекции нижних дыхательных путей (аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- интраабдоминальные инфекции (перитонит, абсцессы);
- инфекция мягких тканей, костей, суставов, инфекция полости рта, околозубных тканей;
- гинекологические инфекции: эндометрит, tuboовариальный абсцесс;
- инфекции ЦНС (абсцесс мозга, менингит);
- псевдомембранозный колит;
- бактериальные вагинозы;
- инфекции, вызванные простейшими:
  - трихомоноз;
  - амёбная дизентерия — кишечная и главным образом внекишечная генерализованная форма инфекции, включая амёбный абсцесс печени и мозга;
  - лямблиоз;
  - балантидиаз;
- комбинированная терапия инфекции, вызванной *H. pylori*.

### Дополнительные показания:

- драгункулез (ришта — возбудитель *Dra-cunculus medinensis*), для уменьшения воспалительной реакции вокруг образующихся язв;
- как радиосенсибилизирующее средство, парентерально, в высоких дозах по специальной методике при лучевой терапии опухолей; используется растворимая форма в виде гемисукцината метронидазола;
- профилактика:
  - анаэробной инфекции при хирургических вмешательствах;
  - трихомонадной инфекции (у половых партнеров).

## Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают во время или после еды, (или запивая молоком), не разжевывая.

Вводят **в/в** капельно, длительность инфузии 30—40 мин.

При **наружном применении** крем или гель наносят на предварительно очищенную кожу тонким слоем. При необходимости накладывают окклюзионную повязку. Нанесение крема и геля можно чередовать.

**Интравагинально** применяют в виде интравагинальных свечей или таблеток, одновременно с приемом внутрь. Во время курса лечения следует избегать половых контактов.

**Детям** для приема **внутрь** ЛС назначают в следующих дозах: в возрасте 1—3 лет — 1/4 дозы взрослого, в возрасте 3—7 лет — 1/3 дозы взрослого, 7—10 лет — 1/2 дозы взрослого.

ЛС в форме таблеток при трихомонозе назначают детям в возрасте 2—5 лет — 250 мг/сут; 5—10 лет — 250—375 мг/сут, старше 10 лет — 500 мг/сут. Суточную дозу следует разделить на 2 приема. Курс лечения — 10 дней.

При лямблиозе детям в возрасте до 1 года — по 125 мг/сут, 2—4 лет — по 250 мг/сут, 5—8 лет — по 375 мг/сут, старше 8 лет — по 500 мг/сут.

ЛС в форме суспензии для приема внутрь назначают при анаэробных бактериальных инфекциях детям в дозе 7 мг/кг каждые 8 ч, курс лечения — 7—10 дней.

Детям в возрасте до 12 лет при гнойно-септических заболеваниях вводят **в/в** капельно в разовой дозе 7,5 мг/кг по той же схеме, что и взрослым.

**Продолжительность** зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

### Режим дозирования при нарушении функции почек:

- при выраженных нарушениях функции почек (КК менее 10 мл/мин) суточную дозу для приема внутрь следует уменьшить в 2 раза;
- при в/в введении пациентам с хронической почечной недостаточностью и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и/или печеночной недостаточностью максимальная суточная доза — не более 1 г, кратность введения — 2 р/сут.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к производным нитроимидазола.
- Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.
- Беременность (I триместр).
- Период грудного вскармливания.

## Предостережения, контроль терапии

- Применение при беременности допустимо по жизненным показаниям во II и III семестрах при отсутствии более безопасных альтернативных средств.
- При применении у детей раннего возраста учитывать возможное увеличение периода полувыведения у новорожденных до 1 суток и более.
- При нарушении метаболической функции печени учитывать снижение метаболизма

метронидазола, увеличение концентрации ЛС в крови выше терапевтических и риск нежелательных реакций в связи с передозировкой.

- При смешанной аэробно-анаэробной инфекции и комбинированном применении с фторхинолонами контролировать возможные нежелательные реакции со стороны ЦНС (в клинических наблюдениях не отмечены).

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- диарея;
- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- кишечная колика;
- запоры;
- "металлический" привкус во рту;
- сухость во рту;
- глоссит;
- стоматит;
- панкреатит.

#### Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- нарушение координации движений;
- атаксия;
- спутанность сознания;
- раздражительность;
- депрессия;
- повышенная возбудимость;
- слабость;
- бессонница;
- головная боль;
- судороги;
- галлюцинации;
- периферическая нейропатия.

#### Со стороны мочевыводящей системы:

- дизурия;
- цистит;
- полиурия;
- недержание мочи;
- кандидоз;
- окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

#### Аллергические реакции:

- крапивница;
- кожная сыпь;
- гиперемия кожи;
- заложенность носа;
- лихорадка;
- артралгии;
- слезотечение.

#### Местные реакции:

- в месте в/в введения — тромбоз (боль, покраснение или отечность);
- при интравагинальном введении — ощущение жжения или раздражение полового члена у полового партнера;
- ощущение жжения или учащенное мочеиспускание;

- вульвит (зуд, жгучая боль или гиперемия слизистой оболочки в области наружных половых органов).

#### Другие эффекты:

- нейтропения;
- лейкопения;
- уплощение зубца Т на ЭКГ;
- после окончания отмены ЛС — развитие кандидоза влагалища.

### Передозировка

**Симптомы:** при приеме внутрь или в/в введении тошнота, рвота, анорексия.

**Лечение:** симптоматическое. Специфического антидота нет.

### Взаимодействие

Метронидазол для в/в введения не рекомендуется смешивать с другими ЛС.

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| ЛС, индуцирующие ферменты микросомального окисления в печени | Повышение элиминации метронидазола и уменьшение его концентрации в плазме крови  |
| Препараты лития (векуроний)                                  | Повышение концентрации лития в плазме крови и развитие симптомов интоксикации  |
| Варфарин и другие непрямые антикоагулянты                    | Усиление действия варфарина и других непрямым антикоагулянтов <sup>1</sup>   |
| Дисульфирам  | Возможно развитие неврологических симптомов <sup>2</sup>   |
| Циметидин  | Торможение метаболизма метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений |
| Этанол   | Непереносимость этанола (подобно дисульфираму) <sup>1</sup>  |

<sup>1</sup> При всех способах применения метронидазола

<sup>2</sup> Не следует назначать метронидазол пациентам, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель

### Синонимы

Акваметро (Индия), Апо-Метронидазол (Канада), Клион (Венгрия), Медазол (Хорватия), Метрогил (Индия), Метролакэр (Индия), Метронидазол Ватхэм (Россия), Метронидазол Никомед (Дания), Метронидазол-Русфар (Россия), Метронидазол-ТАТ (Россия), Метронидазол-Тева (Израиль), Розамет (Хорватия), Росекс (Франция), Трихазол (Индия), Трихоброл (Россия), Трихопол (Россия), Флагил (Индия), Эфлоран (Словения)

## Мидекамицин (Midecamycin)

Макролиды (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Табл., п.о., 400 мг

Пор.  $\theta$ /сusp. орал. 175 мг/5 мл

### Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ:  $C_{\max}$  после приема 600 мг — 0,8 мг/мл,  $T_{\max}$  — 1 ч. Концентрации выше, чем в сыворотке, создаются во внутренних органах (особенно в легких, миндалинах, бронхиальном секрете, околоушной и подчелюстной железах) и коже. Проникает внутрь клеток микроорганизма. Терапевтические концентрации сохраняются в течение 6 ч.  $T_{1/2}$  — 0,6—1,5 ч. **Метаболизируется** в печени с образованием двух фармакологически активных метаболитов. **Выводится** в основном с желчью, небольшая часть — с мочой (менее 10%).

### Показания

**Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями:**

- инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов (бронхит, пневмония, в т.ч. атипичная, тонзиллит, отит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции мочеполовых органов (в т.ч. негонokokковый уретрит);
- энтериты, вызываемые *Campylobacter*;
- трахома, бруцеллез, болезнь легионеров, скарлатина, рожа, дифтерия, коклюш.

### Способ применения и дозы

**Внутрь**, после еды. Детям младшего возраста — желателно в форме суспензии. Для приготовления суспензии к порошку из флакона необходимо добавить 100 мл дистиллированной воды, перед каждым употреблением суспензию взбалтывают. Срок годности приготовленной суспензии — 14 дней (при хранении в холодильнике).

Максимальная суточная доза для взрослых — 1,6 г.

Разовая доза для детей зависит от массы тела и составляет: при массе до 5 кг — 3,75 мл; 5—10 кг — 7,5 мл; 10—15 кг — 10 мл; 15—20 кг — 15 мл; 20—30 кг — 22,5 мл. **Продолжительность лечения** составляет 7—10 дней, при хламидийных инфекциях — 14 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.

### Предостережения, контроль терапии

**Во время лечения следует:**

- при длительном применении контролировать лабораторные показатели, характеризующие функцию печени, особенно у пациентов с заболеванием печени в анамнезе.

**С осторожностью назначать:**

- при беременности и кормлении грудью.

### Побочные эффекты

**Аллергические реакции:**

- крапивница;

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- анорексия;
- ощущение тяжести в эпигастрии;
- рвота;
- диарея;
- повышение активности “печеночных” трансаминаз;
- гипербилирубинемия.

**Другие эффекты:**

- слабость.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС                        | Результат  |
|------------------------------------|--|
| Алкалоиды спорыньи, карбамазепин   | Уменьшение метаболизма в печени алкалоидов спорыньи, карбамазепина |
| Непрямые антикоагулянты (варфарин) | Снижение выведения непрямых антикоагулянтов (варфарина)            |
| Циклосерин                         | Снижение выведения мидекамицина                                    |

### Синонимы

Макропен (Словения)



**Микофлюкан®  
(Mycoflucan®)**

Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия)

Флуконазол (Fluconazole)  
Противогрибковое средство класса  
триазольных противогрибковых средств

### Форма выпуска

Табл. 50 мг или 150 мг флуконазола

### Основные эффекты

Препарат **активен** при микозах, вызванных *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

### Фармакокинетика

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, уровни его в плазме (и относительная биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5—1,5 ч после приема, период полувыведения флуконазола составляет около 30 ч. Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Концентрации препарата в слюне и мокроте аналогичны его уровням в плазме. У больных грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% от уровня его в плазме.

### Показания

- Криптококкоз, включая криптококковый менингит и другие локализации этой инфекции (в т.ч. легкие, кожа), как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммуносупрессии (в т.ч. у больных СПИДом, при трансплантации органов); препарат может использоваться в качестве средства поддерживающей терапии для профилактики криптококковой инфекции у больных СПИДом.
- Генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивных кандидозных инфекций (инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей; лечение может проводиться у больных со злокачественными новообразованиями, у больных в отделениях интенсивной терапии, больных, проходящих курс цитостатической или иммуносупрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза.
- Кандидоз слизистых оболочек, в т.ч. полости рта и глотки, пищевода, неинвазивные бронхо-легочные инфекции, кандидурия, кандидозы кожи и слизистых оболочек, а также атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов (лечение может проводиться у больных с нормальной и пониженной функцией иммунитета); профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом.
- Генитальный кандидоз: вагинальный кандидоз (острый и хронический рецидивирующий), профилактическое применение с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит.
- Профилактика грибковых инфекций у больных злокачественными новообразованиями, которые предрасположены к таким инфекциям в результате химиотерапии цитостатиками или лучевой терапии.
- Микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области; отрубевидный лишай; онихомикоз; кандидоз кожи.
- Глубокие эндемичные микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз

и гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом.

### Способ применения и дозы Взрослые.

**При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях** доза обычно составляет 400 мг в первые сутки, а затем — по 200 мг. При недостаточной клинической эффективности доза препарата может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

**При атрофическом кандидозе полости рта, связанным с ношением зубных протезов**, Микофлюкан обычно назначают по 50 мг 1 р/сут в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

**При вагинальном кандидозе** Микофлюкан принимают однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат может быть использован в дозе 150 мг 1 раз в месяц. Длительность терапии определяют индивидуально: она варьирует от 4 до 12 месяцев. Некоторым больным может потребоваться более частое применение.

При баланите, вызванном *Candida*, Микофлюкан назначают однократно в дозе 150 мг внутрь.

**Дети.** Как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. У детей препарат не следует применять в суточной дозе, которая бы превышала таковую у взрослых.

Микофлюкан применяют ежедневно 1 р/сут.

У **новорожденных** флуконазол выводится медленно. В первые 2 недели жизни Микофлюкан назначают в той же дозе (в мг/кг), что и у детей более старшего возраста, но с интервалом в 72 ч. Детям в возрасте 2—4 недели ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

У **больных пожилого возраста** при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата. Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) режим дозирования следует скорректировать, как указано ниже.

**Применение препарата у больных с нарушениями функции почек.**

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизменном виде. При однократном приеме Микофлюкана (при вагинальном кандидозе) изменения дозы не требуется. При повторном назначении препарата больным с нарушенной функцией почек следует сначала ввести ударную дозу от 50 до 400 мг. Если клиренс креатинина (КК) составляет более 50 мл/мин, применяется обычная доза Микофлюкана (100% рекомендуемой дозы). При КК от 11 до 50 мл/мин применяется доза, равная 50% рекомендуемой. Больным, регулярно находящимся на диализе, одна доза препарата применяется после каждого сеанса гемодиализа.

**Противопоказания**

- Одновременный прием терфенадина или астемизола.
- Повышенная чувствительность к препарату или близким по структуре азольным соединениям.

**Беременность и лактация:**

- применение препарата у беременных нецелесообразно, за исключением тяжелых или угрожающих жизни форм грибковых инфекций, если предполагаемый эффект превышает возможный риск для плода;
- препарат находится в грудном молоке в тех же концентрациях, как и в плазме, поэтому его назначение в период лактации не рекомендуется.

**Побочные эффекты****Со стороны ЖКТ:**

- часто — тошнота, боль в животе, диарея, метеоризм.

**Со стороны кожи:**

- часто — кожная сыпь.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль.

**Другие эффекты:**

- у некоторых больных, особенно с такими заболеваниями, как СПИД или злокачественные новообразования, во время лечения флуконазолом могут наблюдаться изменения показателей крови, нарушения функции печени и почек;
- могут иметь место эксфолиативные кожные заболевания (синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), судороги, лейкопения, тромбоцитопения и алопеция;
- известны редкие случаи анафилактических реакций, как и при приеме других азолов.

**Передозировка**

В случае передозировки симптоматическое лечение (в том числе поддерживающие меры и промывание желудка) может дать адекватный эффект. Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез может ускорить выведение препарата. После 3-часового сеанса гемодиализа концентрация флуконазола в плазме уменьшается приблизительно на 50%.

**Регистрационное удостоверение: № 232450**

## Моксифлоксацин (Moxifloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны  
(Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Табл., п.о., 400 мг

**Фармакокинетика**

Достаточно быстро **всасывается** из ЖКТ: максимальные концентрации в крови достигаются через 1,5—2,5 ч; всасывание почти полное (биодоступность 90%). Связывается **белками** крови на 40%, имеет большой объем распределения (2—3 л/кг). Хорошо проникает в различные органы и ткани, включая ткани дыхательных путей, где создаются концентрации, превышающие сывороточные. Хорошо проникает в клетки (нейтрофилы, альвеолярные макрофаги), где содержится в концентрациях, намного превышающих внеклеточные. Длительно циркулирует в организме с периодом полуэлиминации 11—16 ч, что делает возможным его применение 1 р/сут. Подвергается в печени биотрансформации с образованием двух метаболитов. **Выводится** (неизмененный и метаболиты) с мочой в количестве 35—40%, с фекалиями — 60%.

В виду сбалансированности почечной и внепочечной элиминации выраженных изменений фармакокинетики при почечной и печеночной недостаточности не происходит.

**Показания**

- Внебольничная пневмония.
- Обострение хронического бронхита.
- Острый и хронический синусит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, простатит).
- В комплексной терапии туберкулеза легких.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь:** по 400 мг один р/сут, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, должны назначаться за 2 ч до или после приема моксифлоксацина).

**Длительность лечения:** обострение хронического бронхита — 5—10 дней, острый синусит — 7 дней, внебольничная пневмония — 7—10 дней, инфекции кожи и мягких тканей — 7 дней, пиелонефрит — 7—14 дней, простатит — 3—4 нед.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к моксифлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

**Предостережения, контроль терапии****С осторожностью назначать:**

- при заболеваниях ЦНС с предрасположенностью к судорогам;
- при врожденных или приобретенных заболеваниях, сопровождающихся удлинением интервала QT на ЭКГ;

- при нарушении электролитного баланса, особенно при гипокалиемии;
- при клинически значимой брадикардии;
- при клинически значимой сердечной недостаточности со сниженным левожелудочковым выбросом;
- при наличии аритмии в анамнезе;
- пациентам с нарушенной функцией печени (увеличение содержания трансаминаз более чем в 5 раз);

Не следует назначать пациентам, получающим ЛС, потенциально замедляющие проводимость сердца (антиаритмические средства классов Ia и III, трициклические антидепрессанты, нейролептики).

Во время лечения следует избегать солнечной инсоляции и УФ-облучения.

#### С осторожностью назначать:

- пациентам, у которых в анамнезе была тяжелая диарея при применении антибиотиков.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны ЦНС:

- судороги;
- головная боль;
- головокружение.

##### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- удлинение интервала QT на ЭКГ.

##### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- диспепсия;
- боли в животе;
- изменение вкуса;
- транзиторное повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы.

#### Передозировка

**Симптомы:** специфических симптомов нет.

**Лечение:** антидотов нет. Отмена ЛС. Промывание желудка. Адекватная гидратационная терапия. Назначение симптоматических ЛС.

#### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Антациды, содержащие алюминий и(или) магний; моксифлоксацина ЛС железа и цинка | Замедление всасывания глибенкламида в крови               |
| Глибенкламид   | Моксифлоксацин снижает концентрацию глибенкламида в крови |
| Дигоксин   | Увеличение максимальных концентраций дигоксина в крови    |

#### Синонимы

Авелокс (Германия)

## Мометазон (Mometasone)

Назальные глюкокортикоиды

#### Форма выпуска

*Крем наруж. 0,1%*

*Мазь наруж. 0,1%*

*Р-р наруж. 0,1%*

*Спрей наз. 50 мкг/доза*

#### Особенность химической структуры

Производное циклопентанпергидрофенантрена.

#### Механизм действия

См. "Беклометазон".

#### Основные эффекты

- Оказывает противовоспалительное, иммунодепрессивное и противоаллергическое действие. См. также "Беклометазон".
- При интраназальном применении местное действие проявляется в таких дозах, в которых препарат не вызывает системных эффектов. При длительном лечении не подавляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Начало клинически значимого эффекта отмечается в течение первых 12 ч после первого использования препарата.
- При ежедневной аппликации крема или раствора для наружного применения детям старше 2 лет с аллергическими дерматитами, терапевтический эффект проявляется в течение 3 нед.

#### Фармакокинетика

При интраназальном применении системная биодоступность составляет менее 0,1%, а мометазон практически не определяется в плазме (порог чувствительности метода 50 Пг/мл).

Небольшое количество лекарственного вещества, которое может попасть в ЖКТ при интраназальном применении, незначительно абсорбируется, но интенсивно метаболизируется при первом прохождении через печень. **Абсорбция** мометазона из 0,1% крема через нормальную кожу составляет 0,7% дозы за 8 ч после аппликации без повязки. При воспалении или повреждении кожи абсорбция ускоряется.

#### Показания

- Аллергический ринит (сезонный или круглогодичный) у взрослых и детей старше 3 лет.
- Хронический синусит (обострение, в составе комплексной терапии) у взрослых и детей с 12 лет.

#### Другие показания:

- псориаз, атопический дерматит, простой хронический лишай, экзема, зудящие дерматозы, укусы насекомых, ожоги I степени, солнечные

ожоги, красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка.

### Способ применения и дозы

**Интраназально** взрослым и детям старше 12 лет профилактическая и лечебная доза — 2 впрыскивания по 50 мкг в каждую половину носа 1 р/сут, суточная доза — 200 мкг. При необходимости доза может быть увеличена до 4 впрыскиваний в каждую половину носа, суточная доза — 400 мкг. После исчезновения симптомов болезни рекомендуется снижение дозы. Поддерживающая доза — 50 мкг в каждую половину носа, суточная доза — 100 мкг. При лечении синуситов — по 2 впрыскивания (100 мкг) в каждую половину носа 2 р/сут.

Детям от 3 до 12 лет — 1 впрыскивание (50 мкг) в каждую половину носа в день.

После первоначального "калибровочного" периода в течение первых 6—7 нажатий кнопки пульверизатора устанавливается стереотипная подача ЛС, при которой с каждым нажатием кнопки происходит выброс 50 мкг суспензии мометазона.

**Наружно** взрослым и детям с 2 лет. Крем и мазь наносят на пораженные участки кожи тонким слоем 1 р/сут. Лосьон в количестве нескольких капель наносят на пораженные участки (в т.ч. волосистой части головы) и втирают мягкими движениями до полного впитывания.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Инфекционные заболевания слизистой оболочки носа, недавно перенесенное оперативное вмешательство или травма носа (пока раны не заживут полностью).
- Детский возраст (до 3 лет — для интраназального применения, до 2 лет — для кожного применения).
- Период лактации (раствор спиртовой для наружного применения).

### Предостережения, контроль терапии

- Не применять в офтальмологии.
- Во время лечения необходимо осматривать слизистую оболочку носа: в случае развития бактериальной или грибковой инфекции лечение следует отменить.
- Перед использованием ингалятора проводят 6—7 "калибровочных" нажатий. После перерыва в лечении в течение 2 нед и более перед применением проводят повторную "калибровку". Перед употреблением флакон встряхивают.
- Регулярно контролировать функцию коры надпочечников.
- Назначать при беременности и кормлении грудью в тех случаях, когда предполагаемая

польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца; при этом использовать небольшие дозы и применять коротко.

### С осторожностью назначать:

- при туберкулезе (активный или латентный);
- при грибковой, бактериальной, системной вирусной инфекции;
- при *Herpes simplex* с поражением глаз;
- при длительной системной терапии ГКС;
- при беременности;
- в период лактации.

### Побочные эффекты

#### Со стороны дыхательной и пищеварительной систем:

- жжение;
- зуд;
- раздражение;
- сухость и атрофия слизистой оболочки полости носа;
- носовые кровотечения;
- заложенность носа;
- ринорея;
- фарингит;
- кашель;
- чихание;
- хриплость;
- кандидоз слизистой оболочки полости носа и глотки;
- бронхоспазм;
- уменьшение ощущения запаха или вкуса;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- диарея.

#### Со стороны кожных покровов:

- сухость;
- раздражение;
- жжение;
- зуд;
- покалывание;
- пощипывание;
- фолликулит;
- угревая сыпь;
- атрофия кожи;
- гиперестезия;
- гипертрихоз;
- гипопигментация;
- периоральный дерматит;
- аллергический контактный дерматит;
- мацерация кожи;
- присоединение вторичной инфекции;
- стрии;
- потница.

#### Другие эффекты:

- головная боль;
- головокружение;
- слабость;
- при длительном применении (особенно в высоких дозах) возможны разнообразные системные побочные эффекты;

- у новорожденных, чьи матери во время беременности применяли ГКС, возможна надпочечниковая недостаточность.

**Синонимы**

Назонекс (Бельгия), Элоком (Бельгия)

## Монтелукаст (Montelukast)

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

**Форма выпуска**

Табл. жев. 5 мг

Табл., п.о., 5 мг

**Механизм действия**

Блокирует CysLT<sub>1</sub>-рецепторы цистеиновых лейкотриенов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>), является избирательным антагонистом лейкотриена D<sub>4</sub>; в дыхательных путях уменьшает действие лейкотриенов — медиаторов хронического персистирующего воспаления, поддерживающего гиперреактивность бронхов при БА. Также см. "Зафирлукаст".

**Основные эффекты**

- Предотвращает избыточное образование секрета в бронхах, отек слизистой оболочки дыхательных путей. Уменьшает тяжесть течения БА и частоту астматических приступов.
- Высокоактивен при приеме внутрь.
- Бронхолитическое действие развивается в течение одного дня и сохраняется долго.
- Эффективен у пациентов с легкой персистирующей БА, не контролируемой только бронходилататорами.

**Фармакокинетика**

После приема внутрь быстро и достаточно полно всасывается. Время достижения C<sub>max</sub> составляет 2—3 ч. Биодоступность — 64—73%. Связывается с белками плазмы на 99%. Интенсивно метаболизируется в печени (CYP3A4, 2C9). T<sub>1/2</sub> — 2,7—5,5 ч. Выводится главным образом с желчью. Плазменный клиренс — 45 мл/мин.

В отличие от зафирлукаста не ингибирует микросомальные ферменты печени.

**Показания**

- БА (профилактика и длительное лечение).
- "Аспириновая" БА.
- БА физических нагрузок.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** назначают независимо от приема пищи взрослым и подросткам старше 15 лет по 10 мг 1 р/сут (перед сном). Детям 6—14 лет — по 5 мг/сут (одна жевательная таблетка).

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (до 6 лет).

**Предостережения, контроль терапии**

- Рекомендуется продолжать прием и после достижения значимого улучшения.
  - Не следует использовать для купирования острых астматических приступов, не заменяет ингаляционных бронходилататоров.
- С осторожностью назначать:**
- при беременности;
  - в период лактации.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- абдоминальная боль;
- гастроэнтерит;
- тошнота;
- повышение активности трансаминаз сыворотки.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль (18%);
- головокружение;
- астения или повышенная утомляемость.

**Со стороны органов дыхания:**

- кашель;
- заложенность носа;
- синусит;
- фарингит.


**Другие эффекты:**

- гриппоподобный синдром;
- зубная боль;
- пиурия (редко);
- аллергические реакции.

**Синонимы**

Сингуляр (Нидерланды)

# Н

 **Назонекс  
(Nasonex)**  
Schering-Plough Central East AJ  
(Швейцария)

---

Мометазон (Mometasone)  
Назальные глюкокортикоиды

## Форма выпуска

Водный назальный спрей (120 стандартных доз по 50 мкг)

## Механизм действия и основные эффекты

Мометазона фуруат является синтетическим глюкокортикоидом для местного применения. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов. Тормозит высвобождение медиаторов воспаления. Повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, что обуславливает снижение высвобождения арахидоновой кислоты и, соответственно, угнетение синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты — циклических эндоперекисей, P<sub>g</sub>. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, что уменьшает воспалительный экссудат и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, приводит к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции. Уменьшает воспаление за счет снижения образования субстанции хемотаксиса (влияние на "поздние" реакции аллергии), тормозит развитие "немедленной" аллергической реакции (обусловлено торможением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и снижением высвобождения из тучных клеток медиаторов воспаления).

В исследованиях с провокационными тестами с нанесением антигенов на слизистую оболочку носовой полости была продемонстрирована высокая противовоспалительная активность назального спрея Назонекс как в ранней, так и в поздней стадии аллергической реакции. Это было подтверждено снижением (по сравнению с плацебо) уровня гистамина и активности эозинофилов, а также уменьшением (по сравнению с исходным уровнем) числа эозинофилов, нейтрофилов и белков адгезии эпителиальных клеток.

## Фармакокинетика

Мометазона фуруату свойственна пренебрежимо малая биодоступность ( $\leq 0,1\%$ ), и при назначении в виде ингаляции он практически не определяется в плазме крови, даже при использовании чувствительного метода определения с порогом чувствительности, равным 50 пг/мл. В связи с этим соответствующих фармакокинетических данных для данной лекарственной формы не существует. Суспензия мометазона фуруата очень слабо всасывается в желудочно-кишечном тракте. То небольшое количество суспензии мометазона фуруата, которое может попасть в желудочно-кишечный тракт после носовой ингаляции, еще до экскреции с мочой или желчью подвергается активному первичному метаболизму.

## Показания

- Лечение сезонного или круглогодичного аллергического ринита у взрослых, подростков и детей с 2-летнего возраста.
- Использование в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении антибиотиками обострений синуситов у взрослых (в том числе старческого возраста) и подростков с 12 лет.
- Профилактическое лечение сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения (рекомендуется за две-четыре недели до предполагаемого начала сезона пыления).

## Способ применения и дозы

### Лечение сезонного или круглогодичного аллергического ринита.

**Для взрослых больных (в том числе старческого возраста) и подростков с 12 лет** обычно рекомендуемая профилактическая и терапевтическая доза препарата составляет 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю один раз в день (общая суточная доза 200 мкг). После достижения лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до одной ингаляции в каждую ноздрю один раз в день (общая суточная доза 100 мкг).

В случае если уменьшения симптомов заболевания не удается достичь применением препарата в рекомендуемой терапевтической дозе, суточная доза может быть увеличена до четырех ингаляций в каждую ноздрю один раз в день (общая суточная

доза 400 мкг). После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы.

Начало действия препарата обычно отмечается клинически в течение первых 12 часов после первого применения препарата.

**Для детей 2—11 лет** рекомендуемая терапевтическая доза — 1 ингаляция (50 мкг) в каждую ноздрию один раз в день (общая суточная доза 100 мкг).

**Вспомогательное лечение обострений синуситов.**

**Взрослые (в том числе старческого возраста) и подростки с 12 лет:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет 2 ингаляции (по 50 мкг) в каждую ноздрию два раза в день (общая суточная доза 400 мкг).

В случае если уменьшения симптомов заболевания не удается достичь применением препарата в рекомендуемой терапевтической дозе, суточная доза может быть увеличена до четырех ингаляций в каждую ноздрию два раза в день (общая суточная доза 800 мкг). После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы.

После 12-месячного лечения назальным спреем Назонекс не возникало признаков атрофии слизистой носа; кроме того, мометазона фуолат способствует нормализации гистологической картины при исследовании биоптатов слизистой носа.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к какому-либо из компонентов назального спрея Назонекс.
- Присутствие нелеченной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости.
- Недавнее оперативное вмешательство или травма носа — до заживления раны.
- Дети в возрасте до двух лет. В связи с отсутствием данных о применении назального спрея Назонекс у детей в возрасте до двух лет препарат не может быть рекомендован для лечения больных этой возрастной группы.
- Туберкулезная инфекция (активная или латентная) респираторного тракта, нелеченная грибковая, бактериальная, системная вирусная инфекция или инфекция, вызванная *Herpes simplex* с поражением глаз. (В виде исключения назначение препарата при перечисленных инфекциях возможно по указанию врача и с большой осторожностью.)

### Предостережения, контроль терапии

#### Применение во время беременности и лактации.

- После интраназального назначения препарата в максимальной терапевтической дозе мометазон не определяется в плазме крови даже в минимальной концентрации.
- Однако, в связи с тем, что специальных, хорошо контролируемых исследований действия препарата у беременных не проводилось, На-

зонекс следует назначать беременным, матерям, кормящим грудью, или женщинам детородного возраста только, если ожидаемая польза от его назначения оправдывает потенциальный риск для плода или новорожденного.

### Побочные эффекты

- Носовые кровотечения возникали с частотой, несколько большей, чем при использовании плацебо (5%) и, как правило, прекращались самостоятельно и не были тяжелыми.
- Частота возникновения всех других нежелательных явлений (головная боль, фарингит, ощущение жжения в носу, раздражение слизистой оболочки носа) была сопоставимой с частотой их возникновения при назначении плацебо.
- При проведении плацебоконтролируемых клинических испытаний у детей, когда назальный спрей Назонекс применялся в суточной дозе 100 мкг в течение года, задержки роста у детей не отмечалось.
- При продолжительном лечении назальным спреем Назонекс признаков подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не наблюдалось.

### Регистрационное удостоверение:

П № 014744/01-2003 от 11.02.2003

## Недокромил (Nedocromil)

Стабилизаторы мембран тучных клеток

### Форма выпуска

Аэроз. доз. 2 мг/доза

### Механизм действия

См. "Кромоглицевоая кислота". В легких угнетает аксон-рефлекс и высвобождение сенсорных регуляторных пептидов (субстанция Р и др.).

### Основные эффекты

- Близок по действию к кромоглицевоая кислоте. При местном применении на уровне бронхиального дерева оказывает противовоспалительное действие. Длительное непрерывное применение уменьшает гиперреактивность бронхов, улучшает дыхательную функцию, уменьшает интенсивность и частоту возникновения приступов удушья и выраженность кашля.
- Обладает большей эффективностью при легких и среднетяжелых формах БА. При приеме уменьшается ночная симптоматика и снижается потребность в дневном назначении бронхорасширяющих препаратов.

- Терапевтический эффект развивается к концу первой недели.

### Фармакокинетика

После ингаляции 10—18% оседает на стенках бронхиального дерева. 5—6% введенной дозы **абсорбируются** в системный кровоток (при многократных ингаляциях — 17%). Незначительное количество (2—3%) абсорбируется из ЖКТ. До 89% обратимо **связывается** с белками плазмы у больных БА.  $C_{max}$  достигается через 5—90 мин.  $T_{1/2}$  — 1,5—3,5 ч. **Не метаболизируется**, выводится в неизменном виде почками (около 70%) и с калом (приблизительно 30%).

### Показания

- БА (различного генеза).
- Бронхоспастический синдром (вызываемый рядом стимулов: холодный воздух, вдыхаемые аллергены, атмосферные загрязнения) — аэрозоль.
- Аллергический ринит — спрей назальный.

### Другие показания:

- аллергический конъюнктивит — глазные капли.

### Способ применения и дозы

**Аэрозоль** назначают взрослым (включая лиц пожилого возраста) и детям старше 12 лет: сначала по 2 ингаляционные дозы (4 мг) 4 р/сут. По достижении адекватного контроля за симптомами заболевания возможен переход на поддерживающую терапию по 2 ингаляционных дозы 2 р/сут.

Детям старше 5 лет рекомендуется аэрозоль с синхронером, от 2 до 5 лет — стандартный дозированный аэрозоль со спейсером.

Спрей назальный: **при интраназальном применении** используют в суточной дозе 10,4 мг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (до 2 лет — эффективность и безопасность применения не установлены).

### Предостережения, контроль терапии

- Предназначен для регулярного ежедневного использования и не должен применяться для купирования остро развившегося приступа удушья.

### С осторожностью назначать:

- при беременности (I триместр);
- при кормлении грудью;
- недокормил и кромоглициевая кислота одинаково эффективны и безопасны для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у больных БА.

### Побочные эффекты

#### Со стороны дыхательной системы:

- кашель (1—10%);

- бронхоспазм;
- ринит, заложенность носа;
- инфекции верхних дыхательных путей (1—10%).

#### Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту (1—10%);
- тошнота и/или рвота (1—10%);
- диспепсия, диарея (1—10%);
- абдоминальная боль (1—10%);
- неприятные вкусовые ощущения (> 12%);
- повышение активности АЛТ (1—10%).

#### Другие эффекты:

- головная боль ( $\approx$ 10%), тремор (1—10%);
- аллергические реакции.

### Передозировка

**Симптомы:** вероятность передозировки крайне низка.

**Лечение:** в случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС   | Результат         |
|---|-------------------|
| Ипратропия бромид, пероральные и ингаляционные формы глюкокортикоидов, пероральные и ингаляционные формы $\beta$ -адреномиметиков, теофиллин и другие производные метилксантина | Усиление действия |

### Синонимы

Тайлед мент (Великобритания)

## Никетамид (Nikethamide)

Стимуляторы дыхания

### Форма выпуска

Капли для приема внутрь 25%

P-р  $\theta$ /ин. 25%

P-р для приема внутрь 25%

### Особенность химической структуры

Диэтиламид никотиновой кислоты.

### Механизм действия

Складывается из двух компонентов: центрального и периферического. Центральный компонент обусловлен непосредственным влиянием на дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, приводящим к их возбуждению (особенно проявля-

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ется при угнетении этих центров). Периферический компонент связан с возбуждением хеморецепторов каротидных и аортального телец.

**Основные эффекты**

- Стимулирует ЦНС, оказывает прямое и рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров, что приводит к увеличению частоты и глубины дыхательных движений и повышению АД.
- Непосредственного влияния на сердце и сосуды не оказывает.

**Фармакокинетика**

**Абсорбция** — высокая, не зависит от пути введения. Подвергается быстрому метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов. **Выводится** в основном почками.

**Показания**

- Асфиксия, в т.ч. новорожденных.
- Коллапс.
- Нарушение кровообращения при инфекционных заболеваниях.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** назначают взрослым по 15—40 капель 2—3 р/сут, детям — количество капель, равное количеству лет, детям (от 10 лет) — по 10 капель 2—3 р/сут.

**П/к, в/м, в/в** взрослым по 1—2 мл 2—3 р/сут. Высшие дозы для взрослых: разовая — 2 мл, суточная — 6 мл. Введение в вену производят медленно.

П/к и в/м инъекции болезненны. Для уменьшения болевых ощущений предварительно можно ввести прокаин.

Детям вводят п/к 0,1—0,75 мл в зависимости от возраста.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Предрасположенность к судорогам, эпилепсия, тонико-клонические судороги в анамнезе.
- Гипертермия у детей.
- Беременность.

**Предостережения, контроль терапии**

- Имеет малую широту терапевтического действия (возможны судороги).
- При в/в введении действует кратковременно.

- В настоящее время применение в качестве стимулятора дыхания во многих странах весьма ограничено (в частности, никетамид отсутствует в фармакопее США).

**Побочные эффекты****Со стороны ЦНС:**

- чувство тревоги.

**Со стороны кожных покровов:**

- гиперемия кожи лица;
- зуд.

**Другие эффекты:**

- мышечные подергивания (начинающиеся с круговых мышц рта);
- рвота;
- аритмии;
- инфильтрация и болезненность в месте введения;
- аллергические реакции.

**Передозировка**

**Симптомы:** тонико-клонические судороги.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат                              |
|--|--|
| Анксиолитики   | Ослабление их действия                 |
| Антидепрессанты  | Усиление их эффектов                   |
| Антипсихотические средства, в т.ч. производные фенотиазина | Ослабление их действия                 |
| Наркотические анальгетики                                  | Ослабление их действия                 |
| Противоэпилептические средства                             | Ослабление их действия                 |
| Психостимуляторы   | Усиление их эффектов                   |
| Снотворные средства  | Ослабление их действия                 |
| Средства для общей анестезии                               | Уменьшение эффекта никетамида          |
| Парааминосалициловая кислота                               | Уменьшение эффекта никетамида          |
| Резерпин   | Увеличение риска возникновения судорог |

**Синонимы**

Кордиамин (Россия), Кордиамин (Украина), Кордиамин для инъекций (Россия), Кордиамин-Дарница (Украина), Кордиамин-Русфар (Россия)

# О

## Оксациллин (Oxacillin)

Пенициллины (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Пор. д/ин. 250 мг; 500 мг

Табл. 250 мг; 500 мг

### Фармакокинетика

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации оксациллина в крови составляют 6,5 мг/л, после приема внутрь в той же дозе — 2 мг/л. Пища снижает биодоступность оксациллина.  $T_{1/2}$  в крови — 0,6—0,8 ч. Оксациллин на 90% связывается с белками плазмы. Метаболизирует в организме с образованием неактивных метаболитов. **Выводится** с мочой в виде неизмененного препарата и метаболитов (40%), остальное количество выводится с фекалиями. Период полувыведения составляет 0,6—0,8 ч. При почечной недостаточности существенной аккумуляции ЛС не происходит.

### Показания

- Документированные стафилококковые инфекции, вызванные чувствительными к метициллину штаммами *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков.
- В качестве средства эмпирической терапии при предполагаемой стафилококковой инфекции (острый гнойный артрит, острый остеомиелит, катетер-ассоциированный сепсис, внебольничные инфекции кожи и мягких тканей (фурункулы, карбункулы, панариций), острый мастит.
- Эндокардит трикуспидального клапана у наркоманов.

### Способ применения и дозы

**В/м и в/в** в дозе 4—12 г/сут (с интервалом 4—6 ч).

Детям — в/м или в/в по 200—400 мг/кг/сут (с интервалом 4—6 ч), внутрь — по 40—50 мг/кг/сут (с интервалом 6 ч).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

### Предостережения, контроль терапии

- При применении оксациллина в больших дозах необходимо контролировать печеночные ферменты в крови.

- В период беременности и кормления грудью назначают только по жизненным показаниям. При необходимости использовать в период лактации следует прекратить грудное вскармливание. Нецелесообразно применять при инфекциях, вызванных чувствительными к бензилпенициллину микроорганизмами.

### С осторожностью назначать:

- при указаниях в анамнезе на аллергические реакции и/или бронхиальную астму;
- при указаниях в анамнезе на энтероколит на фоне применения антибиотиков;
- при хронической почечной недостаточности;
- при беременности;
- в период кормления грудью.

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции немедленного типа:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

#### Со стороны ЦНС:

- судороги;
- головная боль;
- головокружение.

#### Со стороны почек:

- интерстициальный нефрит (очень редко).

#### Местные реакции:

- боль при в/м введении.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;

#### Со стороны системы кроветворения:

- тромбоцитопения (редко).

### Передозировка

**Симптомы:** судороги, нарушение сознания.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| Аминогликозиды   | Не совместимы в растворе   |
| Слабительные средства                                    | Уменьшение всасывания из ЖКТ   |
| ЛС, блокирующие канальцевую секрецию (в т.ч. пробенецид) | Повышение концентрации оксациллина в крови   |
| ЛС, оказывающие гепатотоксическое действие               | Усиление гепатотоксического действия <sup>1</sup>  |
| Метотрексат  | Повышение токсичности метотрексата вследствие конкуренции за канальцевую секрецию <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> Избегать одновременного назначения

<sup>2</sup> Может потребоваться увеличение доз кальция фолината (антидот антагонистов фолиевой кислоты) и более длительное его применение

**Синонимы**

Оксациллин-АКОС (Россия), Оксациллин-КМП (Украина), Оксациллин-ТАТ (Россия), Оксациллин-Ферейн (Россия)

**Окселадин (Oxeladin)**

Противокашлевые средства

**Форма выпуска**

Капс. 40 мг

Сироп 10 мг/5 мл

**Механизм действия**

Довольно избирательно угнетает кашлевой центр продолговатого мозга.

**Основные эффекты**

- Не проявляет наркотического действия, тормозит кашлевой рефлекс, не оказывая депрессивного влияния на дыхательный центр.

**Фармакокинетика**

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ.  $C_{max}$  достигается через 4–6 ч.

**Показания**

- Сухой кашель (ринофарингит, трахеобронхит, бронхит, грипп, пневмония, коклюш, корь).
- Аллергический кашель.
- Кашель курильщиков.

**Способ применения и дозы**

Внутри следует принимать капсулы только взрослым: по 40 мг утром и вечером. Капсулу

проглатывают, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды.

Сироп назначают взрослым по 16–40 мг (2–5 дозированных ложек) в день; детям до 4 лет — по 8–16 мг (1–2 дозированной ложки) в день; детям 4–14 лет — по 16–24 мг (2–3 дозированных ложки) в день.

Таблетки: взрослым обычно по 20 мг 3–4 р/сут. Детям — только в исключительных случаях, в возрасте 2–7 лет — по 5–10 мг 3 р/сут, 8–14 лет — по 10 мг 3–4 р/сут, 15–18 лет — по 10 мг 3–4 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Бронхоспазм.
- Бронхоэктатическая болезнь.
- Бронхиальная астма.
- Бронхит, сопровождающийся кашлем с трудноотделяемой мокротой.
- Детский и подростковый возраст (капсулы — до 18 лет).

**Побочные эффекты**

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- гастралгия.

**Со стороны ЦНС:**

- сонливость;
- утомляемость.

**Передозировка**

**Симптомы:** нарушение дыхания и деятельности ССС.

**Лечение:** симптоматическая терапия.

**Синонимы**

Пакселадин (Франция)

**Оксиметазолин (Oxymethazoline)**

Адреномиметики-деконгестанты

**Форма выпуска**

Капли наз. 0,025%; 0,01%; 0,05%

Спрей наз. доз. 0,05%

**Особенность химической структуры**

Производное имидазолина.

**Механизм действия**

При местном применении стимулирует  $\beta$ -адренорецепторы и суживает кровеносные сосуды, что сопровождается уменьшением секреции слизистой оболочки.

**Основные эффекты**

- Оказывает сосудосуживающее и деконгестивное действие. Поэтому при интраназальном введении уменьшается отечность слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей, а при закапывании в конъюнктивальный мешок уменьшается отечность конъюнктивы.
- Действие проявляется через 15 мин после применения и продолжается в течение 6—8 ч.

**Показания**

- Ринит аллергической и инфекционно-воспалительной этиологии.
- Синусит.
- Евстахиит.
- Сенная лихорадка.
- Отек конъюнктивы.
- Аллергический конъюнктивит.
- Конъюнктивит неинфекционной этиологии (например, дым, пыль, воздействие ветра и солнца, хлорированная вода, искусственное освещение).

**Способ применения и дозы**

**Интраназально** взрослым и детям старше 12 лет закапывают по 1—2 капли 0,025—0,05% раствора в каждый носовой ход 2—3 р/сут или по 2—3 впрыскивания в каждую ноздрю с интервалом 10—12 ч. Детям от 6 до 12 лет — по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю.

При застойных явлениях и отеке конъюнктивы — по 1—2 капли 0,025% раствора в каждый конъюнктивальный мешок.

Кратность применения можно увеличить до 4 раз.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Атрофический ринит.
- Беременность.
- Период лактации.
- Сердечная недостаточность.
- Аритмии.
- Выраженный атеросклероз.
- Артериальная гипертензия.
- Гипертиреоз.
- Сахарный диабет.
- Выраженная почечная недостаточность.
- Закрытоугольная глаукома.
- Детский возраст (до 6 лет — для глазных капель).

**Предостережения, контроль терапии**

- В рекомендованной дозе без консультации с врачом можно использовать не более 3 дней.
- Избегать попадания препарата, предназначенного для интраназального введения, в глаза.
- Препарат оказывает влияние на зрение, возможно снижение скорости реакции.

**Побочные эффекты****Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- сердцебиение.

**Со стороны дыхательной системы:**

- преходящая сухость и жжение слизистой оболочки носа;
- сухость во рту и горле;
- чихание;
- при длительном интраназальном применении — тахифилаксия, реактивная гиперемия слизистой оболочки носа, атрофия слизистой оболочки.

**Со стороны ЦНС:**

- повышенная возбудимость;
- головокружение;
- головная боль;
- бессонница.

**Другие эффекты:**

- тошнота;
- при введении в конъюнктивальную полость — мидриаз, парез аккомодации, раздражение конъюнктивы и окружающих тканей, ретракция века.

**Передозировка**

**Симптомы:** при интраназальном использовании — тахикардия, повышение АД, угнетение ЦНС; при использовании глазных капель — раздражение и сухость глаз, мидриаз, повышение ВГД.

**Лечение:** симптоматическое.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                       | Результат   |
|-----------------------------------|---|
| Аминогликозиды                    | Повышение риска нефротоксического действия (особенно у больных с почечной недостаточностью) |
| Цефалоспорины                     | Повышение риска нефротоксического действия  |
| Местные анестетики                | Замедление всасывания местных анестетиков препаратов и удлинение и/или усиление их действия |
| Другие сосудосуживающие препараты | Возможно взаимное усиление побочных эффектов  |
| Трициклические антидепрессанты    | Повышение АД  |
| Ингибиторы МАО                    | Повышение АД  |

**Синонимы**

Називин (Германия), Назол (США), Оксиметазолин (Беларусь), Фазин (США), Фервекс спрей от насморка (Канада)


**Окис Турбухалер  
(Oxis Turbuhaler)**

AstraZeneca

Формотерол (Formoterol)  
Селективные  $\beta_2$ -адреномиметики  
продолгированного действия

**Форма выпуска и состав**

*Турбухалер, пластиковый ингалятор, содержащий 60 доз препарата.*

*Каждая ингалируемая доза содержит 6 мкг или 12 мкг формотерола фумарата дигидрата. Соответствующая доза, доставляемая в легкие, содержит 4,5 мкг или 9 мкг формотерола фумарата дигидрата, а также вспомогательное вещество — лактозы моногидрат.*

**Основные эффекты**

Оказывает бронхорасширяющее действие при обратимой обструкции дыхательных путей. Тералевитический эффект достигается через 1—3 мин и продолжается около 12 ч.

**Фармакокинетика**

После ингаляции быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме создается через 15 мин. Средняя доля препарата, попадающего в легкие после ингаляции, — 21—37% от ингалируемой дозы. Связывается с белками плазмы  $\approx$  на 50%. Подвергается метаболизму путем глюкуронирования и О-деметилирования. 6—10% ингалируемой дозы выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения — в среднем 8 ч.

**Показания**

При **бронхиальной астме** в дополнение к кортикостероидам:

- для регулярной поддерживающей терапии;
- для профилактики приступов, вызванных физической нагрузкой;
- для купирования приступов бронхоспазма.

При **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**:

- для профилактики и лечения бронхо-обструктивных симптомов.

**Способ применения и дозы**

При **БА и ХОБЛ**.

**Взрослым** по 1 или 2 ингаляции (4,5 мкг/доза) или по 1 ингаляции (9 мкг/доза) 1 или 2 р/сут.

Суточная доза для регулярной поддерживающей терапии при **БА** — 8 ингаляций (4,5 мкг/доза) или 4 ингаляции (9 мкг/доза), при **ХОБЛ** — 4 ингаляции (4,5 мкг/доза) или 2 ингаляции (9 мкг/доза).

При необходимости дополнительные ингаляции, свыше рекомендованных для регулярной поддерживающей терапии, могут приниматься пациентом для купирования приступов бронхоспазма или облегчения бронхо-обструктивных симптомов до максимальной суточной дозы 54 мкг. Не рекомендуется принимать более 27 мкг для купирования одного приступа.

**Детям 6 лет и старше** — по 2 ингаляции (4,5 мкг/доза) или 1 ингаляция (9 мкг/доза) 1 или 2 р/сут (не более 18 мкг/сут).

Для профилактики приступов БА, вызванных физической нагрузкой детям и взрослым, — 2 ингаляции (4,5 мкг/доза) или 1 ингаляция (9 мкг/доза) перед физической нагрузкой.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к формотеролу или лактозе.
- Возраст до 6 лет.

**Предостережения, контроль терапии**

- Пациентам с сахарным диабетом в начале лечения следует дополнительно контролировать концентрацию глюкозы в крови.
- У пациентов с тяжелым циррозом печени следует ожидать замедление метаболизма препарата.
- В период беременности следует применять только в исключительных случаях, особенно избегая применения в I триместре и перед родами.
- В период кормления грудью назначать не следует, так как данные о проникновении в грудное молоко отсутствуют.
- Детям до 6 лет назначать не следует в связи с отсутствием достаточной информации для данной возрастной группы.

**Побочные эффекты**

**Со стороны ЦНС:**

- часто<sup>1</sup> — головная боль;
- редко<sup>2</sup> — возбуждение, беспокойство, нарушение сна;
- в отдельных случаях — головокружение.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- часто — учащенное сердцебиение;
- редко — тахикардия;
- очень редко<sup>3</sup> — мерцание предсердий, наджелудочковая тахикардия, экстрасистолии;
- в отдельных случаях — стенокардия, удлинение интервала QTc, изменение артериального давления.

<sup>1</sup> > 1/100

<sup>2</sup> < 1/100

<sup>3</sup> < 1/1000

**Со стороны скелетно-мышечной системы:**

- часто — тремор;
- редко — мышечные судороги.

**Со стороны дыхательных путей:**

- очень редко — бронхоспазм.

**Со стороны ЖКТ:**

- в отдельных случаях — тошнота, нарушение вкуса.

**Аллергические реакции:**

- очень редко — сыпь, крапивница, зуд.

**Метаболические нарушения:**

- очень редко — гипокалиемия/гиперкалиемия;
- в отдельных случаях — гипергликемия.

**Другие эффекты:**

- в отдельных случаях — реакции гиперчувствительности.

**Передозировка**

**Симптомы:** возможны тремор, головная боль, учащенное сердцебиение, тахикардия, гипергликемия, гипокалиемия, удлинение интервала QTc, аритмия, тошнота и рвота.

**Лечение:** симптоматическое и поддерживающее. С осторожностью (риск развития бронхоспазма) под контролем содержания калия в сыворотке крови можно назначать кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат  |
|--|--|
| $\beta$ -адреноблокаторы   | Полная или частичная блокада действия формотерола                                  |
| Производные ксантина, глюкокортикоиды, диуретики   | Усиление гипокалиемии и повышение риска аритмий при лечении сердечными гликозидами |
| Симпатомиметики  | Усиление побочных эффектов формотерола   |
| Гуанидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные средства, ингибирующие моноаминоксидазу, трициклические антидепрессанты | Удлинение интервала QT и повышение риска развития желудочковых аритмий             |
| Ингибиторы MAO, включая фуразолидон и прокарбазин, леводопа, L-тироксин, окситоцин, алкоголь   | Повышение риска побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы           |
| Анестетики из группы галогенизированных углеводородов  | Повышение риска развития аритмий   |

**Регистрационное удостоверение:**

П № 013937/01-2002

**Офлоксацин  
(Ofloxacin)**Хинолоны и фторхинолоны  
(Антимикробные ЛС)**Форма выпуска**Табл., п.о., 200 мг  
Р-р  $\partial$ /инф. 200 мг**Фармакокинетика**

Хорошо и полно (биодоступность составляет 96—100%) **всасывается** при приеме внутрь. Максимальные концентрации в крови определяются через 1—2 ч и зависят от дозы.  $T_{1/2}$  составляет 6—7 ч.

Связывается белками крови на 25%, имеет большой объем распределения (около 100 л). Достаточно равномерно распределяется в организме, хорошо проникает в различные органы и ткани. В больших количествах содержится в клетках (макрофаги, нейтрофилы).

**Биотрансформируется** в печени в небольших количествах (около 5%).

**Выводится** преимущественно почками (80—90%) в основном в неизмененном виде. В небольших количествах выводится с желчью, фекалиями.

При почечной недостаточности наблюдаются выраженные изменения в фармакокинетике ЛС.

**Показания**

- Тяжелые инфекции нижних дыхательных путей.
- Туберкулез легких (в комплексе с противотуберкулезными ЛС).
- Инфекции кожи и мягких тканей (госпитальная пневмония, тяжелое обострение хронического бронхита, бронхоэктазы).
- Инфекции костей и суставов.
- Интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом).
- Инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, простатит).
- Гинекологические инфекции.
- Сепсис/бактериемия.
- Гонорея.
- Урогенитальный хламидиоз.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь:** по 200—400 мг 2 р/сут или 400—800 мг 1 р/сут 7—10 дней; таблетки принимают не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, применяют за 2 ч до или после приема офлоксацина).

**В/в** (капельно 0,5—1 ч): по 200—400 мг 1—2 р/сут.

При почечной недостаточности дозируют в зависимости от клиренса креатинина.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к офлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Заболевания ЦНС, сопровождающиеся судорожным синдромом.

**Предостережения, контроль терапии**

- У детей применяется только при угрозе жизни (из-за риска развития побочных эффектов).
- При быстром в/в введении возможно резкое снижение АД.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- диспепсия;
- тошнота;
- рвота;
- понос;
- анорексия;
- боль в животе;
- сухость во рту;
- псевдомембранозный колит;
- гепатит;
- желтуха.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение;
- нарушение сна.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- зуд.

**Со стороны системы кровотока:**

- апластическая анемия;
- агранулоцитоз;
- панцитопения.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- коллапс.

**Со стороны костно-мышечной системы:**

- тендинит;
- миалгия;
- артралгия.

**Со стороны мочевыводящей системы:**

- острый интерстициальный нефрит.

**Метаболические реакции:**

- гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом).

**Местные реакции:**

- при применении в офтальмологии: ощущение жжения и дискомфорта в глазах, покраснение, зуд и сухость конъюнктивы, светобоязнь, слезотечение.

**Другие эффекты:**

- васкулит;
- вагинит;
- дисбактериоз;
- фотосенсибилизация.

**Передозировка**

**Симптомы:** специфических симптомов нет.

**Лечение:** антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка, адекватная гидратационная терапия, назначение симптоматических средств.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                                 | Результат   |
|---|---|
| Антациды, содержащие алюминий и(или) магний | Уменьшение всасывания офлоксацина <sup>1</sup>              |
| Солевые слабительные                        | Уменьшение всасывания офлоксацина <sup>1</sup>              |
| Гепарин                                     | Несовместимость (в растворе риск преципитации) <sup>2</sup> |
| Глибенкламид                                | Увеличение концентрации глибенкламида в плазме крови        |
| Железа сульфат                              | Уменьшение всасывания офлоксацина <sup>1</sup>              |
| Метотрексат                                 | Замедление выведения офлоксацина                            |
| Пробенецид                                  | Замедление выведения офлоксацина                            |
| Сукральфат                                  | Уменьшение всасывания офлоксацина <sup>1</sup>              |
| Фуросемид                                   | Замедление выведения офлоксацина                            |
| Циметидин                                   | Замедление выведения офлоксацина                            |
| Цинк  | Уменьшение всасывания офлоксацина <sup>1</sup>              |

<sup>1</sup> Интервал между приемами ЛС не менее 2 ч

<sup>2</sup> Нельзя смешивать в одной емкости

**Синонимы**

Веро-Офлоксацин, Офлоксацин-ICN, Тирифид, Таридин (Россия); Заноцин, Офло,Таривид (Индия); Заноцин (Ирландия), Офлоксин-200 (Чешская Республика); Таривид (Германия)



**Офрамакс  
(Oframax)**

**Ranbaxy Laboratories (Индия)**

Цефтриаксон (Ceftriaxone)  
Цефалоспорины III поколения

**Форма выпуска**

Пор. д/ин. 250 мг; 1000 мг, фл.

**Механизм действия и фармакокинетика**

Цефалоспориновый антибиотик III поколения. Действует бактерицидно. Механизм действия обусловлен подавлением синтеза клеточных

мембран микроорганизмов. Высокоустойчив к действию бета-лактамаз. Единственный цефалоспориин пролонгированного действия. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

### Показания

Офрамекс показан для лечения заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами.

- Инфекции дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого).
- Инфекции ЛОР-органов (острый отит, острый тонзиллит, мастоидит).
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингоофорит).
- Гонорея (в т.ч. у беременных).
- Сифилис (в т.ч. у беременных).
- Сепсис.
- Бактериальный эндокардит.
- Бактериальный менингит (в т.ч. у новорожденных).
- Инфекции костей и суставов.
- Абдоминальные инфекции, включая перитонит и инфекции желчевыводящих путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Болезнь Лайма.

- Шигеллез.
- Периперационная профилактика.

### Способ применения и дозы

Офрамекс вводят в/в или в/м. Суточная доза для взрослых составляет 1—2 г 1 р/сут, в зависимости от вида и тяжести инфекции. Максимальная суточная доза не должна превышать 4 г, разделенных на два введения в сутки.

Для лечения тяжелых инфекций у детей (кроме менингита) рекомендуемая суточная доза составляет 50—75 мг/кг (не более 2 г), 2 р/сут через 12 ч.

При лечении менингита суточная доза в 100 мг/кг (не более 4 г) 2 р/сут с интервалом 12 ч.

Для лечения неосложненных гонококковых инфекций рекомендуется разовое в/м введение препарата в дозе 250 мг.

Для лечения раннего сифилиса рекомендуется вводить 500 мг 1 р/сут в течение 10 дней.

При лечении нейросифилиса — 1 г 1 р/сут в течение 14 дней.

Для периперационной профилактики применяется разовое введение 1 г препарата за 0,5—2 ч до операции.

### Регистрационное удостоверение:

П № 12523/01-2000 от 21.12.2000

# П

**Панклав**  
**(Panklav)**  
Немофарм (Югославия)

Амоксициллин/клавуланат  
(Amoxicillin/clavulanate)  
Пенициллины

## Форма выпуска и состав

Таблетки Панклава 375 мг № 15.

Табл. 250 мг/125 мг, покрытая оболочкой, содержит: амоксициллин (в форме тригидрата) 250 мг, клавулановая кислота (в форме калиевой соли) 125 мг.

Таблетки Панклава 625 мг № 20.

Табл. 500 мг/125 мг, покрытая оболочкой, содержит: амоксициллин (в форме тригидрата) 500 мг, клавулановая кислота (в форме калиевой соли) 125 мг.

## Основные эффекты

Панклав представляет собой комбинацию амоксициллина — полусинтетического пенициллина с широким спектром антибактериальной активности и клавулановой кислоты — необратимого ингибитора бета-лактамаз (II, III, IV, V типа; не активен в отношении I типа). Клавулановая кислота образует стойкий инактивированный комплекс с указанными ферментами и защищает амоксициллин от потери антибактериальной активности, вызванной продукцией бета-лактамаз, как основными возбудителями и ко-патогенами, так и условнопатогенными микроорганизмами. Данная комбинация обеспечивает высокую бактерицидную активность Панклава.

Панклав обладает широким спектром антибактериального действия. **Активен** в отношении как чувствительных к амоксициллину штаммов, так и в отношении штаммов, продуцирующих бета-лактамазы:

- **грамположительные аэробы:** *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. bovis*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Listeria* spp., *Enterococcus* spp;
- **грамотрицательные аэробы:** *Bordetella pertussis*, *Brucella* spp., *Campylobacter jejuni*, *E. coli*, *Gardnerella vaginalis*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Pasteurella multocida*,

*Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Yersenia enterocolitica*;

- **анаэробы:** *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Actinomyces israeli*.

## Показания

Панклав предназначен для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллин/клавулановая кислота штаммами:

- инфекции ЛОР-органов (острый и хронический синусит, острый и хронический отит, тонзиллит, фарингит);
- инфекции дыхательных путей (острые и хронические бронхиты и пневмонии, эмпиема плевры);
- инфекции мочевыводящих путей (в том числе циститы, уретриты, пиелонефриты);
- инфекции в гинекологии (в том числе сальпингит, сальпингоофорит, эндометрит, септический аборт, пельвиоперитонит);
- инфекции костей и суставов (в том числе хронический остеомиелит);
- инфекции кожи и мягких тканей (в том числе флегмона, раневая инфекция);
- инфекции желчных путей (холецистит, холангит);
- заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, шанкرويد);
- одонтогенные инфекции.

## Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Взрослым и детям старше 12 лет (или более 40 кг массы тела) обычная доза в случае легкого и среднетяжелого течения инфекций составляет: одна таблетка 250 мг/125 мг 3 р/сут.

При тяжелом течении инфекций назначают по 2 таблетки 250 мг/125 мг 3 р/сут или по 1 таблетке 500/125 мг 3 р/сут.

Максимальная суточная доза клавулановой кислоты (в форме калиевой соли) составляет для взрослых — 600 мг и 10 мг/кг массы тела для детей.

Максимальная суточная доза амоксициллина составляет 6 г для взрослых и 45 мг/кг массы тела для детей.

Курс лечения составляет 5—14 дней. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без повторного медицинского осмотра.

Дозировка при одонтогенных инфекциях: 1 таблетка 625 мг каждые 12 ч в течение 5 дней.

Дозировка при почечной недостаточности умеренной степени (клиренс креатинина 10—30 мл/мин) составляет: 1 таблетка 500/125 мг каждые 12 ч; при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) — 1 таблетка 500/125 мг каждые 24 ч.

При анурии интервал между дозированием следует увеличить до 48 ч и более.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к цефалоспоридам и др. бета-лактамам антибиотикам), инфекционный мононуклеоз (в т.ч. при появлении кореподобной сыпи).

### С осторожностью назначать:

- при беременности, в период лактации;
- при тяжелой печеночной недостаточности;
- при заболеваниях ЖКТ (в т.ч. колит в анамнезе, связанный с применением пенициллинов), ХПН.

### Предостережения, контроль терапии

- При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов крововетворения, печени и почек.
- С целью снижения риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ следует принимать препарат во время еды.

### Побочные эффекты

Наблюдаются редко и носят слабовыраженный характер.

### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, повышение активности “печеночных” трансаминаз;
- в единичных случаях — холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит.

### Аллергические реакции:

- крапивница; эритематозные высыпания;
- редко — мультиформная эритема, анафилактический шок, отек Квинке, синдром Стивенса—Джонсона;
- крайне редко — эксфолиативный дерматит.

### Другие эффекты:

- кандидоз, развитие суперинфекции, обратимое увеличение протромбинового времени.

Регистрационное удостоверение:  
П № 014651/01-2002 от 20.12.02

## Парацетамол (Ацетаминофен) Paracetamol (Acetaminophen)

НПВС

### Форма выпуска

Каплеты 500 мг

Капли для приема внутрь 100 мг/мл

Капли для приема внутрь детск. 80 мг/0,8 мл

Капс. 325 мг; 500 мг

Пор. доз. д/р-ра для приема внутрь детск. 80 мг; 150 мг

Пор. доз. д/р-ра для приема внутрь детск. пор. раствор. 240 мг

Р-р д/ин. 150 мг/мл

Р-р для приема внутрь 24 мг/мл; 120 мг/5 мл

Р-р для приема внутрь детск. 30 мг/мл

Р-р стер.

Сироп 120 мг/5 мл; 125 мг/5 мл; 200 мг/5 мл; 2,4%

Сироп детск. 160 мг/5 мл с вишн.

Супп. 125 мг; 150 мг; 500 мг

Супп. детск. 50 мг; 100 мг; 250 мг

Супп. рект. 80 мг; 125 мг; 150 мг; 250 мг; 300 мг;

500 мг; 600 мг

Супп. рект. детск. 125 мг; 0,25 г; 0,05 г; 0,1 г

Сусп. для приема внутрь 120 мг/5 мл;

250 мг/5 мл

Сусп. для приема внутрь детск. 120 мг

Сусп. для приема внутрь детск. 120 мг/5 мл; 2,4%

Табл.

Табл. 200 мг; 325 мг; 500 мг

Табл. дел. 125 мг

Табл. жев. 80 мг

Табл. жев. детск. 80 мг

Табл., п.о., 500 мг

Табл. раствор. 500 мг

Табл. шип. 500 мг; 1 г

Эликсир

### Принадлежность к подгруппе, особенность химической структуры

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, производное парааминофенола.

### Механизм действия

Ингибирует ЦОГ преимущественно в мозге, что приводит к снижению синтеза ПГ в ЦНС. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие у него противовоспалительного эффекта.

### Основные эффекты

- Оказывает обезболивающее и жаропонижающее действие.
- Отсутствие угнетающего влияния на синтез ПГ в периферических тканях обуславливает отсутствие отрицательного влияния у парацетамола на водно-солевой обмен (за-

держка натрия и воды) и слизистую оболочку ЖКТ.

### Фармакокинетика

**Абсорбция** — высокая,  $C_{\max}$  достигается через 0,5—2 ч;  $C_{\max}$  — 5—20 мкг/мл. Связывается с белками плазмы на 15%. **Проникает** через ГЭБ. Менее 1% принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко. Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме достигается при его назначении в дозе 10—15 мг/кг.

**Метаболизируется** в печени на 90—95%, из них 80% вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов; 17% подвергается гидроксилированию с образованием активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом и образуют неактивные метаболиты (8%). При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. При этом ведущую роль играет токсичный метаболит — N-ацетил-p-бензохинонимин.  $T_{1/2}$  — 1—4 ч. **Выводится** в основном почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% в неизменном виде. У пожилых больных снижается клиренс препарата и увеличивается  $T_{1/2}$ .

### Показания

- Лихорадочный синдром, в т.ч. при инфекционно-воспалительных заболеваниях.
- Болевой синдром легкой и средней степени выраженности.

### Другие показания:

- артралгия, миалгия, невралгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают с большим количеством жидкости через 1—2 ч после приема пищи (прием сразу после еды приводит к задержке наступления действия).

**Взрослым и подросткам старше 12 лет** (масса тела более 40 кг) — разовая доза 500 мг; максимальная разовая доза — 1 г. Кратность назначения — до 4 р/сут. Максимальная суточная доза — 4 г; максимальная продолжительность лечения — 5—7 дней. У пациентов с нарушениями функции печени или почек, синдромом Жильбера, у пожилых больных суточная доза должна быть уменьшена и увеличен интервал между приемами.

### Дети.

Максимальная суточная доза для детей до 6 мес (до 7 кг) — 350 мг; до 1 года (до 10 кг) — 500 мг; до 3 лет (до 15 кг) — 750 мг; до 6 лет (до 22 кг) — 1000 мг; до 9 лет (до 30 кг) — 1500 мг; до 12 лет (до 40 кг) — 2000 мг. В виде суспензии детям 6—12 лет — по 10—20 мл (в 5 мл — 120 мг); 1—6 лет — 5—10 мл; 3 мес — 1 год — 2,5—5 мл. Дозу для детей в возрасте от 1 до 3 мес определяют индиви-

дуально. Кратность назначения — 4 р/сут, интервал между каждым приемом — не менее 4 ч.

Максимальная продолжительность лечения без консультации врача — 3 дня (при приеме в качестве жаропонижающего средства) и 5 дней (в качестве обезболивающего).

**Ректально.** Взрослым — по 500 мг 1—4 р/сут; максимальная разовая доза — 1 г; максимальная суточная доза — 4 г.

**Детям** 12—15 лет — 250—300 мг 3—4 р/сут; 8—12 лет — по 250—300 мг 3 р/сут; 6—8 лет — по 250—300 мг 2—3 р/сут; 4—6 лет — по 150 мг 3—4 р/сут; 2—4 лет — по 150 мг 2—3 р/сут; 1—2 лет — по 80 мг 3—4 р/сут; от 6 мес до 1 года — по 80 мг 2—3 р/сут; от 3 мес до 6 мес — по 80 мг 2 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Период новорожденности (до 1 мес).

### Предостережения, контроль терапии

- При продолжающемся лихорадочном синдроме на фоне применения парацетамола более 3 дней, а при болевом синдроме — более 5 дней, требуется консультация врача.
- Риск развития повреждений печени возрастает у больных с алкогольным гепатитом.
- Искажает показатели лабораторных исследований при количественном определении содержания глюкозы и мочевой кислоты в плазме.
- Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени.
- Сироп содержит 0,06 ХЕ сахарозы в 5 мл, что следует учитывать при лечении больных сахарным диабетом.

### С осторожностью назначать:

- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при доброкачественной гипербилирубинемии (в т.ч. синдром Жильбера, вирусный гепатит, алкогольное поражение печени), алкоголизме;
- при беременности;
- в период лактации;
- пациентам пожилого возраста;
- детям грудного возраста (до 3 мес);
- при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- сироп при сахарном диабете;
- при заболеваниях системы крови.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- боль в эпигастрии;
- повышение активности “печеночных” ферментов, как правило, без развития желтухи;
- гепатонекроз (дозозависимый эффект).

#### Со стороны ЦНС:

- обычно развиваются при приеме высоких доз — головокружение, психомоторное возбуждение и нарушение ориентации.

**Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек:**

- кожный зуд;
- сыпь на коже и слизистых оболочках (обычно эритематозная или уртикарная);
- отек Квинке;
- мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса—Джонсона);
- токсический эпидермальный некролиз (Синдром Лайелла).

**Со стороны эндокринной системы:**

- гипогликемия (вплоть до гипогликемической комы).

**Со стороны системы кроветворения:**

- анемия, в т.ч. гемолитическая (особенно у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
- сульфогемоглобинемия и метгемоглобинемия (цианоз, одышка, боль в сердце);
- при длительном применении в больших дозах — апластическая анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз.

**Со стороны мочевыделительной системы:**

- при приеме больших доз — нефротоксичность (почечная колика, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз).

**Передозировка**

**Симптомы:** клиническая картина острой передозировки развивается в течение 6—14 ч после приема парацетамола. Симптомы хронической передозировки проявляются через 2—4 сут после превышения дозы препарата.

**Симптоматика острой передозировки:** острая печеночная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства (диарея, снижение аппетита, тошнота и рвота, дискомфорт в брюшной полости и/или абдоминальная боль), повышение потоотделения.

**Симптоматика хронической передозировки:** развивается гепатотоксический эффект, характеризующийся общими симптомами (боль, слабость, адинамия, повышенное потоотделение) и специфическими, характеризующими поражение печени. В результате может развиваться гепатонекроз.

Гепатотоксический эффект парацетамола может осложняться развитием печеночной энцефалопатии (угнетение высшей нервной деятельности, в т.ч. нарушения мышления, агитация и ступор), судороги, угнетение дыхания, кома, отек мозга, нарушение свертывания крови, развитие ДВС-синдрома, гипогликемия, метаболический ацидоз, аритмия, коллапс.

Редко нарушение функции печени развивается молниеносно и может осложняться ОПН (тубулярный некроз).

**Лечение:** введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона — метионина через 8—9 ч после передозировки и ацетилцистеина — в первые 12 ч (пока не наступили необратимые изменения). Необходимость в прове-

дении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема. Используют гемодиализ или гемосорбцию.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| Барбитураты   | Снижение эффективности и повышение гепатотоксичности парацетамола при длительном использовании барбитуратов                                    |
| Ингибиторы микросомального окисления в печени, в т.ч. циметидин   | Снижение риска развития гепатотоксического действия  |
| Индукторы микросомального окисления в печени, в т.ч. фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты, гепатотоксичные препараты | Увеличение продукции гидроксированных активных метаболитов (риск развития тяжелой интоксикации даже при небольшой передозировке)               |
| Непрямые антикоагулянты   | Повышение их эффекта в результате снижения синтеза прокоагулянтных факторов в печени   |
| НПВС  | Повышение риска развития анальгетической нефропатии и почечного папиллярного некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности |
| Салицилаты  | Повышение риска развития рака почки или мочевого пузыря при одновременном длительном применении парацетамола в высоких дозах и салицилатов     |
| Урикозурические препараты   | Снижение их эффективности  |
| Дифлунизал  | Повышение плазменной концентрации парацетамола на 50% и увеличение риска гепатотоксичности   |
| Этанол  | Повышение риска развития острого панкреатита   |

**Синонимы**

Адол (ОАЭ), Далерон (Словения), Детский Панадол (Португалия), Детский Панадол (Франция),

Детский Тайленол (США), Доломол (Иордания), Ибуклин (Индия), Калпол (Великобритания), Калпол 6 плюс (Великобритания), Медипирин 500 (Словацкая Республика), Панадол (Греция), Панадол (Ирландия), Паракодамол (Болгария), Параскофен (Болгария), Парацет (Беларусь), Парацетамол (Польша), Парацетамол (Россия), Парацетамол (Франция), Парацетамол (Эстония), Парацетамол 325 мг (Украина), Парацетамол МС (Россия), Парацетамол сироп 2,4% (Беларусь), Парацетамол сироп 2,4% (Россия), Парацетамол таблетки 0,2 г (Беларусь), Парацетамол таблетки 0,2 г (Россия), Парацетамол таблетки 0,2 г (Украина), Парацетамол таблетки 0,5 г (Россия), Парацетамол-АКОС (Россия), Парацетамол-Дарница (Украина), Парацетамол-Н.С. (Россия), Парацетамол-Ратиофарм (Германия), Парацетамол-Русфар (Россия), Проходол (Россия), Проходол детский (Россия), Суппозитории ректальные для детей (Россия), Суппозитории ректальные с парацетамолом 0,5 г (Россия), Тайленол (США), Тайленол для младенцев (США), Цефекон Д (Россия), Эффералган (Франция), Эффералган максимум (Франция), Эффералган с витамином С (Франция)

## Пефлоксацин (Pefloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны  
(Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Табл. 400 мг  
Табл., п.о., 400 мг  
Р-р д/ин. 400 мг

### Фармакокинетика

Быстро и полно (биодоступность около 90%) всасывается из ЖКТ после приема внутрь: максимальная концентрация в крови достигается через 1,5 ч; длительно циркулирует в организме ( $T_{1/2}$  — 8—10 ч). В небольших количествах связывается с белками крови (25—30%), имеет большой объем распределения (более 100 л). Хорошо проникает в различные органы и ткани; **проникает** в СМЖ лучше, чем другие фторхинолоны.

В значительных количествах **метаболизирует** в печени с образованием двух основных метаболитов: N-оксида-пефлоксацина, N-деметил-пефлоксацина (норфлоксацин, обладающий хорошей антимикробной активностью). С мочой **выводится** около 60% от дозы, из них только 9% приходится на неизмененный пефлоксацин, а остальная часть — на его метаболиты. Небольшое количество пефлоксацина **выводится** с желчью и значительная часть — с фекалиями.

В виду преимущественно внепочечного механизма элиминации пефлоксацина (почечный клиренс ЛС составляет только 10% от общего клиренса) его кинетика при почечной недостаточности меняется не столь выражено, как у ЛС, выводящихся главным образом почками; наряду с этим при печеночной недостаточности изменения кинетики пефлоксацина могут быть выраженными.

### Показания

- Госпитальная пневмония.
- Инфекции печени, желчевыводящих путей и другие интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции ЖКТ (сальмонеллез, брюшной тиф).
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, простатит).
- Менингит, вызванный *Enterobacteriaceae*, устойчивыми к цефалоспорином III поколения.
- Гинекологические инфекции.

### Способ применения и дозы

#### Внутрь и в/в.

Внутрь: по 400 мг 2 р/сут, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, применяют за 2 ч до или после приема пефлоксацина).

В/в (при тяжелых инфекциях): капельно (1 ч); первая доза 800 мг, затем по 400 мг 2 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пефлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

### Предостережения, контроль терапии

#### С осторожностью назначать:

- с атеросклерозом сосудов головного мозга;
- с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью;
- с эпилепсией и судорожным синдромом.

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции (встречаются редко):

- кожный зуд;
- сыпь;
- крапивница.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- бессонница;
- слабость;
- тремор;
- судороги.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боли в животе.

**Со стороны системы кроветворения:**

- нейтропения;
- тромбоцитопения.

**Другие эффекты:**

- миалгия;
- артралгия;
- тендинит;
- фоточувствительность;
- корректировка режима дозирования.

**Передозировка**

**Симптомы:** специфических симптомов нет.

**Лечение:** антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка, адекватная гидратационная терапия, назначение симптоматических средств.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС                                 | Результат   |
|---|---|
| Антациды, содержащие магний и(или) алюминий | Замедление всасывания пefлоксацина                                      |
| Антикоагулянты                              | Потенцирование действия антикоагулянтов                                 |
| Непрямые антикоагулянты                     | Пefлоксацин снижает протромбиновый индекс                               |
| Пробеницид                                  | Замедление выведение пefлоксацина                                       |
| Теofilлин                                   | Повышение концентрации теofilлина в крови                               |
| Циметидин                                   | Увеличение показателя $T_{1/2}$ и снижение общего клиренса пefлоксацина |

**Синонимы**

Абактал, Пefлоксацина мезилат (Россия), Абактал (Словения); Пefлокс-400, Перти, Юникпеп (Индия), Пefлацине (Венгрия)

**Полидекса с фенилэфрином (Polydexa with phenylephrine)**

Laboratoires du Docteur E. BOUCHARA (Франция)

---

Полимиксин В, неомицин/фенилэфрин/дексаметазон  
Антибиотики/деконгестанты/ глюкокортикоиды

**Форма выпуска и состав**

Спрей назальный, флакон с распылителем 15 мл.

Состав: на 1 мл

Неомицина сульфат 10 мг (6,5 тыс. ЕД);

Полимиксин В сульфат 10 тыс. ЕД;

Дексаметазона метасульфобензоат 250 мкг;

Фенилэфрина гидрохлорид 2,5 мг.

**Вспомогательные вещества:** метилпарабен, лития хлорид, лимонной кислоты моногидрат, лития гидроксид, макроголь 400, полисорбат 80, вода дистиллированная.

**Основные эффекты**

Комбинированный препарат для местного применения в оториноларингологии. Терапевтический эффект обусловлен противомикробным действием двух антибиотиков разных групп, противовоспалительным действием дексаметазона, а также сосудосуживающим действием фенилэфрина.

При сочетании антибиотиков неомицина и полимиксин В значительно расширяется спектр антимикробной активности препарата на большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания полости носа и околоносовых пазух. Неомицин — антибиотик аминокликозидного ряда — проявляет наибольшую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

- Полимиксин В — антибиотик из группы полимиксинов — наиболее активен в отношении грамотрицательной флоры: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Дексаметазон — кортикостероид, оказывающий выраженное противовоспалительное действие за счет влияния на механизм воспалительной реакции в полости носа.
- Фенилэфрин — симпатомиметик, позволяющий устранить отек слизистой оболочки полости носа, не угнетая при этом транспортную функцию мерцательного эпителия.

**Показания**

- Применяется в качестве местной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости носа, носоглотки и околоносовых пазух (риниты, ринофарингиты, синуситы), а также для профилактики и лечения осложнений в послеоперационном периоде при эндоназальных вмешательствах.

**Способ применения и дозы**

**Взрослые:** по 1 впрыскиванию в каждую ноздрию 3—5 раз в день.

**Дети** от 2,5 лет: по 1 впрыскиванию в каждую ноздрию 3 раза в день.

**Противопоказания**

- Подозрение на закрытоугольную глаукому.
- Одновременное применение ингибиторов МАО.
- Заболевания почек, сопровождающиеся альбуминурией.

- Беременность и лактация.
- Детский возраст до 2,5 лет.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

### Побочные эффекты

- Редко — аллергические реакции в виде кожных проявлений.

### Передозировка

- В связи с низким уровнем системной абсорбции передозировка маловероятна.

### Регистрационное удостоверение:

П № 015492/01 от 04.02.2004

## Преднизолон (Prednisolone)

Системные глюкокортикоиды

### Форма выпуска

Табл. 1 мг; 5 мг; 10 мг

Р-р д/ин. 25 мг; 30 мг; 40 мг

Супс. д/ин. 25 мг

Пор. лиоф. д/ин. 25 мг

Мазь 0,5%

Капли глазн. 0,5%

### Механизм действия

Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз глюкокортикоидов, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глюкокортикоидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидзависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF-κB, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназы и др. Важный моле-

кулярный механизм действия глюкокортикоидов связан с их влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF-κB — IκBα. В зависимости от дозы, эффекты глюкокортикоидов могут реализовываться на разных уровнях.

### Фармакокинетика

После перорального приема хорошо абсорбируется из ЖКТ.  $C_{max}$  при пероральном приеме — 1—1,5 ч. В плазме большая часть (90%) преднизолон связывается с транскортином (кортизолсвязывающим глобулином) и альбумином.

**Метаболизируется** в печени, почках, тонкой кишке, бронхах. Окисленные формы глюкоронизируются или сульфатируются.  $T_{1/2}$  — 2—4 ч. **Выводится** почками — 20% в неизменном виде.

При в/в введении  $C_{max}$  достигается через 0,5 ч.  $T_{1/2}$  — 2—3 ч.

### Показания

#### Для системного применения:

- острая ревматическая лихорадка, системная красная волчанка; узелковый периартериит, бронхиальная астма, астматический статус, аллергические заболевания (гиперчувствительность, в т.ч. к ЛС и химическим веществам, сывороточная болезнь, крапивница, аллергический ринит, отек Квинке); болезнь Аддисона, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), острая надпочечниковая недостаточность, адреногенитальный синдром; гепатит, гипогликемия, липоидный нефроз, агранулоцитоз, различные формы лейкоза, лимфогранулематоз, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, пузырчатка, экзема, атопический дерматит (распространенный нейродермит), токсидермия, зуд, эксфолиативный дерматит, псориаз; малая хорея, нефроз; тесты для определения функции надпочечников, гипертрихоз, синдром Шофард—Стила, отек головного мозга (после предварительного парентерального применения); дифференциальная диагностика синдрома и болезни Иценко—Кушинга;
- **парентеральное введение:** ожоговый, травматический, операционный или возникающий вследствие отравления шок, шок при инфаркте миокарда; аллергические реакции (тяжелые формы), анафилактический шок, трансфузионный шок, астматический статус, интоксикация на фоне инфекционных заболеваний (при длительном лечении преднизолон комбинируют с соответствующим антибиотиком); острая надпочечниковая недостаточность, печеночная кома; в педиатрии — все виды анафилаксии, аллергии, ларинготрахеобронхит, ларингит, бронхиальная астма (тяжелая форма), шок;
- **внутрисуставное введение:** воспалительные заболевания суставов, посттравматический артрит, остеоартроз крупных суставов.

**Для местного применения:**

- **мазь** — тендовагинит, бурсит, плечелопаточный периартрит, крапивница, атопический дерматит (распространенный нейродермит), простой хронический лишай (ограниченный нейродермит), экзема, себорейный дерматит, дискоидная красная волчанка, простые и аллергические дерматиты, токсидермия, эритродермия, псориаз, алопеция; эпикондилит, келоидные рубцы, ишалгия, контрактура Дюпюитрена;
- **глазная суспензия** — неинфекционные воспалительные заболевания переднего сегмента глаза — ирит, иридоциклит, увеит, эписклерит, склерит, конъюнктивит, паренхиматозный и дискоидный кератит без повреждения эпителия роговицы, аллергический конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, воспалительные процессы после травм глаза и оперативных вмешательств, симпатическая офтальмия.

**Способ применения и дозы**

**В/в** по 30—45 мг 1 р/сут.

**В/м** по 30—45 мг 1 р/сут.

**Внутрисуставно** по 5—50 мг 1 р/сут.

**Внутрь** по 5—10 мг 2—5 р/сут.

**Наружно мазь** 1—3 р/сут.

**Субконъюнктивально** по 1—2 капли 3 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 15 мг.

**Максимальная суточная доза:** 100 мг.

**Средняя суточная доза у детей:** 0,3—2 мг/кг.

**Противопоказания****Для внутрисуставного введения:**

- инфекционные поражения суставов и околосуставных мягких тканей, предшествующая артропластика, внутрисуставной перелом, патологически подвижный сустав, нарушение свертывания крови (риск развития вне- и внутрисуставных кровоизлияний).

**Для системного применения:**

- гиперчувствительность;
- генерализованный микоз, герпетические заболевания;
- инфекционные поражения суставов и околосуставных мягких тканей;
- ожирение (III—IV ст.);
- дивертикулит, недавно созданный анастомоз кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- хроническая почечная недостаточность;
- системный остеопороз;
- миастения;
- артериальная гипертензия;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- психические заболевания;
- глаукома;
- гипoaльбуминемия;
- болезнь Иценко—Кушинга;
- туберкулез (активная форма).

**Для местного применения:**

- гиперчувствительность;
- туберкулез, сифилис;
- бактериальные, вирусные, грибковые поражения кожи;
- опухоли кожи;
- беременность;
- обыкновенные и розовые угри (возможно обострение заболевания);
- при применении **глазной суспензии** — вирусные и грибковые заболевания глаз, острый гнойный конъюнктивит, гнойная инфекция слизистой оболочки глаза и век, гнойная язва роговицы, вирусный конъюнктивит, трахома, глаукома, повреждение целостности эпителия роговицы; туберкулез глаз; состояние после удаления инородного тела роговицы.

**Предостережения, контроль терапии**

Перед началом лечения пациент должен быть обследован на предмет выявления возможных противопоказаний. Клиническое обследование должно включать исследование сердечно-сосудистой системы, рентгенологическое исследование легких, исследование желудка и двенадцатиперстной кишки; системы мочевого выделения, органов зрения.

**Во время лечения следует:**

- контролировать общий анализ крови, содержание глюкозы в крови и моче, содержание электролитов в плазме;
- при интеркуррентных инфекциях, септических состояниях и туберкулезе проводить антибиотикотерапию;
- исключить проведение иммунизации;
- детям, которые в период лечения находились в контакте с больными корью или ветряной оспой, профилактически назначить специфические иммуноглобулины;
- с целью уменьшения побочных эффектов использовать анаболические стероиды и увеличить поступление  $K^+$  с пищей;
- при болезни Аддисона исключить одновременное назначение барбитуратов — риск развития острой надпочечниковой недостаточности (аддисонический криз);
- при местном применении курс лечения не должен превышать 14 дней;
- при использовании глазных форм контролировать внутриглазное давление и состояние роговицы.

При внезапной отмене, особенно в случае предшествующего применения высоких доз, возможен "синдром отмены" — анорексия, тошнота, заторможенность, генерализованные скелетно-мышечные боли, общая слабость.

После отмены в течение нескольких месяцев необходимо учитывать, что сохраняется относительная недостаточность коры надпочечников: если в этот период возникают стрессовые ситуации, назначают (по показаниям) на время ГКС,

при необходимости в сочетании с минералокортикостероидами.

**Применение при беременности в I триместре и при кормлении грудью:** назначают с учетом ожидаемого лечебного эффекта и отрицательного влияния на плод и ребенка. При длительной терапии в период беременности возможно нарушение роста плода, в III триместре беременности — опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода (возможно проведение заместительной терапии у новорожденного).

При экстремальных состояниях перечисленные выше абсолютные противопоказания можно рассматривать как относительные.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- стероидные язвы в ЖКТ;
- кровотечение из язв;
- перфорация стенки кишечника;
- панкреатит;
- гепатомегалия.

#### Со стороны ЦНС:

- эпилепсия;
- судороги;
- черепно мозговая гипертензия;
- повышенная утомляемость;
- нарушения настроения;
- головокружение;
- головная боль.

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- повышение АД;
- аритмии;
- остановка сердца;
- усугубление явлений сердечной недостаточности;
- миокардиодистрофия;
- стероидный васкулит;
- гиперкоагуляция;
- тромбоз эмболия.

#### Со стороны эндокринной системы:

- дисменорея;
- синдром Иценко—Кушинга;
- замедление роста детей;
- атрофия коры надпочечников;
- гиперлипотеинемия;
- гипергликемия;
- стероидный диабет;
- гирсутизм;
- надпочечниковая недостаточность, особенно во время стресса (при травме, хирургической операции, сопутствующих заболеваниях).

#### Со стороны обмена веществ:

- нарушение азотного обмена;
- катаболическое действие;
- булимия;
- увеличение массы тела;
- задержка жидкости, натрия;

- гипокалиемия.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- мышечная слабость;
- стероидная миопатия;
- снижение мышечной массы;
- остеопорозные переломы;
- асептический некроз головки бедренной кости.

#### Со стороны кожных покровов:

- замедление заживления ран;
- истончение кожи;
- потливость;
- гиперемия кожи лица;
- петехии;
- экхимоз;
- стрии;
- аллергический дерматит;
- угревая сыпь.

#### Со стороны органа зрения:

- развитие субкапсулярной катаракты;
- повышение внутриглазного давления с возможным поражением зрительного нерва;
- развитие вторичных вирусных и грибковых заболеваний глаз;
- стероидный экзофтальм.

#### Другие эффекты:

- иммунодепрессия, более частое возникновение инфекций и утяжеление тяжести их течения.

#### При применении мазей и/или крема:

- стероидные угри;
- пурпура;
- телеангиэктазии;
- жжение;
- зуд;
- раздражение;
- сухость кожи;
- при длительном применении и/или при нанесении на большие поверхности возможны системные побочные эффекты.

#### При длительном местном применении глазной суспензии:

- повышение внутриглазного давления;
- глаукома;
- повреждение зрительного нерва;
- субкапсулярная катаракта;
- нарушение остроты и сужение поля зрения (затуманивание или потеря зрения, боль в глазах, тошнота, головокружение);
- при истончении роговицы — опасность перфорации;
- распространение вирусных или грибковых заболеваний глаз (редко).

### Взаимодействие

| Группы и ЛС                           | Результат  |
|---------------------------------------|--|
| Андрогены                             | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь |
| Антикоагулянты (производные кумарина) | Снижение эффективности антикоагулянтов                               |

| Группы и ЛС                      | Результат  |
|----------------------------------|--|
| Антипсихотические ЛС             | Повышение риска развития катаракты   |
| Барбитураты                      | Ослабление действия преднизолона   |
| Гипотензивные ЛС                 | Снижение эффективности гипотензивных ЛС  |
| Гормональные контрацептивы       | Усиление действия преднизолона   |
| Диуретики                        | Ухудшение переносимости диуретиков   |
| М-холиноблокирующие ЛС           | Риск развития повышения внутриглазного давления  |
| Нитраты                          | Риска развития повышения внутриглазного давления   |
| НПВС                             | Повышение риска развития побочных эффектов — эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ |
| Пероральные гипогликемические ЛС | Снижение эффективности пероральных гипогликемических ЛС  |
| Пероральные контрацептивы        | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь                           |
| Салицилаты                       | Снижение содержания салицилатов в крови  |
| Сердечные гликозиды              | Ухудшение переносимости из-за дефицита калия сердечных гликозидов                              |
| Стероидные анаболики             | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь                           |
| Эстрогены                        | Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь                           |
| Азатиоприн                       | Повышение риска развития катаракты   |
| Букарбан                         | Повышение риска развития катаракты   |
| Инсулин                          | Снижение эффективности инсулина  |
| Пазиквантел                      | Уменьшение концентрации в крови пазиквантела   |
| Рифампицин                       | Ослабление действия преднизолона   |
| Фенитоин                         | Ослабление действия преднизолона   |

### Синонимы

Медопред (Кипр), Преднизол (Индия), Преднизолон (Германия), Преднизолон (Индия), Преднизолон (Китай), Преднизолон (Польша), Преднизолон (Россия), Преднизолон (Швейцария), Преднизолон

лона гемисукцинат (Россия), Преднизолона гемисукцинат лиофилизированный для инъекций 0,025 г (Россия), Преднизолон-АКОС (Россия), Преднизолон-Дарница (Украина), Преднизолон Никомед (Норвегия), Преднизолоновая мазь 0,5% (Россия), Преднизолон 5 мг Йенафарм (Германия)

## Пульмикорт (Pulmicort)

AstraZeneca

Будесонид (Budesonide)  
Ингаляционные глюкокортикоиды

### Форма выпуска

Суспензия для ингаляций 0,25 мг/мл; 0,5 мг/мл.  
Суспензия для ингаляций в контейнерах, содержащих разовую дозу препарата.

Контейнер изготовлен из LD-полиэтилена и содержит 2 мл суспензии.

### Основные эффекты

Обладает выраженным местным противовоспалительным действием. Сродство к глюкокортикоидным рецепторам в 15 раз выше, чем у преднизолона. Оказывает антианафилактическое и противовоспалительное действие, проявляющееся уменьшением обструкции бронхов при ранних и поздних аллергических реакциях.

### Фармакокинетика

У взрослых системная биодоступность составляет около 15% от назначаемой дозы и 40—70% от доставленной дозы, у детей 4—6 лет — соответственно 6% и 26%. Максимальная концентрация в плазме через 10—30 мин после начала ингаляции 2 мг препарата составляет около 4 нмоль/л. Связывается с белками плазмы в среднем на 85—90%. Подвергается интенсивной биотрансформации в печени (около 90%), образуя метаболиты с низкой глюкокортикоидной активностью. Метаболиты выводятся с мочой в неизменном виде или в форме конъюгатов. Период полувыведения после ингаляции у взрослых и детей составляет приблизительно 2,3 ч.

### Показания

- Бронхиальная астма (при необходимости поддерживающей противовоспалительной терапии).

### Способ применения и дозы

Дозирование индивидуальное, после достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы следует титровать дозу до минимальной эффективной поддерживающей дозы. Рекомендуемая начальная суточная доза для взрослых (включая пожилых) составляет 1—

2 мг, для детей 6 месяцев и старше — 0,25—0,5 мг (для принимающих пероральные стероиды — 1 мг. Суточную дозу 0,25—1 мг можно принимать за 1—2 приема. Рекомендуемая поддерживающая суточная доза для взрослых: 0,5—4 мг, для детей от 6 месяцев: 0,25—2 мг.

#### Небулайзер.

Препарат Пульмикорт суспензия применяют для ингаляций с помощью небулайзера с мундштуком или маской. Не рекомендуется использовать ультразвуковые небулайзеры для введения препарата Пульмикорта суспензии для ингаляций.

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату или к его ингредиентам.

#### Предостережения, контроль терапии

- Препарат не предназначен для быстрого снятия симптомов бронхиальной астмы, где требуется использование ингаляционных бронходилататоров короткого действия.
- Следует соблюдать осторожность при переходе от терапии пероральными стероидами к ингаляционной терапии, так как препарат не может обеспечить минералокортикоидную активность пациентам с признаками недостаточности коры надпочечников (на фоне травмы, хирургического вмешательства, инфекции и др. состояний, связанных с выраженной потерей электролитов).
- При переходе от терапии пероральными стероидами могут возникать боли в мышцах и суставах, в редких случаях — утомляемость, головные боли, тошнота и рвота, что может вызывать необходимость временного увеличения дозы пероральных глюкокортикоидов.
- При переходе от терапии пероральными стероидами могут возникать симптомы ринита и экземы, ранее контролирувавшиеся системной терапией, что может привести к необходимости назначения симптоматических лекарственных средств.
- После использования маски для предупреждения раздражения необходимо промывать водой кожу лица.
- Для снижения риска возникновения кандидозов ротоглотки и системных побочных эффектов следует полоскать рот после каждой ингаляции.
- Пациенты, страдающие легочным туберкулезом, грибковыми и вирусными инфекциями, должны находиться под тщательным наблюдением врача.
- Пациентам с вирусными инфекциями верхних дыхательных путей необходим регулярный прием препаратов для лечения астмы. При наличии в анамнезе эпизодов быстрого ухудшения астмы при вирусной инфекции верхних дыхательных путей может быть показан короткий курс пероральных кортикостероидов.

#### Побочные эффекты

- Легкое раздражение горла, кашель, охриплость голоса.
- Кандидоз ротоглотки.
- Реакции гиперчувствительности.
- Повышенная нервная возбудимость, депрессия, нарушения поведения.

#### Регистрационное удостоверение:

П № 013826/01-2002

### Пульмозим (Pulmozyme)

Представительство  
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." в России

Дорназа альфа (Dornaze alfa)  
Муколитики

#### Форма выпуска

2,5 мл ампула с раствором для ингаляций содержит дорназы альфа 2,5 мг (2500 ЕД), в упаковке 6 ампул.

#### Механизм действия и основные эффекты

Пульмозим представляет собой фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу I, или дорназу альфа, идентичную выделенной из мочи ДНКазе человека. Дорназа альфа — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК. Накопление вязкого гнойного секрета в дыхательных путях играет роль в нарушении функции внешнего дыхания и в обострениях инфекционного процесса у больных муковисцидозом. Гнойный секрет содержит очень высокие концентрации внеклеточной ДНК — вязкого полианиона, высвобождающегося из разрушающихся лейкоцитов, которые накапливаются в результате инфекции. *In vitro* дорназа альфа гидролизует ДНК в мокроте и выражено уменьшает вязкость мокроты при муковисцидозе.

#### Фармакокинетика

Системное всасывание дорназы альфа после ингаляции аэрозоля у человека невысоко. В норме ДНКазы присутствуют в сыворотке крови человека. Ингаляция дорназы альфа в дозах до 40 мг в течение срока до 6 дней не приводила к достоверному увеличению концентрации ДНКазы в сыворотке крови по сравнению с нормальными эндогенными уровнями. Сывороточная концентрация ДНКазы не превышала 10 нг/мл. После назначения дорназы альфа по 2500 ЕД (2,5 мг) 2 р/сут на протяжении 24 нед средние сывороточные

концентрации ДНКазы не отличались от средних показателей до лечения, равнявшихся  $3,5 \pm 0,1$  нг/мл, что свидетельствует о малом системном всасывании или малой кумуляции. У больных муковисцидозом средняя концентрация дорназы альфа в мокроте через 15 мин после ингаляции 2500 ЕД (2,5 мг) равняется примерно 3 мкг/мл. После ингаляции концентрация дорназы альфа в сыворотке крови быстро уменьшается.

#### Показания

- Для улучшения функции дыхания у больных муковисцидозом в возрасте старше 5 лет, с показателем ФЖЕЛ не менее 40% от нормы. Пульмозим может применяться для лечения некоторых хронических заболеваний легких (бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ, врожденные пороки развития легких у детей, хроническая пневмония, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов.

#### Способ применения и дозы

2500 ЕД (2,5 мг) дорназы альфа 1 р/сут ингаляционно, через компрессорный ингалятор. У большинства больных оптимального эффекта удается достичь при постоянном ежедневном применении Пульмозима. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения Пульмозимом его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении препарата 2 р/сут.

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

#### Беременность и лактация:

- безопасность применения Пульмозима у беременных не установлена, поэтому Пульмозим при беременности следует назначать с осторожностью. Проникает ли Пульмозим в грудное молоко, неизвестно. При использовании в соответствии с рекомендациями попадание дорназы альфа в системный кровоток минимально, однако назначать Пульмозим кормящим матерям не рекомендуется.

#### Побочные эффекты

- К часто наблюдавшимся нежелательным явлениям можно отнести фарингит и изменение голоса.
- Иногда отмечались ларингит и кожная сыпь, с зудом или без.
- После начала лечения Пульмозимом, как и любым аэрозолем, функция легких может несколько снизиться, а отхождение мокроты возрасти.

#### Взаимодействие

Пульмозим не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям дорназы альфа или другого компонента смеси.

#### Регистрационное удостоверение:

П № 014614/01-2002 от 09.12.2002

## Р

**Ринофлуимуцил  
(Rinofluimucil)**

Замбон Груп С.п.А. (Италия)

Ацетилцистеин/Туаминогептан  
Муколитики/антикоагестанты**Форма выпуска и состав**

Аэрозоль назальный 10 мл во флаконе в комплекте с распылителем.

Ринофлуимуцил — бесцветный раствор 10 мл с мятным ароматом во флаконе оранжевого стекла в комплекте с распылителем, который присоединяется к флакону перед применением препарата.

100 мл препарата содержат: ацетилцистеин — 1,0 г; туаминогептана сульфат — 0,5 г; вспомогательные вещества: бензалконий хлорид 0,01 г, метилгидроксипропилцеллюлоза 0,75 г, динатрий эдетат 0,02 г, натрий дигидрофосфат моногидрат 0,3 г, динатрий фосфат додекагидрат 0,3 г, дитиотрейтол 0,1 г, сорбитол 70% 2,0 г, мятный аромат 0,0188 г, этиловый спирт 96% 0,31 г, натрия гидроокись 0,36 г, вода очищенная q.s. до 100 мл.

**Механизм действия и основные эффекты**

Ринофлуимуцил обладает муколитическим, противоотечным действием.

Входящий в состав Ринофлуимуцила ацетилцистеин оказывает быстрое разжижающее действие на слизистые и гнойно-слизистые выделения путем разрыва дисульфидных связей гликопротеидов слизи. Ацетилцистеин оказывает противовоспалительное действие через механизм торможения хемотаксиса лейкоцитов. Ацетилцистеин также обладает свойствами антиоксиданта. Туаминогептан сульфат, симпатомиметический амин, при местном применении оказывает сосудосуживающее действие без системного действия, устраняет отек, гиперемия слизистой оболочки.

При лечении воспалительных процессов в полости носа и придаточных пазух носа, муколитическое и репаративное действие ацетилцистеина дополняется сосудосуживающим эффектом туаминогептана сульфата, способствующим устранению отека. Благодаря пе-

речисленным эффектам препарата достигается быстрое заживление слизистых носовых ходов и уменьшение симптомов воспалительного процесса.

**Фармакокинетика**

При местном применении препарата его составные ингредиенты не оказывают системного действия.

**Показания**

- Острый и подострый ринит с густым гнойно-слизистым экссудатом.
- Хронический ринит.
- Вазомоторный ринит.
- Синусит с симптомами ринита.

**Способ применения и дозы**

Препарат вводят в носовую полость в виде аэрозоля с помощью специального распылителя.

**Взрослым:** по 2 дозы аэрозоля (2 нажатия на клапан) в каждую половину носа 3—4 раза в день.

**Детям:** по 1 дозе аэрозоля (1 нажатие на клапан) в каждую половину носа 3—4 раза в день.

Курс лечения не должен превышать 7 дней.

**Противопоказания**

- Ринофлуимуцил противопоказан при гиперчувствительности к одному из компонентов препарата, при закрытоугольной глаукоме, гипертиреозидизме.
- Препарат не следует применять во время лечения и в течение 2 недель после окончания лечения антидепрессантами (ингибиторами МАО).

**Предостережения, контроль терапии**

- Только для назального применения.
- Требуется осторожность при назначении препарата больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно у больных с артериальной гипертензией: лечение должно проводиться под контролем врача.
- Применение препарата в период беременности и лактации возможно только при крайней необходимости и под контролем врача.

**Побочные эффекты**

- Частый прием препарата в очень высоких дозах может послужить причиной побочных

явлений по симпатомиметическому типу (возбуждение, сердцебиение, тремор, артериальная гипертензия, нарушение мочеиспускания и др.).

- Могут наблюдаться сухость носа и горла, воспаление сальных желез.
- Побочные явления исчезают спонтанно после прерывания лечения.

### Передозировка

Не описана. Тем не менее при возникновении такой ситуации (например, при случайном заглатывании детьми больших доз) возможно развитие депрессии ЦНС как с седативным эффектом, так и с возбуждением, гипертензивного криза, особенно у детей. Такие реакции, вызванные симпатомиметическим вазоконстриктором, требуют немедленного адекватного медикаментозного лечения.

### Взаимодействие

Ринофлуимуцил не совместим с ингибиторами MAO и трициклическими антидепрессантами. Не рекомендуется одновременное применение Ринофлуимуцила с антигипертензивными средствами — возможно ослабление антигипертензивного эффекта.

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 012943/01-2001

## Рифампицин (Rifampicin)

Рифамицины (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Капс. 150 мг; 300 мг; 450 мг  
Р-р д/ин. 150 мг

### Фармакокинетика

**Всасывание** быстрое. Прием пищи уменьшает всасывание. При приеме внутрь натощак в дозе 600 мг максимальная концентрация в крови (10 мг/л) достигается через 2—3 ч. При в/в введении терапевтическая концентрация сохраняется в течение 8—12 ч.

Связывание с белками плазмы — 84—91%.

Быстро **проникает** в ткани и жидкие среды организма. Наибольшая концентрация определяется в печени и почках. Проникает в костную ткань. Концентрация в слюне составляет 20% от плазменной. Объем распределения — 1,6 л/кг у взрослых и 1,1 л/кг — у детей. Проникает через ГЭБ только при воспалении мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме плода — 33% от концентрации в плазме матери). Выделяется с грудным молоком.

**Биотрансформируется** в печени с образованием фармакологически активного метаболита — 25-О-деацетилрифампицина.

$T_{1/2}$  после приема внутрь в дозе 300 мг — 2,5 ч, в дозе 600 мг — 3—4 ч, в дозе 900 мг — 5 ч.  $T_{1/2}$  после многократного приема 600 мг укорачивается до 1—2 ч.

**Выводится** преимущественно с желчью (80% — в виде метаболита); почками — 20%.

Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе. У пациентов с нарушениями функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение  $T_{1/2}$ .

### Показания

- Туберкулез (в составе комбинированной терапии).
- Лепра (в комбинации с дапсоном — мультибациллярные типы заболевания).
- Стафилококковые инфекции (оксациллинорезистентные) — в качестве альтернативы ванкомицину и обязательно в комбинации с другими антибиотиками.
- Бруцеллез (в составе комбинированной терапии с доксициклином).
- Менингококковый менингит (профилактика у лиц, находившихся в тесном контакте с заболевшими менингококковым менингитом; у бактерионосителей *N. meningitidis*).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают натощак за 30 мин до еды.

**В/в капельно** вводят при остро прогрессирующих и распространенных формах деструктивного туберкулеза легких, тяжелых стафилококковых инфекциях, при необходимости быстрого создания высоких концентраций ЛС в крови и в очаге инфекции, в случаях, когда прием ЛС внутрь затруднен или плохо переносится пациентами.

Для приготовления раствора для в/в введения 0,15 г растворяют в 2,5 мл воды для инъекций, энергично встряхивают до полного растворения; полученный раствор смешивают со 125 мл 5% раствора глюкозы. Скорость введения — 60—80 кап/мин.

**Детям и новорожденным** для лечения туберкулеза (в комбинации как минимум с одним противотуберкулезным ЛС — изониазид, пирразинамид, этамбутол, стрептомицин) рифампицин назначают в дозе 10—20 мг/кг/сут; **максимальная суточная доза** — 600 мг.

Для лечения мультибациллярных типов лепры (лепроматозного пограничного, лепроматозного и пограничного) внутрь — 10 мг/кг 1 р/мес в комбинации с дапсоном (1—2 мг/кг/сут) и клофазимином (50 мг через день + 200 мг 1 р/мес). Минимальная продолжительность лечения — 2 года.

Для лечения стафилококковых инфекций, вызванных оксациллинорезистентными штаммами (в комбинации с другими антимикробными ЛС)

детям и новорожденным — 10—20 мг/кг, кратность приема — 2 р/сут.

Для профилактики менингококкового менингита разовые дозы для детей — 10 мг/кг; для новорожденных — 5 мг/кг, кратность приема — 2 р/сут.

#### **Режим дозирования при нарушении функции печени:**

- пациентам с нарушениями выделительной функции почек и сохранной функцией печени коррекция дозы для приема внутрь требуется только в том случае, когда она превышает 600 мг/сут.

#### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Желтуха.
- Недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

#### **Предостережения, контроль терапии**

- На фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы.
- В/в инфузию проводят под контролем АД; при длительном введении возможно развитие флебита.
- Для предотвращения развития резистентности стафилококков необходимо применять в комбинации с другими антимикробными ЛС (с учетом чувствительности; наиболее часто — с ципрофлоксацином или ко-тримоксазолом.
- Терапия в период беременности (особенно в I триместре) возможна только по жизненным показаниям. При назначении в последние недели беременности может наблюдаться послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного. В этом случае назначают витамин К.
- Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции).
- В случае развития гриппоподобного синдрома, не осложненного тромбоцитопенией, гемолитической анемией, бронхоспазмом, одышкой, шоком и почечной недостаточностью, у пациентов, получающих ЛС по интермиттирующей (прерывистой) схеме, следует рассмотреть возможность перехода на ежедневный прием. В этих случаях дозу увеличивают медленно: в первый день назначают 75—150 мг, а нужной терапевтической дозы достигают за 3—4 дня. В случае если отмечены указанные выше серьезные осложнения, рифампицин отменяют. Необходимо контролировать функцию почек; возможно дополнительное назначение ГКС.

- В случае профилактического применения у бактерионосителей менингококка необходим строгий контроль за пациентами для того, чтобы своевременно выявить симптомы заболевания в случае возникновения резистентности к рифампицину.
- При длительном применении показан систематический контроль картины периферической крови и функции печени.
- Прием противотуберкулезных ЛС 2—3 р/нед (а также в случае обострений заболевания или неэффективности терапии) следует осуществлять под контролем медицинского персонала.

#### **Побочные эффекты**

##### **Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- анорексия;
- эрозивный гастрит;
- псевдомембранозный энтероколит;
- повышение активности “печеночных” трансаминаз в сыворотке крови;
- гипербилирубинемия;
- гепатит.

##### **Аллергические реакции:**

- крапивница;
- эозинофилия;
- отек Квинке;
- бронхоспазм;
- артралгия;
- лихорадка.

##### **Со стороны системы кроветворения:**

- лейкопения.

##### **Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- атаксия;
- дезориентация.

##### **Со стороны мочевыводящей системы:**

- нефронекроз;
- интерстициальный нефрит.

##### **Другие эффекты:**

- дисменорея;
- индукция порфирии;
- снижение остроты зрения;
- мышечная слабость;
- при интермиттирующей или нерегулярной терапии или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия);
- кожные реакции;
- гемолитическая анемия;
- тромбоцитопеническая пурпура;
- острая почечная недостаточность.

#### **Передозировка**

**Симптомы:** отек легких, спутанность сознания, судороги.

**Лечение:** отмена ЛС, промывание желудка.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| Антациды  | Снижение биодоступности рифампицина <sup>1</sup>  |
| Антиаритмики (дизопирамид, мексилетин, пирменол, токаирид, хинидин) | Уменьшение активности антиаритмиков <sup>3</sup>  |
| Антихолинергические ЛС  | Снижение биодоступности рифампицина <sup>1</sup>  |
| Бензодиазепины  | Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>  |
| Бета-адреноблокаторы  | Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>  |
| Блокаторы кальциевых каналов  | Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>  |
| ГКС   | Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>  |
| Гормональные контрацептивы  | Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>  |
| Непрямые антикоагулянты   | Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>  |
| Опиаты  | Снижение биодоступности рифампицина <sup>1</sup>  |
| Препараты наперстянки   | Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>  |
| Препараты ПАСК, содержащие алюминий                                 | Возможно нарушение всасывания <sup>2</sup>  |
| Препараты половых гормонов  | Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>  |
| Азатиоприн  | Уменьшение активности азатиоприна <sup>3</sup>  |
| Гексобарбитал   | Уменьшение активности гексобарбитала <sup>3</sup>   |
| Дапсон  | Уменьшение активности дапсона <sup>3</sup>  |
| Изониазид и/или пиразинамид   | Повышение частоты и тяжести нарушений функции печени у пациентов с предшествующим заболеванием печени |
| Итраконазол   | Уменьшение активности итраконазола <sup>3</sup>   |
| Кетоконазол   | Снижение биодоступности рифампицина <sup>1</sup> и уменьшение активности кетоконазола <sup>3</sup>    |
| Нортриптилин  | Уменьшение активности нортриптилина <sup>3</sup>  |
| Теофиллин   | Уменьшение активности теофиллина <sup>3</sup>   |
| Фенитоин  | Уменьшение активности фенитоина <sup>3</sup>  |
| Хлорамфеникол   | Уменьшение активности хлорамфеникола <sup>3</sup>   |

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---------------|---|
| Циклоспорин А | Уменьшение активности циклоспоринона А <sup>3</sup> |
| Циметидин     | Уменьшение активности циметидина <sup>3</sup>       |

<sup>1</sup> При одновременном приеме внутрь

<sup>2</sup> Интервал между приемами не менее 4 ч

<sup>3</sup> Вследствие индукции микросомальных ферментов печени и ускорения метаболизма одновременно применяемых ЛС

**Синонимы**

Бенемидин (Польша), Макокс (Индия), Р-цин (Индия), Римпин (Индия), Рифамор (Югославия), Рифацин (Индия), Тибицин (Индия), Эремфат 600 (Германия)

**РОКСИД  
(Roxid)**

ALEMBIC (Индия)

Рокситромицин (Roxithromycin)  
Макролиды

**Форма выпуска**

Табл., п.о., 150 мг № 10; 300 мг № 8

**Основные эффекты**

Современный полусинтетический антибиотик-макролид для приема внутрь. Реализует свое бактериостатическое действие путем связывания с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки и нарушения синтеза белка.

**Активен** в отношении: стрептококков группы А и В, в т.ч. *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. mitis*, *S. saunguis*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*; *N. meningitidis*, *B. catarrhalis*, *B. pertussis*, *L. monocytogenes*, *C. diphtheriae*, *Clostridium* spp., *M. pneumoniae*, *P. multocida*, *U. urealyticum*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *L. pneumophila*, *Campylobacter* spp., *G. vaginalis*. Менее активен в отношении: *H. influenzae*, *B. fragilis*, *V. cholerae*. Не активен в отношении: *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

**Фармакокинетика**

Кислотоустойчив и не разрушается кислым содержимым желудка, при приеме внутрь хорошо всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч после приема. За счет высокой растворимости в липидах Роксид превосходно проникает внутри клетки (эффективен в отношении внутриклеточных микроорганизмов) и его концентрация в тканях и жидкостях организма превышает MIC-90. Высокие концентрации создаются в миндалинах, аденоидах, околоносовых пазухах, бронхах, легких,

слоне, мокроте, экссудате среднего уха, плевральной и синовиальной жидкостях, деснах, коже, простате, гениталиях. Практически не проникает через ГЭБ. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) колеблется от 8 до 15 ч. Прием 150 мг 2 раза в день или 300 мг 1 раз в день обеспечивает сохранение эффективной концентрации в плазме и тканях в течение 24 ч.

Частично метаболизируется в печени и выводится преимущественно через ЖКТ.

### Показания

Противоспалительное действие связано с ингибированием образования супероксидных анионов, секреции цитокинов и интерлейкинов, ФНО-альфа.

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых чувствительными к Роксиду микроорганизмами.

- ЛОР-инфекции (тонзиллит, фарингит, синусит, средний отит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония, вкл. атипичные, бактериальные инфекции при хр. obstructивных заболеваниях легких).
- Инфекции полости рта (в одонтологии и челюстно-лицевой хирургии).
- Кожные инфекции (фолликулит, фурункулез, карбункул, пиодермия, инфицированные язвы).
- Урогенитальные инфекции, кроме гонореи (уретрит, пиелонефрит, простатит, цервиковагинит, сальпингит).

### Способ применения и дозы

**Взрослым:** 150—300 мг 2 р/сут за 30 мин до еды или 300 мг 1 р/сут. Курс лечения — 5—10 дней.

**Детям:** 2,5—5,0 мг/кг веса 2 р/сут.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рокситромицину в анамнезе.
- Грудной возраст (до 2 мес).
- Беременность и лактация.

### Предостережения, контроль терапии

- У больных с печеночной недостаточностью доза Роксида не должна превышать 150 мг в день.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- диспепсия, диарея.

#### Со стороны ЦНС:

- головокружение, головная боль.

#### Со стороны кожных покровов:

- сыпь.

### Передозировка

**Лечение:** промывание желудка, симптоматическое лечение. Специфического антидота нет.

### Взаимодействие

Одновременный прием с эрготамином или его производными может вызвать "эрготизм" — артериальный спазм и тяжелую ишемию.

### Регистрационное удостоверение

(табл., п.о., 150 мг; 300 мг):

П-№ 011638/01-2000 от 19.01.2000

## Рокситромицин (Roxithromycin)

Макролиды (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Табл., п.о., 150 мг; 300 мг

Табл. дисперс. детск. 50 мг

### Фармакокинетика

**Всасывается** быстро.  $C_{\max}$  после приема внутрь 150 мг — 6,6 мг/л,  $TC_{\max}$  — 2,2 ч, после приема 300 мг — 9,6 мг/л и 1,5 ч соответственно. У детей  $C_{\max}$  (при двукратном приеме 2,5 мг/кг/сут) — 8,7—10,1 мг/л и достигается через 2 ч. Прием с интервалом в 12 ч обеспечивает сохранение эффективных концентраций в крови в течение 24 ч. Хорошо проникает в легкие, в небные миндалины и предстательную железу, внутрь клеток, особенно в нейтрофильные лейкоциты и моноциты, стимулируя их фагоцитарную активность. Практически не проникает через ГЭБ. **Метаболизируется** частично.  $T_{1/2}$  — 10,5—14 ч, у детей в возрасте от 1 мес до 13 лет — до 20 ч. **Выводится** преимущественно с фекалиями (более 50% активного вещества), остальная часть — почками (10%), легкими (15%).

### Показания

- Внебольничные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, бронхит, пневмония, бактериальные обострения при ХОБЛ, панбронхиолит, бронхоэктазы).
- Инфекции ЛОР-органов (тонзиллит, синусит, средний отит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, флегмона, фурункулы, фолликулит, импетиго, пиодермия).
- Урогенитальные инфекции (уретрит, эндометрит, цервицит, вагинит, в т.ч. инфекции, передающиеся половым путем, кроме гонореи).
- Инфекции полости рта (периодонтит).
- Инфекции костей (периостит, хронический остеомиелит).
- Скарлатина, дифтерия, коклюш, трахома, мигрирующая эритема, бруцеллез.

### Способ применения и дозы

Внутрь взрослым — 150 мг 2 р/сут, утром и вечером, до еды или 300 мг однократно. Курс

лечения — от 5—12 дней при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов, до 2—2,5 мес — при хроническом остеомиелите. При хламидийной и микоплазменных пневмониях — 14 дней, при легионеллезной пневмонии — до 21 дня. При печеночной недостаточности — 150 мг 1 р/сут.

Детям (оральная суспензия) — 5—8 мг/кг/сут (в зависимости от массы тела, вида возбудителя и тяжести инфекционного процесса) не более 10 дней.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Грудной возраст (до 2 мес).

#### Предостережения, контроль терапии

При печеночной недостаточности осуществлять контроль функции печени.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- анорексия;
- изменение вкуса;
- абдоминальные боли;
- запор/диарея (редко с кровью).

##### Со стороны печени:

- повышение активности “печеночных” трансаминаз, гиперкреатининемия, холестатический или гепатоцеллюлярный острый гепатит.

##### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- головная боль;
- парестезии;
- нарушение зрения и обоняния;
- шум в ушах.

##### Аллергические реакции:

- ангионевротический отек;

- бронхоспазм;
- крапивница;
- слабость;
- анафилактический шок;
- сыпь;
- гиперемия, экзема.

#### Передозировка

**Лечение:** промывание желудка, симптоматическое лечение, специфического антидота не существует.

#### Взаимодействие

| Группы и ЛС                       | Результат  |
|-----------------------------------|--|
| Антикоагулянты непрямого действия | Снижение эффективности антикоагулянтов   |
| Астемизол                         | Увеличение сывороточных концентраций астемизола (удлинению интервала QT и/или тяжелые аритмии) |
| Дигоксин                          | Увеличение всасывания дигоксина  |
| Цизаприд                          | Увеличение сывороточных концентраций цизаприда (удлинению интервала QT и/или тяжелые аритмии)  |
| Мидазолам                         | Увеличение $T_{1/2}$ мидозалама (усиление и увеличение продолжительности действия)             |
| Эрготамин                         | Возможно развитие некроза тканей конечностей   |

#### Синонимы

БД-Рокс (Индия), Брилид (Россия), Роксид (Индия), Рокситромицин Лек (Словения), Рулид (Франция), Рулицин (Индия)

## С

**Салметерол  
(Salmeterol)**

Адреномиметики-бронхоспазмолитики

**Форма выпуска**

Аэроз. инг. доз. 25 мкг/доза  
Пор. д/инг. доз. 50 мкг/доза

**Механизм действия**

Преимущественно стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы, в т.ч. бронхов. Далее см. "Фенотерол".

**Основные эффекты**

- Оказывает бронхолитическое действие. Подавляет раннюю и позднюю реактивность бронхов. Повышает частоту движения ресничек эпителиальных клеток бронхиального дерева, а также уменьшает токсическое действие *Pseudomonas* на эпителий бронхов у пациентов с муковисцидозом.
- У больных с обратимой обструкцией дыхательных путей вызывает долговременное (до 12 ч) расширение бронхов. Уменьшает выраженность синдрома обструкции дыхательных путей и ночных приступов бронхиальной астмы. После однократного применения ослабляет гиперреактивный ответ бронхов. Обладает также противовоспалительными свойствами.
- Начало бронхолитического действия через 5—20 мин, длительность — 12 ч. В терапевтических дозах обычно оказывает незначительное действие или практически не влияет на сердце.

**Фармакокинетика**

$C_{\max}$  при ингаляциях по 50 мкг 2 р/сут составляет 200 пг/мл, затем концентрация вещества в плазме быстро снижается.

**Выводится** в основном через кишечник (преимущественно в виде гидроксиглированного метаболита).

**Показания**

- ХОБЛ.
- БА с ночными приступами.
- Бронхообструктивный синдром, связанный с физической нагрузкой или воздействием аллергена.

**Способ применения и дозы**

**Ингаляционно** взрослым назначают по 50 мкг 2 р/сут; при необходимости дозу можно увеличить до 100 мкг 2 р/сут.

Детям старше 4 лет — 25—50 мкг 2 р/сут.

Профилактика бронхоспазма, спровоцированного физической нагрузкой или воздействием аллергена: 50 мкг не менее чем за 30—60 мин до предполагаемой нагрузки.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (до 4 лет).

**Предостережения, контроль терапии**

- Пациентам с нарушением функции почек, больным пожилого возраста изменение режима дозирования не требуется.
- Не следует назначать при выраженном ухудшении или обострении БА (нарастание симптомов бронхиальной обструкции, снижение эффективности и увеличение потребности в быстродействующих ингаляционных бронходилататорах, ухудшение показателей пик-флоуметрии и спирометрии). В подобных случаях следует рассмотреть вопрос о целесообразности назначения ГКС внутрь в виде таблеток и/или ингаляционного введения ГКС в максимальных рекомендуемых дозах.
- Не заменяет таблетированные или ингаляционные ГКС, его назначают в дополнение к ним. Пациенты не должны прекращать прием ГКС или снижать их дозу без рекомендации врача, даже если их состояние улучшилось на фоне применения салметерола.
- Не предназначен для купирования симптомов БА. Для этого показано применение бронходилататора с короткой продолжительностью действия (например, сальбутамола), который пациент должен всегда иметь при себе.
- При регулярном применении у большинства пациентов снижается потребность в дополнительном использовании короткодействующих  $\beta$ -адреностимуляторов.
- При трудностях использования дозирующего ингалятора можно использовать специальную насадку волюматик спейсер.
- Терапевтический эффект препарата может снижаться при охлаждении ингалятора. При охлаждении баллончика рекомендуется до-

стать его из пластмассового корпуса и согреть руками в течение нескольких минут.

- У больных с обострением БА, гипоксией необходимо контролировать содержание калия в плазме.
- Рекомендуется проверить, умеет ли пациент правильно пользоваться ингалятором.
- Баллончик нельзя прокалывать, разбирать или бросать в огонь, даже если он пуст.

#### С осторожностью назначать:

- при тиреотоксикозе;
- при ИБС, аритмии, неконтролируемой АГ;
- при гипоксии различного генеза;
- при феохромоцитоме;
- при беременности;
- в период лактации.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны дыхательной системы:

- парадоксальный бронхоспазм;
- кашель;
- спазм, раздражение или отечность гортани.

##### Со стороны органов пищеварительной системы:

- изменение вкусовых ощущений (дисгевзия);
- сухость или раздражение во рту либо глотке;
- абдоминальная боль;
- тошнота;
- рвота.

##### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- сердцебиение;
- снижение диастолического и/или повышение систолического АД;
- у предрасположенных пациентов — нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия).

##### Аллергические реакции:

- сыпь;
- зуд;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

##### Другие эффекты:

- головная боль;
- головокружение;
- тремор;
- спазмы или подергивания мышц;
- гипокалиемия;
- затрудненное мочеиспускание;
- артралгия;
- потливость;
- нервозность;
- беспокойство;
- бессонница;
- нарушения сна.

#### Передозировка

**Симптомы:** тремор, головная боль, сердцебиение, тахиаритмии, тошнота, рвота, возбуждение, падение АД, гипокалиемия, ацидоз, гиперкалиемия, судороги.

**Лечение:** симптоматическая терапия; осторожно вводят кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы.

#### Взаимодействие

| Группы и ЛС   | Результат  |
|---|--|
| $\beta$ -адреноблокаторы                              | Ослабление (взаимное) действия   |
| Глюкокортикоиды, диуретики, метилксантины             | Повышение риска гипокалиемии (особенно у пациентов с обострением БА, при гипоксии) |
| Ингаляционные глюкокортикоиды, кромоглициевая кислота | Совместим  |
| Ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты       | Увеличение риска развития побочных эффектов со стороны ССС                         |

#### Синонимы

Серевент (Великобритания), Серевент (Франция)



## Сальбен (Salben)

Пульмомед (Россия)

Сальбутамол (Salbutamol)  
Селективные  $\beta_2$ -адреномиметики

#### Форма выпуска и состав

Сальбен для ингаляций в виде порошка в ингаляторе "Циклохалер" по 100 или 200 доз препарата (0,2 мг сальбутамола и 9,8 мг натрия бензоата в 1 ингаляционной дозе).

#### Показания

- Купирование приступов удушья при бронхиальной астме.
- Профилактика и лечение обратимой бронхиальной обструкции, включая хроническую обструктивную болезнь легких (хронический обструктивный бронхит, эмфизему легких).

#### Способ применения и дозы

Строго соблюдать инструкцию по применению ингалятора "Циклохалер". После ингаляции рекомендуется задерживать дыхание на 10 сек.

Для купирования приступов удушья: по 200—400 мкг сальбутамола (1—2 ингаляционные дозы) на прием 3—4 р/сут.

Для профилактики астмы физического усилия — за 20—30 мин до нагрузки 1—2 дозы на прием.

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Нарушения ритма (пароксизмальная тахикардия.
- Политопная желудочковая экстрасистолия).
- Миокардит, пороки сердца.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Заболевания почек и печени с нарушением их функции.
- Одновременный прием неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов.

#### Предостережение, контроль терапии

При необходимости назначения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

#### С осторожностью назначать:

- при сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гипертиреозе, феохромоцитоме.

#### Побочные эффекты

- Тремор пальцев.
- Гиперемия кожи лица.
- Тревожность.
- Головная боль.
- Нарушение сна.
- Головокружение.
- Тахикардия.
- Гипокалиемия.
- Повышение артериального давления.
- Ишемия миокарда.

О появлении этих признаков необходимо сообщить лечащему врачу.

#### Взаимодействие

Теофиллин и другие ксантины при одновременном применении повышают вероятность развития тахиаритмий; средства для ингаляционной анестезии, леводопа — тяжелых желудочковых аритмий. Ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты усиливают действие салбутамола, могут привести к резкому снижению артериального давления. Не рекомендуется одновременное назначение салбутамола и неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов (таких как пропранолол) у больных с бронхиальной астмой из-за опасности развития тяжелого бронхоспазма. Антихолинергические средства в виде ингаляторов при одновременном использовании могут вызывать одну из форм глаукомы. Диуретики и глюкокортикоиды усиливают гипокалиемический эффект салбутамола. Сальбен усиливает действие стимуляторов центральной нервной системы, побочное действие на сердце гормонов щитовидной железы. Повышает вероятность развития гликозидной интоксикации. Снижает эффективность гипотензивных препаратов, нитратов.

#### Регистрационное удостоверение:

Р № 002276/01—2003

## Салбутамола (Salbutamol)

Адреномиметики-бронхоспазмолитики

#### Форма выпуска

Аэроз. доз.

Аэроз. инг. 0,1 мг/доза

Капс. с пор. д/инг. 0,2 мг; 0,4 мг

Р-р д/инг. 0,1%

Пор. д/инг. 0,2 мг/доза

Р-р д/инг. 0,1%; 0,1 мг/мл; 1,25 мг/мл;

2,5 мг/2,5 мл; 5 мг/мл

Сироп 2 мг/5 мл

Табл. 2 мг; 4 мг; 7,23 мг; 8 мг

Табл., п.о., 6 мг

Табл. ретард 8 мг

#### Механизм действия

Преимущественно возбуждает  $\beta_2$ -адренорецепторы, в т.ч. локализирующиеся в бронхах; в небольшой степени или практически не влияет на  $\beta_1$ -адренорецепторы (в т.ч. сердца). Далее см. "Фенотерол".

#### Основные эффекты

- Дает выраженный бронхолитический эффект, предупреждая или купируя спазмы бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких. Подавляет раннюю и позднюю реактивность бронхов. Положительно влияет на мукоцилиарный клиренс (при хроническом бронхите увеличивает его на 36%), стимулирует секрецию слизи, активирует функцию мерцательного эпителия; устраняет антигензависимое подавление мукоцилиарного транспорта и выделение фактора хемотаксиса нейтрофилов. Предупреждает развитие индуцированного аллергеном бронхоспазма. Может вызывать снижение числа  $\beta$ -адренорецепторов, в т.ч. на лимфоцитах.
- Вызывает ряд метаболических эффектов: снижает содержание ионов калия в плазме, стимулирует гликогенолиз и выделение инсулина, оказывает гипергликемическое (особенно у пациентов с БА) и липолитическое действие, увеличивает риск развития метаболического ацидоза.
- Бронхолитическое действие развивается быстро — через 5 мин после ингаляции, максимальный эффект отмечают через 30—40 мин, продолжительность — до 6 ч. Пролонгированные формы препарата за счет постепенного высвобождения активного вещества через оболочку таблетки обеспечивают необходимую концентрацию в плазме для поддержания терапевтического эффекта в течение 12—14 ч.
- В терапевтических дозах также выражено стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы кровенос-

ных сосудов и миометрия. В рекомендуемых дозах обычно оказывает незначительное положительное хроно- и инотропное действие. Вызывает расширение коронарных артерий. Оказывает также токолитическое действие — понижает тонус и сократительную активность миометрия.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь (в т.ч. частичное проглатывание при ингаляции) **абсорбция** высокая.  $C_{\max}$  — 30 нг/мл (для таблеток пролонгированного действия).  $T_{1/2}$  — 3,7—6 ч. Во время ингаляции 10—20% ингалируемой дозы достигает мелких бронхов, остальная часть оседает в верхних дыхательных путях. **Связывается** с белками плазмы на 10%.

Подвергается пресистемному **метаболизму** в печени и в кишечной стенке. **Выводится** почками (преимущественно в неизменном виде и в виде неактивного фенолсульфатного метаболита в течение 72 ч) и с желчью. Проходит через плацентарный барьер, попадает в грудное молоко.

### Показания

- Внутрь, ингаляционно: бронхоспастический синдром, БА (в т.ч. ночная — пролонгированные формы) — профилактика и купирование, ХОБЛ.

#### Другие показания:

- в/в (с последующим переходом на прием внутрь) — угрожающие преждевременные роды с появлением сократительной деятельности;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- брадикардия плода (в зависимости от сокращений матки в периоды раскрытия ее шейки и изгнания);
- операции на беременной матке (наложение циркулярного шва при недостаточности внутреннего маточного зева).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым и детям старше 12 лет назначают по 2—4 мг 3—4 р/сут, при необходимости возможно повышение дозы до 8 мг 4 р/сут. Детям 6—12 лет — 2 мг 3—4 р/сут, максимальная доза — 24 мг/сут; 2—7 лет — 1—2 мг 3 р/сут.

Двухслойные таблетки: взрослым и детям — по 8 мг каждые 12 ч, максимальная доза — 32 мг/сут. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая.

**Ингаляционно:** аэрозоль-дозатор (при каждом нажатии дозирующего клапана распыляется 0,1 мг). Для профилактики: взрослые — 0,1—0,2 мг (1—2 ингаляции) 4 раза равномерно на протяжении суток, дети — до 0,1—0,2 мг 4 р/сут. Купирование приступа — 0,1—0,2 мг для детей и взрослых.

Профилактика приступа БА физического напряжения или связанного с воздействием аллергена: 0,2 мг за 15—30 мин до воздействия

провоцирующего фактора, но не более 12 ингаляций в сутки.

Порошок для ингаляций: вводят при помощи дискового ингалятора “Циклохалер”. Для купирования приступа — однократно, для предотвращения бронхоспазма — 3—4 р/сут. Разовая доза — 200—400 мкг. Суточная доза — 800—1000 мкг, при необходимости она может быть увеличена до 1200—1600 мкг.

Для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, — 400 мкг.

Детям для устранения приступа — 200 мкг, для профилактики — 200 мкг/сут, кратность введения — 3—4 раза. Для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, — 200 мкг (перед предполагаемой физической нагрузкой). При возникновении неприятных ощущений во рту и першения в горле после ингаляции следует прополоскать рот водой.

При тяжелом приступе возможно введение ингаляционного раствора с использованием небулайзеров различных конструкций в течение 5—15 мин: начальная доза — 2,5—5 мг 4 р/сут. При астматическом статусе доза может быть увеличена до 40 мг/сут.

**В/в капельно:** 2,5—5 мг (1—2 ампулы) разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Скорость в/в капельного введения — 20—40 капель/мин, она зависит от интенсивности сократительной деятельности матки и от переносимости препарата (пульс беременной не должен быть чаще 120 уд./мин). Далее проводят поддерживающую терапию: внутрь по 2—4 мг 4—5 р/сут. Первую таблетку назначают за 15—30 мин до окончания инфузии. Курс лечения — 14 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- ИБС, выраженная АГ, сердечная недостаточность, тахикардия, миокардит, пороки сердца, аортальный стеноз.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Тиреотоксикоз.
- Феохромоцитомы.
- Глаукома.
- Эпилепсия.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Одновременный прием неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов.
- Для в/в введения: инфекции родовых путей, внутриутробная гибель плода, пороки развития плода, кровотечение при предлежании плаценты или преждевременная отслойка плаценты, угроза прерывания беременности в II—III триместрах.

### Предостережения, контроль терапии

- Частое применение сальбутамола может привести к усилению бронхоспазма, внезапной смерти, в связи с чем между приемами очеред-

ных доз препарата необходимо делать перерывы в несколько часов (6 ч). Сокращение этих интервалов может иметь место только в исключительных случаях.

- При необходимости назначения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить (выделяется с грудным молоком).
- При применении дозированного аэрозоля необходимо четкое выполнение следующих инструкций: встряхивание баллончика с аэрозолем перед каждым использованием, четкая синхронизация вдоха и поступления препарата, максимально глубокий, интенсивный и достаточно продолжительный вдох, задержка дыхания после ингаляции препарата на 10 сек.
- Пациентам, которым трудно выполнить правильно дыхательный маневр, рекомендуется использовать для ингаляции препарата специальное приспособление (спейсер), увеличивающий дыхательный объем и сглаживающий неточности асинхронного вдоха.

#### С осторожностью назначать:

- при аритмии, АГ, сахарном диабете (особенно в/в);
- при беременности.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны ЦНС:

- нервное напряжение;
- тревожность;
- головная боль, головокружение;
- возбуждение;
- нарушения сна;
- судороги.

##### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- сухость во рту;
- диарея;
- снижение аппетита.

##### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия (при беременности — у матери и плода);
- снижение диастолического и/или повышение систолического АД;
- аритмия;
- ишемия миокарда;
- сердечная недостаточность.

##### Аллергические реакции:

- ангионевротический отек;
- крапивница;
- эритема;
- бронхоспазм.

##### Со стороны органов дыхания:

- парадоксальный бронхоспазм;
- отек легких.

##### Другие эффекты:

- тремор кистей (34—42%);
- гиперемия кожи лица;
- задержка мочеиспускания;

- потливость;
- гипергликемия;
- увеличение содержания в крови свободных жирных кислот;
- гипокалиемия;
- при ингаляционном введении: тремор, головокружение, нервозность, головная боль, бессонница, тошнота, диспепсия, заложенность носа, фарингит, тахикардия (при беременности — у матери и у плода), изменение диастолического и/или систолического АД, кашель, гиперемия кожи лица, тревожность, возбуждение, судороги, гипокалиемия, аллергические реакции (крапивница, эритема, ангионевротический отек), парадоксальный бронхоспазм.

#### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, возбуждение, тахикардия, тахиаритмии, падение АД, гипоксемия, ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия, тремор, головная боль, галлюцинации, судороги.

**Лечение:** симптоматическая терапия; осторожно вводят кардиоселективные β-адреноблокаторы (особенно у больных БА). При передозировке таблетированных форм — промывание желудка.


#### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Холиноблокаторы (в т.ч. ингаляционные)                         | Повышение ВГД при одновременном назначении                  |
| Гипотензивные препараты, нитраты                               | Снижение их эффективности                                   |
| Глюкокортикоиды, диуретики                                     | Усиление гипокалиемического эффекта салбутамола             |
| Ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты                | Усиление действия салбутамола и риск резкого снижения АД    |
| Ксантины, в т.ч. теофиллин и др.                               | Повышение вероятности развития тахиаритмий                  |
| Неселективные β-адреноблокаторы                                | Ослабление (взаимное) действия                              |
| Сердечные гликозиды  | Повышение вероятности гликозидной интоксикации              |
| Средства для ингаляционной анестезии (голотан и др.), леводопа | Повышение вероятности развития тяжелых желудочковых аритмий |
| Стимуляторы ЦНС  | Усиление их действия  |

#### Синонимы

Асталин (Индия), Вентолин (Испания), Вентолин (Польша), Вентолин (Франция), Вентолин Небулы (Германия), Саламол (Великобритания), Саламол Легкое Дыхание (Великобритания), Саламол Эко (Великобритания), Саламол Эко Легкое Дыхание (Ирландия), Сальбен

(Россия), Сальбутамол (Польша), Сальбутамол (Россия), Сальбутамола гемисукцинат таблетки, покрытые оболочкой, 0,006 г (Россия), Сальбутамола порошок для ингаляций (Россия), Сальгим (Россия), Сальгима раствор для инъекций 1% (Россия), Сальтос (Россия), Стеринеб Саламол (Великобритания), Цибутол циклокапс (Нидерланды), Эйромир (Германия)



**Сальгим**  
**(Salgim)**

Пульмомед (Россия)

---

Сальбутамол (Salbutamol)  
β<sub>2</sub>-адреномиметики

#### Форма выпуска и состав

Порошок для ингаляций, ингалятор “Циклохалер” по 100 или 200 доз препарата (одна доза содержит 250 мкг активной субстанции сальбутамола гемисукцината и 9,75 мг натрия бензоата).  
Таблетки по 0,004 г № 50.

#### Показания

- **Порошок для ингаляций:** для купирования приступов удушья при бронхиальной астме, для профилактики и лечения бронхиальной обструкции, включая хронический обструктивный бронхит и другие заболевания органов дыхания.
- **Таблетированная форма:** для предупреждения приступов удушья при бронхиальной астме и для профилактики и лечения бронхиальной обструкции, включая хронический обструктивный бронхит и другие заболевания органов дыхания.

#### Способ применения и дозы

- **Порошок для ингаляций:** применяют ингаляционно при помощи индивидуального портативного ингалятора Циклохалера в соответствии с инструкцией. Сальгим применяется для купирования приступов удушья по 250—500 мкг сальбутамола гемисукцината (1—2 ингаляционные дозы) на прием не более 3—4 р/сут. Для профилактики астмы физического усилия — за 20—30 мин до нагрузки 1—2 дозы на прием.
- **Таблетированная форма:** по 1 таблетке 3—4 р/сут. Бронхорасширяющий эффект проявляется уже в течение первого часа после приема препарата, продолжительность действия составляет 4—6 ч.

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

#### Предостережения, контроль терапии

##### С осторожностью назначать:

- пациентам с тахикардией и другими нарушениями ритма;
- миокардитом;
- пороками сердца (в том числе аортальным стенозом);
- артериальной гипертонией;
- острой сердечной недостаточностью;
- сахарным диабетом;
- тиреотоксикозом;
- глаукомой.

#### Побочные эффекты

В редких случаях возможны чувство внутреннего беспокойства и слабовыраженный тремор скелетной мускулатуры, головная боль, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, коллапс, сердцебиение, нарушение сна, парадоксальный бронхоспазм, кожная сыпь.

#### Передозировка

**Симптомы:** тахикардия, слабость, снижение артериального давления, мышечный тремор (при появлении перечисленных симптомов необходимо прекратить прием препарата и срочно обратиться к врачу).


**Лечение:** симптоматическая терапия, введение кардиоселективных β-адреноблокаторов.

#### Взаимодействие

Хорошо сочетается с противоастматическими препаратами других фармакологических групп (глюкокортикоидные гормоны, мембраностабилизаторы, антигистаминные, отхаркивающие средства, муколитики, холиноблокаторы, холинолитики, ксантины). Препарат не назначают одновременно с пропранололом.

#### Регистрационные удостоверения

(порошок для ингаляций): 2000.201.7  
(табл. по 0,004 г № 50): 000442/01-2001



**Сальтос**  
**(Saltos)**

Пульмомед (Россия)

---

Сальбутамол (Salbutamol)  
Селективные β<sub>2</sub>-адреномиметики

#### Форма выпуска и состав

Табл. пролонг. действия, п.о., № 30. 1 табл. содержит 7,23 сальбутамола гемисукцината мг.

#### Показания

- Лечение хронических обструктивных заболеваний легких, включая бронхиальную астму,

хронический обструктивный бронхит, эмфиземе легких.

### Способ применения и дозы

**Внутри.** По 1 таблетке 1 р/сут или 2 р/сут. Для контроля ночных симптомов — 1 таблетка перед сном.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Аритмия (пароксизмальная тахикардия).
- Политонная желудочковая экстрасистолия).
- Миокардит.
- Пороки сердца.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Гипертиреоз.
- Феохромоцитома.
- Заболевания почек и печени с нарушением их функции.
- Одновременный прием неселективных β-адреноблокаторов.
- Детский возраст до 12 лет.

### Побочные эффекты

- Дистальный тремор.
- Гиперемия кожи лица.
- Головная боль.
- Головокружение.
- Тахикардия.
- Возбуждение.
- Нарушения сна.
- Гипокалиемия.

О появлении этих признаков необходимо сообщить лечащему врачу.

### Передозировка

#### Симптомы:

- тахикардия;
- нарушение сердечного ритма;
- гипокалиемия;
- гипергликемия;
- мышечный тремор;
- головная боль;
- галлюцинации;
- возбуждение.

**Лечение:** отмена препарата, промывание желудка и проведение симптоматической терапии (назначение селективных β-адреноблокаторов требует осторожности у больных с бронхальной астмой из-за опасности развития тяжелого бронхоспазма).

### Взаимодействие

Теофиллин и другие ксантины при одновременном применении повышают вероятность развития тахиаритмий; средства для ингаляционной анестезии, леводопа — тяжелых желудочковых аритмий. Ингибиторы моноами-

нооксидазы и трициклические антидепрессанты усиливают действие сальбутамола, могут привести к резкому снижению артериального давления. Не рекомендуется одновременное назначение сальбутамола и неселективных β-адреноблокаторов (таких как пропранолол) из-за опасности развития тяжелого бронхоспазма. Диуретики и глюкокортикоиды усиливают гипокалиемический эффект сальбутамола. Сальтос усиливает действие стимуляторов центральной нервной системы, побочное действие на сердце гормонов щитовидной железы. Повышает вероятность развития гликозидной интоксикации. Снижает эффективность гипотензивных препаратов, нитратов.

### Регистрационное удостоверение:

Р № 002277/01-2003

**Селемицин**  
(Selemycin)  
Medochemie Ltd (Кипр)

Амикацин (Amikacin)  
Аминогликозиды III поколения

### Форма выпуска

Раствор для инъекций 500 мг/2мл

### Основные эффекты

**Активен в отношении** *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia stuartii*, *Staphylococcus* spp. (в т.ч. устойчивыми к пенициллину, гентамицину и тобрамицину *M. tuberculosis*).

### Показания

- Сепсис, посттравматический и послеоперационный менингит, инфекционный эндокардит, интраабдоминальные и тазовые инфекции, остеомиелит, нозокомиальная пневмония (включая вентиляционную), диабетическая стопа, инфекции кожи и мягких тканей, раневая и ожоговая инфекция, инфекции костей и суставов, лихорадка у пациентов с нейтропенией, туберкулез (препарат II ряда).

### Способ применения и дозы

**Взрослым и детям** обычная суточная доза: в/в или в/м по 10 мг/кг (начальная) и 15 мг/кг (последующая) каждые 12 ч.

При тяжелых угрожающих жизни инфекциях доза повышается до 20—30 мг/кг/сут.

При отеках, асците и ожирении рассчитывать дозу по идеальному (сухому) весу.

Максимальная суточная доза — 1,5 г/сут. Средняя продолжительность лечения — 3—7 дней при в/в введении и 7—10 дней при в/м.

Для терапии тяжелых госпитальных и хирургических инфекций рекомендуется комбинация с цефалоспоридами III поколения, которые увеличивают спектр антимикробной активности и клинической эффективности в отношении большинства грамотрицательных штаммов.

**Для новорожденных и недоношенных** начальная доза — 10 мг/кг, последующая — 7,5 мг/кг через каждые 12 ч.

Болюсное введение Селемедицина 1 р/сут создает более высокие "немедленные пики концентрации" препарата, что ускоряет и повышает антимикробную активность Селемедицина.

Продолжительность лечения не должна превышать 10 дней.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амикацину или производным аминогликозидов, тяжелые нарушения функции почек, неврит слухового нерва, беременность.

### Побочные эффекты

Селемидин обычно хорошо переносится.

- Возможно возникновение аллергических реакций, нефро- и ототоксического действия.
- Менее нефротоксичен, чем гентамицин.
- Редко — головная боль, тошнота, рвота, гипотония.

**Регистрационное удостоверение:** (р-р д/ин. 100 мг/2 мл; 250 мг/2 мл; 500 мг/2 мл во флаконах); П № 011383/01-1999 от 08.09.1999



## Симбикорт Турбухалер (Symbicort Turbuhaler)

AstraZeneca

Будесонид/формотерол  
Ингаляционные глюкокортикоиды/  
селективные  $\beta_2$ -адреномиметики  
продолжительного действия

### Форма выпуска и состав

*Турбухалер, пластиковый ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата.*

*Порошок для ингаляций дозированный.*

*Каждая доставленная доза содержит будесонида 80 мкг и формотерола фумарат дигидрата 4,5 мкг; или будесонида 160 мкг и формотерола фумарат дигидрата 4,5 мкг.*

### Механизм действия и основные эффекты

Будесонид, ингаляционный глюкокортикоид, оказывает противовоспалительное действие в

легких, снижая выраженность симптомов и частоту обострений бронхиальной астмы. Формотерол, селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов, вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронхолитическое действие наступает быстро, в течение 1—3 мин после ингаляции, и сохраняется в течение 12 ч после приема разовой дозы. Ингредиенты препарата проявляют аддитивный эффект.

### Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели сходны с таковыми для соответствующих монопрепаратов, однако при введении будесонида в составе комбинированного препарата площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) несколько больше, а всасывание препарата происходит быстрее и величина максимальной концентрации в плазме крови выше.

### Показания

- Бронхиальная астма.
- ХОБЛ.

### Способ применения и дозы

#### Бронхиальная астма.

**Взрослым и подросткам** (12 лет и старше) назначают по 1—2 ингаляции (80/4,5—160/4,5 мкг/доза) два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

**Детям старше 6 лет** — по 1—2 ингаляции (80/4,5 мкг/доза) 2 раза в день.

#### ХОБЛ.

Назначают **взрослым** по 2 ингаляции (160/4,5 мкг/доза) 2 раза в день.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.
- Детский возраст до 6 лет.

### Предостережения, контроль терапии

- Симбикорт (80/4,5 мкг/ингаляция) не предназначен пациентам с тяжелой бронхиальной астмой.
- Следует соблюдать осторожность при лечении ингаляционными глюкокортикоидами пациентов с активной или неактивной формами туберкулеза легких, грибковыми, вирусными или бактериальными инфекциями органов дыхания.

### С осторожностью назначать;

- пациентам с тиреотоксикозом, феохромоцитомой, сахарным диабетом, неконтролируемой гипокалиемией, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, идиопатическим подклапаным аортальным стенозом, тяжелой гипертензией, аневризмой или другими серъ-

езными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинением QTc-интервалом.

- Во время беременности следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения препарата перевешивает потенциальный риск для плода.
- Кормящим женщинам может быть назначен, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка.
- У пациентов, страдающих сахарным диабетом, следует дополнительно контролировать концентрацию глюкозы в крови.
- У пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата.

### Побочные эффекты

- Так как Симбикорт содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые отмечают в случае использования этих препаратов в отдельности.
- На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций.
- Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для  $\beta_2$ -агонистов нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

### Взаимодействие

- Кетоконазол и другие мощные ингибиторы CYP3A4, вероятно, могут повышать концентрацию будесонида в плазме крови.
- Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов могут ослаблять действие формотерола.
- Совместное применение Симбикорта Турбухалера и хинидина, дизопирамида, прокаида, фенотиазинов, антигистаминных препаратов (терфенадина), ингибиторов моноаминоксидазы (MAO) и трициклических антидепрессантов может приводить к удлинению QTc-интервала и повышению риска желудочковых аритмий.
- Леводопа, L-тироксин, окситоцин и алкоголь могут снижать толерантность сердечной мышцы к  $\beta_2$ -адреномиметикам.
- При проведении общей анестезии препаратами галогенизированных углеводов повышается риск аритмий.
- Гипокалиемия, вызываемая  $\beta_2$ -адреномиметиками, может усиливаться при сопутствующем лечении производными ксантина, минеральными производными глюкокортикоидов или диуретиками и увеличивать предрасположен-

ность к развитию аритмий у пациентов, принимающих сердечные гликозиды.

### Регистрационное удостоверение:

П № 013167/01-2001

**Спарфло®**  
(Sparflo®)

Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия)

Спарфлоксацин (Sparfloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны

### Форма выпуска

Табл. 200 мг

### Основные эффекты

Спарфлоксацин характеризуется широким спектром антибактериального действия, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии, спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, ряд микроорганизмов с внутриклеточной локализацией. Отмечена **активность** в отношении *S. aureus* (MSSA), *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* spp., *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* spp., *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *L. pneumophila*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Y. enterocolitica*.

### Фармакокинетика

Спарфлоксацин хорошо **всасывается** при пероральном приеме, биодоступность составляет 92%, достигает максимальных концентраций в крови через 3—6 ч. После однократного приема 400 мг  $C_{max}$  составляет  $1,3 \pm 0,2$  мкг/мл;  $V_d$  — 300 л после приема 400 мг препарата, период полувыведения — около 20 ч. Почечный клиренс неизменного препарата составляет менее 15% общего клиренса, экскреция спарфлоксацина с мочой колеблется от 5 до 10%, а его метаболита глюкононида — от 18 до 34,5%.

### Показания

- Лечение неосложненных и осложненных инфекций, вызванных возбудителями, чувствительными к препарату.
- Инфекции дыхательных путей (пневмония, обострения хронических obstructивных заболеваний легких, отиты, синуситы).
- Болезни, передающиеся половым путем (гонорея, хламидиоз).
- Желудочно-кишечные инфекции (инфекции, вызванные шигеллами и сальмонеллами).

- Инфекции почек и мочевыводящих путей (уретриты, циститы, пиелиты).
- Инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные раны, абсцессы, пиодермии, фурункулезы, инфекционные дерматиты).
- Хирургические инфекции.

### Способ применения и дозы

При отсутствии особых предписаний врача рекомендуются следующие ориентировочные дозы.

Первый прием — 2 таблетки по 200 мг (разовый прием) утром независимо от приема пищи, в последующие дни — по 1 таблетке 200 мг 1 р/сут.

Длительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического течения и результатов бактериологического исследования, но обычно составляет 10 дней.

Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50 мл/мин) назначают 2 таблетки по 200 мг (разовый прием) в первый день и по 1 таблетке по 200 мг один раз в два дня. При этом продолжительность лечения обычно составляет 9 дней.

Таблетки следует проглатывать, не разжевывая, запивая жидкостью. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность в анамнезе к препаратам из класса хинолонов.
- Наличие в анамнезе реакций фоточувствительности.
- Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Беременность.
- Период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.
- Одновременный прием антиаритмических препаратов Ia и III классов, антигистаминных препаратов (терфенадин, астемизол).

### Побочные эффекты

Спарфло обычно хорошо переносится больными.

При лечении спарфлоксацином могут возникать следующие, обычно обратимые, побочные явления:

#### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боли в животе;
- метеоризм.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- бессонница.

#### Со стороны ССС:

- удлинение интервала QT;
- расширение сосудов.

### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгии;
- миалгии.

### Со стороны системы кроветворения:

- лейкоцитоз.

### Со стороны кожных покровов:

- повышенная чувствительность к ультрафиолетовому облучению (фотодерматозы).

### Влияние на лабораторные показатели:

- отмечается незначительное увеличение уровня сывороточных трансаминаз.

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 011913/01-2000 от 04.05.2000

## Спарфлоксацин (Sparfloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны  
(Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Табл., п.о., 200 мг

### Фармакокинетика

После приема внутрь **всасывается** несколько медленнее других фторхинолонов: максимальный уровень в крови достигается через 3–6 ч. Имеет более длительный период полуэлиминации (16–20 ч), что позволяет применять его 1 р/сут. Биодоступность при приеме внутрь удовлетворительная (60%). В умеренной степени (45%) связывается с белками крови, имеет большой объем распределения. Хорошо проникает в большинство органов и тканей, где создаются концентрации, равные сывороточным или их превышающие. Хорошо **проникает** в клетки макроорганизма (альвеолярные макрофаги), где содержится в концентрациях значительно превышающих внеклеточные. Подвергается **био-трансформации** в печени. **Выводится** с мочой (в неизменном виде около 10%) и фекалиями (30–50%).

### Показания

- Инфекции верхних (острый синусит) и нижних (пневмония, обострение хронического бронхита) дыхательных путей.
- Кишечные инфекции, вызванные сальмонеллами и шигеллами.
- Урогенитальные инфекции (цистит, уретрит, пиелонефрит, простатит).
- Инфекции кожи и мягких тканей, суставов и костей (остеомиелит).

### Способ применения и дозы

Первый прием — 2 таблетки по 200 мг (разовый прием) утром независимо от приема пи-

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

щи, в последующие дни — по 1 таблетке 200 мг 1 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к спарфлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Эпилепсия.
- Удлинение интервала QT на ЭКГ.
- Тяжелая почечная недостаточность.

**Предостережения, контроль терапии**

- Не следует назначать одновременно с другими ЛС, пролонгирующими интервал QT, особенно антиаритмическими ЛС класса IA и класса III.
- Во время лечения спарфлоксацином следует избегать солнечной инсоляции и УФ-облучения.
- Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

**С осторожностью назначать:**

- при тяжелом атеросклерозе сосудов головного мозга;
- при наличии судорожного синдрома в анамнезе;
- при наличии факторов, способствующих развитию аритмий (гипокалиемия, выраженная брадикардия, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий) или наличие аритмий в анамнезе.

**Побочные эффекты****Фотосенсибилизация:**

- встречается чаще, чем при применении других фторхинолонов.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- удлинение интервала QT на ЭКГ (более выражено, чем у других фторхинолонов).

**Со стороны ЦНС:**

- беспокойство;
- тремор;
- артралгия;
- миалгия;
- головная боль;
- головокружение;
- бессонница;
- повышенная утомляемость.

**Со стороны органа зрения:**

- диплопия, нарушение цветовосприятия.

**Аллергические реакции:**

- гиперчувствительность.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боли в животе;
- метеоризм;
- снижение аппетита.

**Другие эффекты:**

- артропатии;
- тендиниты.

**Передозировка**

**Симптомы:** специфических симптомов нет.

**Лечение:** антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка. Адекватная гидратационная терапия. Назначение симптоматических ЛС.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС  | Результат                            |
|--|--------------------------------------|
| Антациды, содержащие алюминий и(или) магний; ЛС железа и цинка | Замедление всасывания спарфлоксацина |
| Антиаритмики классов Ia и III,                                 | Риск удлинения интервала QT          |
| Антидепрессанты трициклические                                 | Риск удлинения интервала QT          |
| Астемизол**  | Риск удлинения интервала QT          |
| НПВС (кроме ацетилсалициловой кислоты)                         | Потенцируют риск развития судорог    |
| Метоклопримид  | Ускоряет всасывание спарфлокса       |
| Фенотиазин   | Риск удлинения интервала QT          |
| Цизаприд**   | Риск удлинения интервала QT          |

**Синонимы**

Респара, Спарфло (Индия)

**Спирамицин (Spiramycin)**

Макролиды  
(Антимикробные ЛС)

**Форма выпуска**

Табл., п.о., 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ

Пор. лиоф. д/ин. 1,5 млн МЕ

**Фармакокинетика**

**Всасывание** неполное, **биодоступность** при приеме внутрь — 33—39% (от 10 до 69%). Прием с пищей снижает биодоступность на 50% и увеличивает  $T_{C_{max}}$ .  $T_{C_{max}}$  после приема внутрь — 3—4 ч, при в/в введении — к концу инфузии;  $C_{max}$  при приеме внутрь в дозе 1 г — 1 мкг/мл, в дозе 2 г — 1,6—3,1 мкг/мл, при в/в введении — 500 мг — 2,3 мкг/мл.

Связь с белками плазмы — 10—25%.

Не проникает в СМЖ, хорошо проникает в ткани и жидкости организма (в т.ч. в грудное молоко).

Концентрация в легких — 20—60 мкг/г, в миндалинах — 20—80 мкг/г, в синусах при воспалении — 75—110 мкг/г, в костной ткани — 5—100 мкг/г, в селезенке, печени, почках — 5—7 мкг/г. Проникает через плацентарный барьер (концентрация в крови плода составляет 50% концентраций в сыворотке крови матери). Концентрации в ткани плаценты в 5 раз выше, чем соответствующие концентрации в сыворотке крови. Высокие концентрации достигаются в желчи (15—40 раз выше, чем в сыворотке крови), полиморфноядерных лейкоцитах.

Очень медленно **метаболизируется** в печени и **выводится** с желчью (более 80% дозы) и почками (4—14%); возможна кишечно-печеночная рециркуляция.

### Показания

- Токсоплазмоз во время беременности (предупреждение инфицирования плода).
- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:
  - внебольничная пневмония, (в т.ч. атипичная, вызванная *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*);
  - обострение хронического бронхита;
  - острый бронхит;
  - синусит;
  - тонзиллит;
  - отит;
  - остеомиелит;
  - экстрагенитальный хламидиоз;
  - уретриты различной этиологии;
  - инфекции кожи: роза, инфицированные дерматозы, абсцесс, флегмоны (в т.ч. в стоматологии).
- Инфекции полости рта.

### Способ применения и дозы

**Внутрь:** взрослым — 3 млн МЕ 2 р/сут. При токсоплазмозе — 3 млн МЕ 3 р/сут.

Детям весом более 20 кг — 150 000 МЕ/кг/сут в 3 приема; до 10 кг — 375 000—750 000 МЕ 2 р/сут; детям весом 10—20 кг — 750 000—1 500 000 МЕ 2 р/сут; детям массой более 20 кг — 75 000 МЕ/кг 2 р/сут.

**В/в** капельно (1 ч): только взрослым, растворив содержимое флакона в 4 мл воды для инъекций, добавляют к 100 мл 5% декстрозы. При пневмонии — 1,5 млн МЕ каждые 8 ч, в тяжелых случаях — дозу удваивают.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (для в/в инфузий).
- Период лактации.

### Побочные эффекты

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея.

### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд.

### Другие эффекты:

- болезненность и флебит в месте в/в введения.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС        | Результат                     |
|--------------------|-------------------------------|
| Алкалоиды спорыньи | Нежелательное сочетание       |
| Леводопа/карбидопа | Увеличение $T_{1/2}$ леводопы |

### Синонимы

Ровамицин (Франция)

## Стрептомицин (Streptomycin)

Аминогликозиды (Антимикробные ЛС)

### Форма выпуска

Пор. лиоф. д/ин. в/м 0,5 г; 1 г

Пор. лиоф. д/ин. 0,25 г; 0,1 г; 0,2 г; 0,5 г; 1 г

### Фармакокинетика

После приема внутрь плохо **всасывается** из ЖКТ. При в/м введении быстро и полностью всасывается. Максимальные концентрации в крови после в/м введения 1 г (25—50 мг/л) достигаются через 0,5—1,5 ч. **Связывание** с белками плазмы менее 10%. Проникает во внеклеточные жидкости, абсцессы, плевральный выпот, в асцитическую, перикардальную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости, мочу. Высокие концентрации создаются в почках, печени, легких; низкие — в костной и жировой ткани. **Объем распределения** — 0,26 л/кг. Не проникает через неповрежденный ГЭБ. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

**Метаболизму** не подвергается.  $T_{1/2}$  в крови — 2—4 ч; у пациентов с почечной недостаточностью значительно повышается. **Выводится** почками (95%) в неизменном виде.

### Показания

- Туберкулез различной локализации.
- Венерическая гранулема.
- Туляремия.
- Бруцеллез.
- Чума.
- Инфекционный эндокардит, вызванный *Enterococcus* spp., устойчивыми к гентамицину.

### Способ применения и дозы

**В/м, интратрахеально, интробронхиально** (в виде аэрозолей), **внутрь** (для местного лечения инфекций ЖКТ).

**Максимальные дозы** для детей в возрасте до 2 лет — 20 мг/кг/сут; 3—4 года — разовая — 150 мг, суточная — 300 мг; 5—6 лет — разовая — 175 мг, суточная — 350 мг; 7—9 лет — разовая — 200 мг, суточная — 400 мг; 9—14 лет — разовая — 250 мг, суточная — 500 мг.

Для пациентов с сопутствующей артериальной гипертонией и ИБС начальная доза — 250 мг/сут, при хорошей переносимости дозу увеличивают.

При нетуберкулезной этиологии суточную дозу вводят в 3—4 приема с интервалом 6—8 ч не более 14 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Органические поражения VIII пары черепно-мозговых нервов.
- Облитерирующий эндартериит.
- Ботулизм новорожденных.
- Миастения.
- Паркинсонизм.
- Сердечная недостаточность II—III ст.
- Почечная недостаточность.
- Дегидратация.
- Нарушение мозгового кровообращения.
- Склонность к кровоточивости.
- Беременность.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль терапии

#### Во время лечения следует:

- учитывать, что у пациентов с нарушенной функцией почек суточная доза должна быть уменьшена.

#### С осторожностью назначать:

- при нарушении функции почек (необходимо уменьшение доз).

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- зуд;
- гиперемия кожи;
- сыпь;
- отек.

#### Со стороны пищеварительной системы:

- жажда;
- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- периферический неврит (ощущение жжения в области лица или полости рта, онемение, покалывание);
- неврит зрительного нерва;
- редко — нервно-мышечная блокада (затруднение дыхания, ночные апноэ).

#### Со стороны органа слуха:

- ототоксичность (потеря слуха, звон, гудение или ощущение "заложенности" в ушах);

- вестибулярные и лабиринтные нарушения (дискоординация, головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость).

#### Со стороны мочевыделительной системы:

- нефротоксичность (олигурия, повышение креатинина в крови).

#### Другие эффекты:

- тахикардия;
- гиперемия и боль в месте введения.

### Взаимодействие

| Группы и ЛС   | Результат   |
|---|---|
| Антимиастенические ЛС   | Снижение эффективности антимиастенических ЛС                        |
| ЛС для ингаляционного наркоза (галогенированные углеводороды), опиоидные анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами в качестве антикоагулянтов | Усиление нервно-мышечной блокады                                    |
| Нефро- и ототоксичные ЛС  | Усиление нефро- и ототоксических реакций                            |
| Индометацин (в/в введение)  | Повышение концентрации стрептомицина в крови и увеличение $T_{1/2}$ |
| Метоксифлуран   | Повышение риска развития побочных эффектов                          |

### Синонимы

Стрептомицина сульфат (Россия)



**Стрепфен®**  
**(Strepfen®)**

**Бутс Хелскэр Интернешл**  
**(Великобритания)**

Флурбипрофен (Flurbiprofen)  
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

### Форма выпуска

Табл. для рассасывания 8,75 мг

### Основные эффекты

- Оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие.
- Действие препарата наступает через 15—30 мин после начала рассасывания таблетки в полости рта и продолжается в течение 2—3 ч.

### Показания

- В качестве симптоматического средства для облегчения боли в горле при инфекционно-

воспалительных заболеваниях полости рта и глотки.

### Способ применения и дозы

Таблетку необходимо рассасывать в полости рта до полного растворения. При рассасывании следует перемещать таблетку по всей полости рта. Рекомендуется применять взрослым и детям старше 12 лет по одной таблетке по мере необходимости. Не следует употреблять более пяти таблеток в течение 24 ч. Не следует принимать таблетки более 3 дней.

### Побочные эффекты

Побочные реакции, имеющие место при применении Стрепфена, связаны в основном с искажением вкусовых восприятий и элементами парестезии (жжение, покалывание или пощипывание).

Риск возникновения побочных реакций, свойственных препаратам группы НПВП, со стороны желудочно-кишечного тракта, органов кровотока, мочевыделительной системы минимален ввиду того, что Стрепфен применяется в дозе, значительно ниже обычно используемых системных доз. Его эффект обусловлен местным воздействием флурбипрофена на патологически измененную слизистую рта и глотки.

**Регистрационное удостоверение:**  
П № 014991/01-2003 от 22.05.03

|   |
|---|
|  <p><b>Супракс<br/>(Suprax)</b><br/>Гедеон Рихтер-Рус (Россия)</p> |
| <p>Цефиксим (Cefixime)<br/>Цефалоспорины</p>  |

### Форма выпуска и состав

Капсулы по 200 и 400 мг.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (после разведения — суспензия от почти белого до кремового цвета с ароматом клубники) 100 мг / 5 мл во флаконах по 60 мл.

Капсулы: активное вещество — цефиксим по 200 и 400 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, карбоксиметилцеллюлоза.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь: активное вещество — цефиксим 100 мг в 5 мл приготовленной суспензии.

### Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- фарингит, тонзиллит, синуситы;

- острый и хронический бронхит; пневмония средний отит;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- неосложненная гонорея.

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** Детям старше 12 лет и взрослым с массой тела более 50 кг средняя суточная доза — 400 мг 1 р/сут или по 200 мг 2 р/сут. Средняя продолжительность курса лечения — 7—10 дней. При неосложненной гонорее — 400 мг 1 р/сут.

Детям в возрасте до 12 лет назначают в виде суспензии в дозе 8 мг/кг однократно или в 2 приема, или по 4 мг/кг каждые 12 ч.

Для детей в возрасте 5—11 лет суточная доза суспензии — 6—10 мл, в возрасте 2—4 лет — 5 мл, в возрасте от 6 мес до 1 года — 2,5—4 мл.

При заболеваниях, вызванных *Str. pyogenes*, курс лечения — не менее 10 дней.

При нарушении функции почек дозу устанавливают в зависимости от показателя КК в сыворотке крови: при КК 21—60 мл/мин или у пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу следует уменьшить на 25%. При КК 20 мл/мин и менее или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, суточную дозу следует уменьшить вдвое.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к цефалоспорином и пенициллинам.

### С осторожностью назначать:

- пациентам пожилого возраста;
- при хронической почечной недостаточности, псевдомембранозном колите (в анамнезе);
- в детском возрасте (до 6 мес).

### Беременность и лактация:

- применение препарата в период беременности возможно в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

### Предостережения, контроль терапии

Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам. При длительном приеме препарата возможно нарушение нормальной микрофлоры кишечника, что может привести к росту *Clostridia*, вызвать тяжелую диарею и псевдомембранозный колит. Во время лечения возможна положительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- крапивница;

- гиперемия кожи;
- кожный зуд;
- эозинофилия;
- лихорадка.

**Со стороны пищеварительной системы:**

- сухость во рту;
- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- метеоризм;
- боль в животе;
- дисбактериоз;
- нарушение функции печени (повышение активности “печеночных” трансаминаз; ЩФ, гипербилирубинемия, желтуха);
- кандидоз ЖКТ;
- редко — стоматит;
- глоссит;
- псевдомембранозный энтероколит.

**Со стороны системы кроветворения:**

- лейкопения;
- нейтропения;
- тромбоцитопения;
- гемолитическая анемия.

**Со стороны мочевыделительной системы:**

- интерстициальный нефрит.

**Со стороны нервной системы:**

- головокружение;
- головная боль.

**Передозировка**

**Симптомы:** повышение риска развития побочных реакций.

**Лечение:** промывание желудка, симптоматическая и поддерживающая терапия, которая при необходимости включает применение антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов, прессорных аминов, оксигенотерапию, переливание инфузионных растворов, искусственную вентиляцию легких. Цефиксим не выводится в больших количествах из циркулирующей крови путем гемо- или перитониального диализа.

**Взаимодействие**

Блокаторы канальцевой секреции (аллопуринол, диуретики и др) задерживают выведение цефиксима почками, что может привести к увеличению токсичности. Снижает протромбиновый индекс, усиливает действие непрямых антикоагулянтов. Антациды, содержащие магния или алюминия гидроксид, замедляют всасывание препарата.

**Регистрационные удостоверения**

**(капсулы): П № 013023/01-2001**

**(суспензия): П № 013023/02-2001**

# T

**Таваник**  
(Tavanic)  
Hoechst Marion Roussel (Германия)

Левифлоксацин (Levofloxacin)  
Хинолоны и фторхинолоны

## Форма выпуска

Р-р д/ин. 500 мг, фл. 100 мл  
Табл. 500 мг

## Основные эффекты

**Активен** в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*: *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*, *E. coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *L. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *A. anitratus*, *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *B. pertussis*, *C. diversus*, *C. freundii*, *M. morgani*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*, *S. marcescens*, *C. perfringens*.

## Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики после разового в/в введения 500 мг левифлоксацина составляют:  $C_{max}$  — 6,2±1,0 мкг/мл,  $T_{max}$  — 1,0±0,1 ч,  $T_{1/2}$  — 6,4±0,7 ч.

**Плазменный профиль** концентраций левифлоксацина после в/в введения аналогичен плазменному профилю после орального приема препарата.

$V_d$  левифлоксацина — 89—112 л после разовой и множественной дозы 500 мг в/в.

Левифлоксацин преимущественно **выводится через почки** в неизменном виде. Средний конечный период полувыведения препарата — 6—8 ч после разовой или суточной дозы.

## Показания

- Внебольничные пневмонии.
- Осложненные инфекции мочевых путей (включая почки).
- Инфекции кожи и мягких тканей.

## Способ применения и дозы

**В/в** (капельно, медленно) — 500 мг р-ра таваника д/ин. 1—2 р/сут. Продолжительность инфу-

зии — не менее 60 мин через несколько дней лечения (если позволяет состояние пациента) можно перейти на прием препарата **внутри** в той же дозе.

Дозы зависят от характера, тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого возбудителя. При нормальной функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) можно рекомендовать следующий режим дозирования препарата:

- **пневмония**: 500 мг 1—2 р/сут;
- **инфекции мочевых путей**: 250 мг 1 р/сут;
- **инфекции кожи и мягких тканей**: 500 мг 2 р/сут.

**Продолжительность** лечения зависит от тяжести заболевания, но не должна превышать 14 дней. Как и при применении других антибиотиков, лечение таваником (инфузионный раствор или таблетки) рекомендуется продолжать не менее 48—78 ч после нормализации температуры тела или после эрадикации возбудителя. Не следует прерывать или досрочно прекращать лечение таваником без консультации с врачом.

Р-р д/ин. таваника **совместим** с 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором глюкозы, 2,5% раствором Рингера с глюкозой, комбинированными растворами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

**При нарушении функции печени** не требуется коррекции доз, поскольку левифлоксацин метаболизируется в печени в незначительной степени.

Левифлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому **при нарушении функции почек** необходимо постепенно снижать дозу препарата.

**Режим дозирования таваника при нарушении функции почек:**

| Клиренс креатинина | 250 мг/24 ч        | 500 мг/24 ч                     | 500 мг/12 ч        |
|--------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|                    | 1-я доза<br>250 мг | 1-я доза<br>500 мг              | 1-я доза<br>500 мг |
| 50—20<br>мл/мин    | по 125 мг/<br>24 ч | <b>затем</b><br>250 мг/<br>24 ч | 250 мг/<br>12 ч    |
| 19—10<br>мл/мин    | по 125 мг/<br>48 ч | <b>затем</b><br>125 мг/<br>24 ч | 125 мг/<br>12 ч    |

## РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

| Клиренс креатинина  | 250 мг/24 ч        | 500 мг/24 ч                     | 500 мг/12 ч        |
|---|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|   | 1-я доза<br>250 мг | 1-я доза<br>500 мг              | 1-я доза<br>500 мг |
| менее 10 мл/мин (включая гемодиализ и ДАПД <sup>1</sup> ) | по 125 мг/<br>48 ч | <b>затем</b><br>125 мг/<br>24 ч | 125 мг/<br>24 ч    |

<sup>1</sup> После гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа (ДАПД) не требуется введения дополнительных доз

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам.
- Эпилепсия.
- Поражение сухожилий при предшествующем применении хинолонов.
- Детский или подростковый возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

**Предостережения, контроль терапии**

- У лиц пожилого возраста иметь в виду возможные возрастные нарушения функции почек.
- При сахарном диабете учитывать возможность развития гипогликемии.
- При миастении возможно развитие мышечной слабости.
- При тяжелой пневмококковой пневмонии можно не получить оптимального терапевтического эффекта.
- При нозокомиальных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, может потребоваться комбинированное лечение.
- При подозрении на псевдомембранозный колит немедленно отменить препарат.
- При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможен гемолиз.
- При нарушении рекомендуемой продолжительности инфузии возможны усиленное сердцебиение, транзиторное падение артериального давления, сосудистый коллапс (немедленно прекратить инфузию).
- Для предотвращения фотосенсибилизации избегать сильного солнечного или УФ-облучения.
- Избегать выполнения работ, требующих концентрации внимания и быстрой реакции (например, управление автомобилем).

**Побочные эффекты****Кожные реакции и общие реакции гиперчувствительности:**

- иногда<sup>1</sup> — зуд и покраснение кожи;

<sup>1</sup> Часто — 1—10%; иногда — менее 1%; редко — 0,1%; очень редко — менее 0,01%; в отдельных случаях — единичные сообщения

- редко — анафилактические и анафилактоидные реакции: крапивница, бронхоспазм, удушье, отек кожи и слизистых оболочек;
- очень редко — фотосенсибилизация;
- в отдельных случаях — синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная многоформная эритема могут развиваться через несколько минут или часов после введения первой дозы препарата. Общим реакциям гиперчувствительности иногда предшествуют более легкие кожные реакции.

**Со стороны желудочно-кишечного тракта:**

- часто — тошнота, диарея;
- иногда — потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения;
- редко — кровавый понос — как признак воспаления кишечника и псевдомембранозного колита.

**Нарушения обмена веществ:**

- очень редко — гипогликемия ("волчий" аппетит, нервозность, испарина, дрожь).

**Со стороны ЦНС:**

- иногда — головная боль, головокружение и/или оцепенение, сонливость, нарушения сна;
- редко — неприятные ощущения (например, парестезии в кистях рук), дрожь, беспокойство, страх, приступы судорог и спутанность сознания;
- очень редко — нарушения зрения, слуха, вкуса и обоняния, понижение тактильной чувствительности, галлюцинации и депрессия, двигательные расстройства.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- редко — усиленное сердцебиение, снижение артериального давления;
- очень редко — коллапс, шок.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:**

- редко — тенденит, атралгия, миалгия;
- очень редко — разрыв сухожилий, чаще — ахиллова (возможен в течение 48 ч после начала лечения, носит двусторонний характер), мышечная слабость;
- в отдельных случаях — абдомиолиз.

**Со стороны печени и почек:**

- часто — повышение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы);
- иногда — повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови;
- очень редко — гепатит, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

**Со стороны системы кроветворения:**

- иногда — эозинофилия, лейкопения;
- редко — нейтропения, тромбоцитопения;
- очень редко — гранулоцитоз;
- в некоторых случаях — гемолитическая анемия, панцитопения.

**Другие эффекты:**

- иногда — астения;
- очень редко — лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит.

**Передозировка**

**Симптомы:** спутанность и нарушение сознания, головокружение, приступы судорог.

**Лечение:** симптоматическое. Левофлоксацин не выводится при диализе. Специфического антидота не существует.

**Взаимодействие**

| Группы            | Результат  |
|-------------------|--|
| Антациды          | Ослабление действия Таваника (интервал между приемами препаратов — не менее 2 ч) |
| Кортикостероиды   | Повышение риска разрыва сухожилий  |
| НПВС              | Снижение порога судорожной готовности  |
| Соли железа       | Ослабление действия Таваника (интервал между приемами препаратов — не менее 2 ч) |
| Сукральфат        | Ослабление действия Таваника (интервал между приемами препаратов — не менее 2 ч) |
| Бикарбонат натрия | Несовместимость в одной капельнице   |
| Отдельные ЛС      | Результат  |
| Гепарин           | Несовместимость в одной капельнице   |
| Пробенецид        | Замедление выведения Таваника  |
| Фенбуфен          | Снижение порога судорожной готовности  |
| Циклоспорин       | Замедление выведения циклоспорина  |
| Циметидин         | Замедление выведения Таваника  |

**Регистрационные удостоверения:**

П № 012242/01-2000 от 19.09.2000

П № 012242/02-2000 от 19.09.2000

## Теофиллин (Theophylline)

Диметилксантины

**Форма выпуска**

Капс. пролонг. 125 мг; 200 мг; 250 мг; 375 мг

Супп. 200 мг

Табл. 100 мг; 300 мг

Табл., п.о., 200 мг

Табл. пролонг. 100 мг; 250 мг; 600 мг

Табл. пролонг. 300 мг

**Особенность химической структуры**

Производное пурина, 1,3-диметилксантин.

**Механизм действия**

Блокирует аденозиновые А<sub>1</sub>-рецепторы (в т.ч. бронхиол) и ингибирует фосфодиэстеразу (однако в концентрациях, значительно превышающих терапевтические), тормозит высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления, увеличивает мукоцилиарный клиренс, стимулирует сокращение диафрагмы и улучшает функцию межреберных мышц.

**Основные эффекты**

- Вызывает бронхолитический эффект (в зависимости от концентрации в сыворотке), обусловленный непосредственным влиянием на гладкие мышцы бронхов.
- Нормализует дыхательную функцию, способствует насыщению крови кислородом и снижению концентрации углекислоты; стимулирует центры дыхания. Усиливает вентиляцию легких в условиях гипокалиемии.
- Тормозит агрегацию тромбоцитов (ингибирует фактор активации тромбоцитов и ПГФ<sub>2α</sub>), повышает устойчивость эритроцитов к деформации (улучшает реологические свойства крови), уменьшает тромбообразование и нормализует микроциркуляцию.
- Оказывает стимулирующее влияние на ЦНС и деятельность сердца, увеличивает силу и ЧСС, повышает коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде. Снижает тонус кровеносных сосудов (главным образом сосудов мозга, кожи и почек). Уменьшает легочное сосудистое сопротивление, понижает давление в малом круге кровообращения. Увеличивает почечный кровоток, оказывает умеренный диуретический эффект. Расширяет внепеченочные желчные пути.
- Замедленное высвобождение действующего вещества из таблеток ретард обеспечивает достижение терапевтического уровня теофиллина в крови через 3—5 ч после приема и сохранение его в течение 10—12 ч, так что эффективные концентрации теофиллина в крови в течение суток поддерживаются при приеме препарата 2 р/сут.

**Фармакокинетика**

Достаточно хорошо абсорбируется из ЖКТ, **биодоступность** — 88—100%. С<sub>max</sub> достигается через 2 ч (обычные формы) и 6 ч (пролонгированные формы). **Связывается** с белками плазмы на 40—60%. **Проникает** через ГЭБ и плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке (менее 1%). **Метаболизируется** в печени (90%) с участием нескольких ферментов цитохрома P450 (наиболее важный — CYP1A2). Основные

метаболиты: 1,3-диметилмочевая кислота и 3-метилксантин.

**Выведение** метаболитов почками вместе с 7—13% неизмененного активного вещества (у детей — 50%). У новорожденных значительная часть выводится в виде кофеина (из-за незрелости путей его дальнейшего метаболизма).

$T_{1/2}$  у некурящих пациентов — 6—12 ч. У курящих людей существенно короче — 4—5 ч. У больных алкоголизмом, с циррозом печени, ХПН  $T_{1/2}$  удлинняется. Общий клиренс снижен у детей до 1 года, больных с высокой лихорадкой, выраженной дыхательной недостаточностью, печеночной и сердечной недостаточностью, при вирусных инфекциях, у пациентов старше 55 лет.

### Показания

- Заболевания легких дыхательных путей, сопровождающиеся бронхоспазмом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма).
- Легочная гипертензия.
- Ночное апноэ.

### Способ применения и дозы

**Внутри**, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя доза для взрослых и детей старше 14 лет — 300 мг 2 р/сут (из расчета 10—15 мг/кг/сут за 2 приема с интервалом 12 ч), при необходимости — 300 мг 3 р/сут или 500 мг однократно перед сном (в случае преимущественно ночных и утренних приступов).

**Для некурящих взрослых пациентов** с массой тела 60 кг и выше: начальная доза 200 мг, принимают вечером, затем по 200 мг 2 р/сут. У пациентов с массой тела менее 60 кг — начальная разовая доза 100 мг (вечером), затем по 100 мг 2 р/сут.

Лечение начинают с меньших доз, которые постепенно (на 100—200 мг/сут), с интервалом 1—2 дня, увеличивают до получения максимального терапевтического эффекта; при плохой переносимости уменьшают. Доза зависит от характера заболевания, возраста и массы тела больного.

При необходимости назначения в больших дозах лечение проводят под контролем концентрации теофиллина в крови (терапевтическая концентрация — 10—15 мкг/мл): при концентрации 20—25 мкг/мл необходимо снизить суточную дозу на 10%; 25—30 мкг/мл — дозу снижают на 25%; выше 30 мкг/мл — суточную дозу уменьшают вдвое. Повторный контроль проводят через 3 дня. При слишком низкой концентрации суточную дозу увеличивают на 25% с 3-дневными интервалами. При стабилизации состояния больного на фоне приема в высоких дозах необходимо проводить контроль через каждые 6—12 мес.

Поддерживающая доза для взрослых с массой тела выше 60 кг: 600 мг/сут; менее 60 кг — 400 мг/сут.

**Для курящих пациентов** с массой тела больше 60 кг: суточная доза — 600 мг вечером и 300 мг утром; с массой тела менее 60 кг — 400 мг вечером и 200 мг утром.

**Для пациентов с заболеваниями ССС и нарушением функции печени:** с массой тела более 60 кг — суточная доза 400 мг; с массой тела менее 60 кг — 200 мг.

Уменьшение суточной дозы требуется у больных с тяжелыми поражениями сердца, печени и вирусными инфекциями, у пациентов пожилого возраста.

Детям массой до 30 кг: 10—20 мг/кг/сут (в 2 приема); от 3 до 7 лет — по 0,1 г; от 7 до 12 лет — по 0,2 г 2 р/сут.

**Для пролонгированных форм** (капсулы ретард): для некурящих взрослых с массой тела более 60 кг: начальная доза 375 мг/сут в 1 прием перед ужином. Затем дозу увеличивают на 250—375 мг каждые 2 дня до поддерживающей (в среднем 750 мг/сут в 1 прием вечером).

Для курящих пациентов и лиц с повышенным метаболизмом препарата: начальная доза 375 мг, поддерживающая может быть увеличена до 1,08—1,26 г/сут (2/3 дозы принимают вечером, 1/3 — утром).

У лиц с пониженным клиренсом препарата: начальная доза 250 мг/сут, которую затем увеличивают по 250 мг через 2 дня до поддерживающей 500 мг/сут в 1 прием вечером, а у лиц с массой тела менее 60 кг — 250 мг/сут.

Детям 6—12 лет назначают капсулы по 250 мг. Суточная доза для детей 6—8 лет (при массе тела 20—30 кг) — 400—600 мг, кратность назначения — 2 р/сут; для детей 8—12 лет (при массе тела 30—40 кг) — 600—800 мг, кратность назначения — 3 р/сут.

Детям в возрасте 12—16 лет (при массе тела 40—60 кг) назначают капсулы 375 мг. Суточная доза — 720 мг—1,8 г, кратность — 2—3 р/сут.

Действие препарата проявляется в полной мере через 3—4 дня после начала лечения.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к другим производным ксантина: кофеин, пентоксифиллин, теобромин).
- Отек легких.
- Застойная сердечная недостаточность, тахикардия, тяжелая артериальная гипер- и гипотензия, распространенный атеросклероз сосудов.
- Эпилепсия, повышенная судорожная готовность.
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.
- Неконтролируемый гипотиреоз.
- Сепсис.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), гастроэзофагеальный рефлюкс.

- Кровотечение в недавнем анамнезе, геморрагический инсульт, кровоизлияние в сетчатку.
- Детский возраст до 3 лет (для капсул 375 мг — до 12 лет).

#### Предостережения, контроль терапии

- Имеет малую широту терапевтического действия. Побочные эффекты уменьшаются при снижении дозы препарата.
- Таблетки ретард не предназначены для купирования неотложных состояний. Лечение пролонгированными формами проводится при периодическом контроле концентрации препарата в крови.
- Если БА хорошо контролируется и нет никаких побочных эффектов или факторов, которые могут изменить дозу, измерение концентрации препарата осуществляют с интервалом 6—12 мес.
- Соблюдать осторожность при употреблении большого количества кофеинсодержащих продуктов или напитков в период лечения.

#### С осторожностью назначать:

- при гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выходного тракта левого желудочка, тяжелых нарушениях сердечного ритма, острой фазе инфаркта миокарда, сердечной недостаточности;
- при беременности;
- в период лактации.

#### Побочные эффекты

##### Со стороны ЦНС:

- возбуждение;
- чувство тревоги;
- бессонница;
- головная боль;
- тремор;
- раздражительность.

##### Со стороны ЖКТ:

- раздражение слизистой оболочки ЖКТ;
- гастралгия;
- тошнота;
- рвота;
- изжога;
- диарея.

##### Со стороны ССС:

- сердцебиение;
- аритмии;
- тахикардия;
- увеличение частоты приступов стенокардии;
- экстрасистолия;
- снижение АД;
- сердечная недостаточность.

##### Другие эффекты:

- усиление диуреза;
- у плода — тахикардия (при применении в последнем триместре);
- аллергические реакции — кожная сыпь, зуд и др.

#### Передозировка

**Симптомы:** снижение аппетита, тошнота, рвота (часто с кровью), длительная или сильная боль в животе, головная боль, диарея, гипокальциемия, метаболический ацидоз, головокружение, возбуждение, раздражительность, тремор, спутанность сознания, падение АД. Иногда первыми проявлениями могут быть судороги, желудочковая аритмия. При тяжелом отравлении, особенно у детей, могут развиваться эпилептоидные припадки без возникновения каких-либо предвестников.

**Лечение:** индукция рвоты, слабительные препараты и активированный уголь, орошение кишечника комбинацией полиэтиленгликоля и электролитов на ранней стадии отравления пролонгированными формами. При возникновении судорог поддерживать проходимость дыхательных путей и дать кислород. Для купирования судорог — в/в диазепам в дозе 0,1—0,3 мг/кг (но не более 10 мг). При сильной тошноте и рвоте — метоклопрамид или ондансетрон (в/в). При необходимости гемоперфузия, гемодиализ менее эффективен.

#### Взаимодействие

| Группы и ЛС  | Результат   |
|--|---|
| Мочегонные средства  | Усиление их действия за счет увеличения клубочковой фильтрации  |
| Антибиотики группы макролидов, пероральные контрацептивы, фторхинолоны   | Усиление действия (в т.ч. побочного) теофиллина (необходимо снижение его дозы)                                      |
| Антикоагулянты   | Возможна комбинация (с осторожностью)   |
| β-адреноблокаторы, препараты лития   | Взаимное снижение эффективности ЛС  |
| Производные ксантина   | Несовместим   |
| Аллопуринол, верапамил, дисульфирам, изопреналин, интерферон-альфа рекомбинантный, линкомицин, мексилетин, метотрексат, пропafenон, пропранолол, тиабендазол, тиклопидин, циметидин, эноксацин, этанол | Снижение клиренса теофиллина и усиление его действия, в т.ч. побочного (необходимо снижение дозы теофиллина)        |
| Аминоглутетимид, изониазид, карбамазепин, морацизин, рифампицин, сульфинпиразон, фенитоин, фенобарбитал  | Ускорение биотрансформации теофиллина в печени и снижение его эффективности (необходимо увеличение дозы теофиллина) |

#### Синонимы

Дурофилин (Югославия), Неотеопэк А (Россия), Свечи с теофиллином 0,2 г (на полиэтиленоксид-

ной основе) (Россия), Спofilлин ретард 100 (Словацкая Республика), Спofilлин ретард 250 (Словацкая Республика), Теобилонг (Россия), Теопэк (Россия), Теостат (Франция), Теотард (Словения), Теотард (Израиль), Теофиллина 0,1 г и димедрола 0,025 г таблетки (Россия), Теофиллина 0,25 г и димедрола 0,025 г таблетки (Россия), Теофиллин-Н.С. (Россия), Уни-дур (Пуэрто-Рико), Унилэр (Германия), Эуфилонг (Германия)

## Тербуталин (Terbutaline)

Адреномиметики-бронхоспазмолитики

### Форма выпуска

Табл. 2,5 мг

### Механизм действия

Преимущественно стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы. Повышает активность мембранной аденилатциклазы и уровень цАМФ в гладкомышечной клетке, снижает концентрацию внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и расслабляет гладкую мускулатуру, стабилизируя мембрану тучных клеток и базофилов, тормозит высвобождение медиаторов воспаления и аллергии (гистамин, лейкотриены и др.), в т.ч. с бронхальным действием. Более подробно см. "Фенотерол".

### Основные эффекты

- Оказывает бронхолитическое действие, увеличивает мукоцилиарный клиренс (повышает подвижность мерцательного эпителия). Клинически значимое улучшение дыхательной функции наблюдается через 60—120 мин, достигает максимума через 120—180 мин и длится при приеме внутрь 4—8 ч. Ингаляции: начало действия через 5 мин, максимальный эффект — через 0,5—1,5 ч, длительность действия — 3—6 ч.
- Влияние на  $\beta_2$ -адренорецепторы выражено слабо.
- Стимулируя  $\beta_2$ -адренорецепторы миометрии, оказывает токолитическое действие.

### Фармакокинетика

После перорального применения не проходит через ГЭБ, но проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. Около 30% вдыхаемой дозы депонируется в легких. Связывается с белками плазмы на 20%.

Метаболизируется в кишечной стенке и печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками и кишечником.  $T_{1/2} \approx 4$  ч.

### Показания

- Бронхоспастический синдром: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.
- Бронхоэктатическая болезнь.

### Способ применения и дозы

**Внутри** при лечении бронхообструктивного синдрома — по 2,5—5 мг 3 р/сут. При возможной повышенной чувствительности к  $\beta$ -адреномиметикам начальная доза составляет 2,5 мг с постепенным увеличением до 5 мг/сут.

Детям в возрасте 3—7 лет назначают по 0,65—1,25 мг 2—3 р/сут; 7—15 лет — по 1,25 мг 2—3 р/сут.

Таблетки длительного высвобождения назначают по 5—7,5 мг 2 р/сут (их нельзя делить, измельчать или разжевывать).

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 15 мг, для детей — 7,5 мг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипертиреоз.
- Декомпенсированные пороки сердца.
- Синусовая тахикардия.
- Экстрасистолия.
- Преждевременная отслойка плаценты.
- Маточные кровотечения.
- Внутриматочная инфекция.
- Пиелонефрит при беременности.
- Беременность (III триместр — для ингаляций).

### Предостережения, контроль терапии

- Таблетки нельзя применять внутри для купирования бронхоспазма.
- Ингаляция препарата может привести к бронхоспазму.
- Во время лечения пациентов с ХПН необходимо тщательное наблюдение.
- Пациенты должны быть ознакомлены с правилами пользования ингалятора.
- Следует избегать попадания порошка в глаза.
- Не следует применять чаще чем 1 раз в день.

### С осторожностью назначать:

- при АГ, аритмии, сердечной недостаточности;
- при беременности (I триместр);
- при кетоацидозе (введение высоких доз);
- при судорогах в анамнезе;
- при сахарном диабете;
- при феохромоцитоме.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЦНС:

- тремор;
- нервозность;
- тревожность;
- нарушения сна;
- бессонница;
- слабость;
- головная боль;
- головокружение.

#### Со стороны органов пищеварения:

- тошнота;
- сухость и/или раздражение слизистой оболочки полости рта или глотки;
- изжога;
- рвота.

**Со стороны органа зрения:**

- мидриаз.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- сердцебиение;
- тахикардия;
- аритмии;
- снижение или повышение АД.

**Со стороны дыхательной системы:**

- кашель, вызванный раздражением бронхов;
- редко — парадоксальный бронхоспазм.

**Другие эффекты:**

- ощущение дискомфорта или боль в грудной клетке;
- потливость;
- спазмы или подергивания мышц;
- миалгия (тянущего характера);
- атония мочевого пузыря;
- гипокалиемия;
- аллергические реакции.

**Передозировка**

**Симптомы:** тремор, нервозность, головная боль, потливость, тахикардия, аритмия, экс-

трасистолия, снижение АД, тошнота, рвота, гипергликемия, сменяющаяся гипогликемией, гипокалиемия, нарушение сознания, судороги.

**Лечение:** промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций.

**Взаимодействие**

| Группы и ЛС   | Результат       |
|---|-----------------|
| β-адреноблокаторы, галогенсодержащие препараты для ингаляционной анестезии, ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты, эпинефрин | Несовместимость |

**Синонимы**

Айронил Седико (Египет)

---

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

---

- **Приложение 1. Детские дозы ЛС**
- **Приложение 2. Применение ЛС при беременности**
- **Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью**
- **Приложение 4. Применение ЛС при нарушении функции почек**
- **Приложение 5. Применение ЛС при нарушении функции печени**
- **Приложение 6. Применение ЛС у пациентов пожилого возраста**
- **Приложение 7. Взаимодействие ЛС и пищи**
- **Приложение 8. Лабораторные показатели биохимического анализа крови**
- **Приложение 9. Суточная потребность организма в витаминах и микроэлементах**

# Приложение 1. Детские дозы ЛС

| ЛС   | Дозы для детей  |
|--|---|
| Фенспирид                                    | Внутрь детям до 2 лет — 4 мг/кг/сут, старше 2 лет — по 60—120 мг/сут в 2 приема   |
| <b>Антигистаминные препараты I поколения</b> |   |
| Азатадин                                     | Не зарегистрирован в России   |
| Антазолин                                    | Применяется только в комбинации с нафазолином   |
| Бромфенирамин                                | Не зарегистрирован в России   |
| Гидроксизин                                  | Внутрь, в/м детям от 6 мес до 6 лет — 1 мг/кг/сут, старше 6 лет — 15—100 мг/сут в 2—4 приема  |
| Дименгидринат                                | Внутрь детям 1—6 лет — по 12,5—25 мг, 7—12 лет — по 25—50 мг 3 р/сут  |
| Диметинден                                   | Внутрь детям от 1 мес до 1 года — 10—30 (0,5—1,5 мг), 1—3 лет — 30—45 (1,5—2,25 мг), 3—12 лет — 45—60 (2,25—3 мг), старше 12 лет — 60—120 (3—6 мг) капель 0,1% раствора в сутки в 3 приема  |
| Диметотиазин                                 | Не зарегистрирован в России   |
| Дисхлорфенирамин                             | Не зарегистрирован в России   |
| Дифенгидрамин                                | Внутрь 1 мг/кг/сут на 3—4 приема или детям до 1 года — по 2—5 мг, 1—5 лет — по 4—15 мг, 6—12 лет — по 15—30 мг, старше 12 лет — по 30—50 мг 1—3 р/сут;<br>ректально детям до 3 лет — по 5 мг, 3—4 лет — по 10 мг, 5—7 лет — по 15 мг, 8—14 лет — по 20 мг 1—2 р/сут;<br>в/м, в/в по 0,1—0,25 мл 1% раствора на год жизни (не более 1—2,5 мл) до 3 р/сут |
| Дифенилпиралин                               | Не зарегистрирован в России   |
| Доксиламин                                   | В детском возрасте не применяется   |
| Изотипендил                                  | Не зарегистрирован в России   |
| Карбеноксамин                                | Не зарегистрирован в России   |
| Клемастин                                    | Внутрь детям до 1 года — по 0,1—0,25 мг, 1—3 лет — по 0,25—0,5 мг, 3—6 лет — по 0,5 мг, 6—12 лет — по 1 мг 2 р/сут;<br>в/м, в/в 25 мг/кг/сут на 2 введения  |
| Мебгидролин                                  | Внутрь детям до 2 лет — 25—100 мг/сут, 2—5 лет — 50—150 мг/сут, 5—10 лет — 100—200 мг/сут в 1—3 приема  |
| Меклозин                                     | Внутрь детям старше 12 лет — 25—100 мг/сут в 3—4 приема   |
| Метерамин                                    | Не зарегистрирован в России   |
| Оксомемазин                                  | Не зарегистрирован в России   |
| Олимемазин                                   | Не зарегистрирован в России   |
| Пираламин                                    | Не зарегистрирован в России   |
| Прометазин                                   | Внутрь детям 2—12 мес — 5 мг/сут, 1—2 лет — 7,5—10 мг/сут, 3—4 лет — 15 мг/сут, 5—6 лет — 25—30 мг/сут, 7—9 лет — 30 мг/сут, 10—14 лет — 45 мг/сут в 3—4 приема;<br>в/м 0,5—1 мг/кг 3—5 р/сут;<br>в/в 0,15—0,3 мг/кг до 3—5 р/сут   |
| Секвифенадин                                 | Внутрь, доза уменьшается в соответствии с возрастом   |
| Тримепразин                                  | Не зарегистрирован в России   |
| Трипеленамин                                 | Не зарегистрирован в России   |
| Трипролидин                                  | Не зарегистрирован в России   |
| Фентолксамин                                 | Не зарегистрирован в России   |
| Хифенадин                                    | Внутрь детям до 3 лет — по 5 мг, 3—7 лет — по 10 мг, 7—12 лет — по 15 мг, старше 12 лет — по 25 мг 2—3 р/сут  |

| <b>ЛС</b>                                     | <b>Дозы для детей</b>   |
|---|---|
| Хлоропирамин                                  | Внутри детям 1—12 мес — по 6,25 мг, 1—3 лет — по 8,3 мг, 7—14 лет — по 12,5 мг 2—3 р/сут;<br>в/м, в/в разовые дозы детям 1—12 мес — 5 мг (0,25 мл 2% раствора), 1—6 лет — 10 мг (0,5 мл 2% раствора), 6—14 лет — 20 мг (1 мл 2% раствора) до 2 мг/кг/сут        |
| Хлорфенирамин                                 | Не зарегистрирован в России   |
| Хлорциклизин                                  | Не зарегистрирован в России   |
| Циклизин                                      | Не зарегистрирован в России   |
| Ципрогептадин                                 | Внутри детям от 6 мес до 2 лет — 0,4 мг/кг/сут, 2—6 лет — 6 мг/сут, 6—14 лет — 12 мг/сут в 3 приема   |
| <b>Антигистаминные препараты II поколения</b> |   |
| Акривастин                                    | Внутри детям старше 12 лет — по 8 мг 3 р/сут  |
| Астемизол                                     | Внутри детям 2—6 лет — 0,2 мг/кг, 6—12 лет — 5 мг, старше 12 лет — 10 мг 1 р/сут  |
| Дезлоратадин                                  | Внутри детям старше 12 лет — доза взрослого (5 мг/сут в 1 прием), у детей до 12 лет не изучен   |
| Лоратадин                                     | Внутри детям 2—12 лет — 5 мг, старше 12 лет — 10 мг 1 р/сут   |
| Терфенадин                                    | Внутри 2 мг/кг/сут или детям 6—12 лет — по 30 мг 2 р/сут, старше 12 лет — по 60 мг 2 р/сут  |
| Фексофенадин                                  | Внутри детям старше 12 лет — 120 мг 1 р/сут   |
| Цетиризин                                     | Внутри детям 1—6 лет — 5 мг/сут, старше 6 лет — 10 мг/сут в 1—2 приема  |
| Эбастин                                       | Внутри детям старше 12 лет — 10 мг 1 р/сут  |
| <b>Стабилизаторы мембран тучных клеток</b>    |   |
| Кетотифен                                     | Внутри детям от 6 мес до 3 лет — 0,05 мг/кг или 1 мг/сут, старше 3 лет — 2 мг/сут в 2 приема  |
| Кромоглициевая кислота                        | Ингаляционно детям старше 5 лет аэрозоль — по 2—10 мг (2 дозы), порошок — по 20 мг (1 капс.) 4 раза (до 6—8 раз) в сутки; интраназально — по 1 дозе (2,6 мг) или 1—2 капли 2% раствора в каждую ноздрю; внутри детям 2—14 лет — по 100 мг 4 раза в сутки до еды |
| Недокромил                                    | Ингаляционно детям старше 2 лет — по 2 дозы (4 мг) 2—4 р/сут; интраназально — 10,4 мг/сут   |
| <b>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов</b>  |   |
| Зафирлукаст                                   | Внутри детям старше 7 лет — 40 мг/сут в 2 приема  |
| Монтелукаст                                   | Внутри детям 6—14 лет — 5 мг 1 р/сут  |
| <b>Системные глюкокортикоиды</b>              |   |
| Бетаметазон                                   | Внутри, в/м, 0,75 мг бетаметазона эквивалентны 5 мг преднизолона  |
| Гидрокортизон                                 | Внутри, в/м, в/в, 20 мг гидрокортизона эквивалентны 5 мг преднизолона   |
| Дексаметазон                                  | Внутри, в/м, в/в, 0,75 мг дексаметазона эквивалентны 5 мг преднизолона  |
| Кортизон                                      | Внутри, в/м, 25 мг кортизона эквивалентны 5 мг преднизолона   |
| Метилпреднизолон                              | Внутри, в/м, в/в, 4 мг метилпреднизолона эквивалентны 5 мг преднизолона   |
| Преднизолон                                   | Внутри, в/м, в/в, физиологическая заместительная доза — 0,3—0,6 мг/кг/сут, заместительная доза при стрессе — 3—6 мг/кг/сут и выше, средняя лечебная доза — 1—1,5 мг/кг/сут, высокая лечебная доза — 2—4 мг/кг/сут и более                                       |
| Триамцинолон                                  | Внутри, в/м, в/в, 4 мг триамцинолона эквивалентны 5 мг преднизолона   |
| Триамцинолона ацетонид                        | В/м детям 6—12 лет — 40 мг, старше 12 лет — 60 мг однократно  |

| ЛС                                   | Дозы для детей  |
|--------------------------------------|---|
| <b>Ингаляционные глюкокортикоиды</b> |   |
| Беклометазон                         | Ингаляционно, в зависимости от тяжести заболевания, детям до 3 лет — от 100 до 200—300 мкг/сут, 3—12 лет — от 100 до 800 мкг/сут (в среднем 400—600 мкг/сут), старше 12 лет — доза взрослого (400—1600 мкг/сут) на 2—4 ингаляции; интраназально детям старше 6 лет — по 50—100 мкг в каждую ноздрию 2—4 р/сут               |
| Будезонид                            | Ингаляционно, в зависимости от тяжести заболевания, детям 6—12 лет — от 100 до 200—400 мкг/сут, старше 12 лет — доза взрослого (200—1600 мкг/сут) на 1—2 ингаляции; интраназально 50—100 мкг 2 р/сут в каждую ноздрию   |
| Мометазон                            | Интраназально детям старше 12 лет — по 2 дозы в каждую ноздрию 1 раз в день (200 мкг/сут)   |
| Триамцинолона ацетонид               | Ингаляционно, в зависимости от тяжести заболевания, 800—1000 мкг/сут и более  |
| Флунизол                             | Ингаляционно, в зависимости от тяжести заболевания, детям до 12 лет — 500—1000 мкг/сут, старше 12 лет — доза взрослого (500—2000 мкг/сут) на 2 ингаляции; интраназально детям до 6 лет — по 25 мкг 1 р/сут, старше 6 лет — по 25 мкг 3 р/сут или по 50 мкг 2 р/сут в каждую ноздрию   |
| Флутиказона пропионат                | Ингаляционно, в зависимости от тяжести заболевания, детям 1—4 лет — 100—200 мкг/сут, 4—12 лет — 100—400 мкг/сут, старше 12 лет — доза взрослого (200—1000 мкг/сут) на 2 ингаляции; интраназально детям 4—12 лет — по 50 мкг, старше 12 лет — по 100 мкг 1—2 р/сут в каждую ноздрию  |
| <b>α-адреномиметики</b>              |   |
| Инданазоламин                        | Интраназально детям старше 7 лет — по 1 капле (ингаляционной дозе) в каждую ноздрию 3—4 р/сут   |
| Ксилометазолин                       | Интраназально детям до 6 лет — по 1—2 капли 0,05% раствора 1—3 р/сут, старше 6 лет — по 2—3 капли 0,1% раствора 4 р/сут в каждую ноздрию  |
| Нафазолин                            | Интраназально детям старше 1 года — по 1—2 капли 0,025% или 0,05% раствора в каждую ноздрию 2—3 р/сут   |
| Оксиметазолин                        | Интраназально по 1 капле (ингаляционной дозе) в каждую ноздрию 2 р/сут: детям до 1 года — 0,01% раствор, 1—6 лет — 0,025% раствор, старше 6 лет — 0,5% раствор  |
| Тетризолин                           | Интраназально детям 2—6 лет — по 2—3 капли 0,05% раствора, старше 6 лет — по 2—4 капли 0,1% раствора в каждую ноздрию 3—4 р/сут   |
| <b>α- и β-адреномиметики</b>         |   |
| Дэфедрин                             | В детском возрасте не применяется   |
| Эпинефрин                            | П/к, в/м, в/в медл. 0,05 мл на год жизни или 0,01—0,015 мг/кг (не более 0,5 мл) 1—3 р/сут   |
| Эфедрин гидрохлорид                  | П/к, в/м 0,1 мл на год жизни (не более 1 мл) 1—3 р/сут; внутрь детям до 1 года — 6—9 мг, 2—5 лет — 9—30 мг, 6—12 лет — 30—60 мг, старше 12 лет — 60—80 мг в 3 приема  |
| <b>β-адреномиметики</b>              |   |
| Гексопреналин                        | Ингаляционно по 1—2 дозы (0,2—0,4 мг) до 5 р/сут; внутрь детям 3—6 мес — по 0,125 мг 1—2 р/сут, 6—12 мес — по 0,125 мг, 1—3 лет — по 0,125—0,25 мг, 3—6 лет — по 0,25 мг, 6—10 лет — по 0,5 мг 1—3 р/сут; в/в медл. детям 3—6 мес — по 1 мкг, 6—12 мес — по 2 мкг, 1—3 лет — по 2—3 мкг, 3—10 лет — по 3—4 мкг до 3—4 р/сут |
| Изопреналин                          | Ингаляционно по 1—2 дозы (0,1—0,2 мл 0,5% или 1% раствора)  |

| <b>ЛС</b>   | <b>Дозы для детей</b>   |
|---|---|
| Орципреналин  | Ингаляционно по 1 дозе (0,75 мг) до 3—4 р/сут;<br>внутри детям до 6 лет — по 5 мг, 6—9 лет — по 10 мг, старше 9 лет — по 20 мг 3—4 р/сут;<br>п/к, в/м, в/в медл. по 0,1 мл 0,05% раствора на год жизни (не более 1 мл) или детям до 1 года — 0,1—0,2 мг/сут, 2—3 лет — 0,15—0,3 мг/сут, 4—7 лет — 0,2—0,4 мг/сут, 8—14 лет — 0,5 мг/сут   |
| <b>Селективные <math>\beta_2</math>-адреномиметики</b>                        |   |
| Кленбутерол   | Внутри детям до 8 мес — 2,5 мкг/сут, 8—24 мес — 5 мкг/сут, 2—4 лет — 7,5 мкг/сут, 4—6 лет — 10 мкг/сут, 6—12 лет — 15 мкг/сут в 2 приема  |
| Салметерол  | Ингаляционно детям старше 4 лет — по 25—50 мкг 2 р/сут  |
| Сальбутамол   | Ингаляционно детям до 10 лет — до 6 доз/сут, старше 10 лет — до 12 доз/сут;<br>внутри детям 2—6 лет — по 1 мг, 6—9 лет — по 2 мг, старше 9 лет — по 2—4 мг 3—4 р/сут  |
| Тербуталин  | Ингаляционно детям до 10 лет — до 6 доз/сут, старше 10 лет — до 12 доз/сут;<br>внутри детям до 6 лет — по 1,25 мг, 6—9 лет — по 2,5 мг, старше 9 лет — по 5 мг 3—4 р/сут;<br>п/к, в/м, в/в медл. — по 0,05 мл 0,1% раствора на год жизни (не более 0,5 мл)  |
| Фенотерол   | Ингаляционно детям 4—6 лет — по 100 мкг, старше 6 лет — по 200 мкг до 4 р/сут   |
| Формотерол  | Ингаляционно детям старше 5 лет — по 12 мкг 2 р/сут   |
| <b>Ингаляционные М-холиноблокаторы</b>  |   |
| Ипратропия бромид   | Ингаляционно детям 5—7 лет — по 20 мкг (1 дозе), старше 7 лет — по 40 мкг (2 дозы) 3—4 р/сут или по 0,4—1 мл 0,025% раствора 3—4 р/сут  |
| Трентол   | Ингаляционно по 40 мкг (1 дозе) 3—4 р/сут   |
| <b>Комбинированные ингаляционные препараты для лечения бронхиальной астмы</b> |   |
| Будезонид + формотерол  | Ингаляционно детям старше 12 лет — по 1—2 дозы (80—320 мкг будезонида и 4,5—9 мкг формотерола) 2 р/сут, у детей до 12 лет не изучен   |
| Ипратропия бромид + фенотерол   | Ингаляционно детям 4—6 лет — по 1 дозе, старше 6 лет — по 2 дозы 3 р/сут или детям до 6 лет — по 25 мкг/кг ипратропия бромида и 50 мкг/кг фенотерола (до 0,5 мл раствора), 6—12 лет — по 0,5—1 мл, старше 12 лет — по 0,5—4 мл раствора 3 р/сут   |
| Кромоглициевая кислота + изопреналин  | Ингаляционно по 1—2 дозы 4 р/сут  |
| Кромоглициевая кислота + сальбутамол  | Ингаляционно по 2 дозы 4 р/сут  |
| Кромоглициевая кислота + фенотерол  | Ингаляционно детям 4—6 лет — по 1 дозе, старше 6 лет — по 2 дозы 3—4 р/сут  |
| Флутиказон + салметерол   | Ингаляционно детям 4—12 лет — по 1 дозе (100 мкг флутиказона и 50 мкг салметерола), старше 12 лет — по 1 дозе (100, 250 или 500 мкг флутиказона и 50 мкг салметерола) 2 р/сут   |
| <b>Диметилксантины</b>  |   |
| Дипрофиллин   | Детская дозировка не разработана  |
| Теофиллин, аминофиллин  | Внутри 10—25 (в среднем 12—22) мг/кг/сут;<br>в/м 0,1 мл 24% раствора на год жизни (не более 1 мл);<br>в/в детям до 1 года — 0,1 мл/кг (не более 1 мл 2,4% раствора), старше 1 года — 1 мл 2,4% раствора на год жизни (не более 10 мл), для быстрой эуфиллинизации детям 3—8 лет — 30 мг/кг/сут, 9—12 лет — 25 мг/кг/сут, 13—15 лет — 22 мг/кг/сут;<br>ректально 1 мл 2,4% раствора на год жизни |

| ЛС  | Дозы для детей  |
|---|---|
| <b>Наркотические противокашлевые средства</b>   |   |
| Кодеин  | Внутрь детям старше 2 лет — по 1—7,5 мг на прием  |
| Кодеина фосфат                                  | Внутрь детям старше 6 мес — по 2—10 мг на прием   |
| Этилморфин                                      | Внутрь детям старше 2 лет — по 1—7,5 мг на прием  |
| <b>Ненаркотические противокашлевые средства</b> |   |
| Бенпропирин                                     | Не зарегистрирован в России   |
| Бутамират                                       | Внутрь детям 2—12 мес — по 10 капель, 1—3 лет — по 15 капель, старше 3 лет — по 25 капель 4 р/сут, детям 3—6 лет — по 5 мл, 6—12 лет — по 10 мл, старше 12 лет — по 15 мл 3—4 р/сут или детям 6—12 лет — по 1 драже (5 мг) 2 р/сут, старше 12 лет — по 1 драже (5 мг) 3 р/сут или по 1 депо-табл. 1—2 р/сут |
| Глауцин   | Внутрь детям до 4 лет — по 10 мг, старше 4 лет — по 20—30 мг 2—3 р/сут  |
| Декстрометорфан                                 | Внутрь детям 6—12 лет — по 7,5 мг, старше 12 лет — по 15 мг 4 р/сут   |
| Леводропропизин                                 | Внутрь детям старше 2 лет — по 1 мг/кг 3 р/сут или при массе тела 10—20 кг — по 18 мг, 20—30 кг — по 30 мг 3 р/сут, детям старше 12 лет — по 60 мг 2—3 р/сут  |
| Ледин   | Внутрь, доза уменьшается в соответствии с возрастом   |
| Окселадин                                       | Внутрь детям до 4 лет — 8—16 мг/сут, 4—14 лет — 16—24 мг/сут в 1—3 приема   |
| Пентоксиверин                                   | Внутрь детям 1—4 лет — 1,5—3 мг/кг/сут, 4—10 лет — 45 мг/сут (30 мл сиропа), 10—14 лет — 67,5—90 мг/сут (45—60 мл сиропа) в 3 приема; ректально детям от 2 мес до 2 лет — 8 мг/сут, 2—6 лет — 20 мг/сут, старше 6 лет — 20—60 мг/сут на 1—3 введения  |
| Преноксдиазин                                   | Внутрь по 25—50 мг 3—4 р/сут, 0,9—3,8 мг/кг за 1 ч до инструментального исследования  |
| Типепидин                                       | Внутрь, доза уменьшается в соответствии с возрастом   |
| Фолкодин  | Не зарегистрирован в России   |
| <b>Ферментные муколитики</b>                    |   |
| Дезоксирибонуклеаза                             | Ингаляционно, местно, доза уменьшается в соответствии с возрастом   |
| Рибонуклеаза                                    | В/м, ингаляционно, эндобронхиально, местно, доза уменьшается в соответствии с возрастом   |
| Терридеказа                                     | Эндотрахеально, местно, доза уменьшается в соответствии с возрастом   |
| Террилитин                                      | Ингаляционно, местно, доза уменьшается в соответствии с возрастом   |
| Трипсин   | В/м 2,5 мг 1 раз в сутки; ингаляционно 5 мг 1 раз в сутки; местно   |
| Химотрипсин                                     | В/м, ингаляционно, местно, доза уменьшается в соответствии с возрастом  |
| <b>Неферментные муколитики</b>                  |   |
| Амброксол                                       | Внутрь детям до 2 лет — 15 мг/сут, 2—5 лет — 15—30 мг/сут, 5—12 лет — 30—45 мг/сут, старше 12 лет — 60—90 мг/сут в 2—3 приема; п/к, в/м, в/в от 3,6—4,8 до 10—30 мг/кг/сут на 3—4 введения; ингаляционно детям старше 5 лет — по 15—22,5 мг 1—2 р/сут   |
| Ацетилцистеин                                   | В/м детям до 1 года — 20—30 мг/кг/сут, старше 1 года — 100—200 мг/сут на 2 введения; внутрь детям до 2 лет — 200 мг/сут, 2—6 лет — 300—400 мг/сут, 6—14 лет — 400—600 мг/сут в 2—3 приема; ингаляционно, эндотрахеально, эндобронхиально, местно, доза уменьшается в соответствии с возрастом               |

| <b>ЛС</b>                              | <b>Дозы для детей</b>  |
|--|--|
| Бромгексин                             | Внутрь детям до 2 лет — по 2 мг, 3—4 лет — по 2—4 мг, 5—10 лет — по 4—6 мг, 10—14 лет — по 6—8 мг 3 р/сут;<br>п/к, в/м, в/в медл. детям 5—10 лет — по 2 мг 2 р/сут, старше 10 лет — по 2 мг 3 р/сут;<br>ингаляционно детям до 6 лет — до 2 мг, 6—10 лет — по 2 мг, старше 10 лет — по 4 мг 2 р/сут |
| Карбоцистеин                           | Внутрь детям от 1 мес до 2,5 лет — по 50—62,5 мг 2 р/сут, 2,5—5 лет — по 100—125 мг 2 р/сут, старше 5 лет — по 200—250 мг 2—4 р/сут  |
| Месна                                  | Ингаляционно, местно, доза подбирается индивидуально   |
| <b>Отхаркивающие средства</b>          |  |
| Аммония хлорид                         | Внутрь по 0,1—0,25 г 3—5 раз в день  |
| Гвайфенезин                            | Внутрь детям 2—6 лет — по 50—100 мг (2,5—5 мл сиропа), 6—12 лет — по 100—200 мг (5—10 мл сиропа), старше 12 лет — по 200—400 мг (10—20 мл сиропа) 3—4 р/сут или детям 2—6 лет — по 300 мг (1 капс.), 6—12 лет — по 600 мг (2 капс.), старше 12 лет — по 1200 мг (4 капс.) 2 р/сут                  |
| Глицирам                               | Внутрь по 1/4—1 табл. 3—4 р/сут или по 1/3 мерной ложке (1 пакету) детям от 5 мес до 3 лет — 2 р/сут, 3—5 лет — 3 р/сут, 5—10 лет — 3—4 р/сут  |
| Калия йодид                            | Внутрь 50 мг/кг/сут или по 0,3—1 г (30—45 мл 1—3% раствора) 3—4 р/сут  |
| Ликорин                                | Внутрь, доза уменьшается в соответствии с возрастом  |
| Мукалтин                               | Внутрь по 1/4—1 табл. 3—4 р/сут  |
| Натрия бензоат                         | Внутрь детям до 1 года — по 0,03—0,05 г, 2—5 лет — по 0,05—1 г, 5—6 лет — по 0,15 г, 7—9 лет — по 0,2 г, 10—14 лет — по 0,2—0,3 г 3—4 р/сут  |
| Натрия гидрокарбонат                   | Ингаляционно, внутрь по 0,1—0,75 г на прием  |
| Натрия йодид                           | Внутрь 50 мг/кг/сут или по 0,3—1 г (30—45 мл 2—3% раствора) 3—4 р/сут  |
| Терпингидрат                           | Внутрь детям до 1 года — 0,025—0,05 г, 1—2 лет — 0,05 г, 3—4 лет — 0,1 г, 5—6 лет — 0,15 г, 7—9 лет — 0,2 г, 10—14 лет — 0,25—0,3 г 3—4 р/сут  |
| <b>Стимуляторы дыхания</b>             |  |
| Альмитрина бисмесилат                  | Не зарегистрирован в России  |
| Ацетазоламид                           | Внутрь детям 4—12 мес — 50 мг/сут, 1—3 лет — 50—125 мг/сут, 4—18 лет — 125—250 мг/сут в 1—2 приема   |
| Бемеград                               | В/в медл., для детей разовую дозу взрослого (10—50 мг или 2—10 мл 0,5% раствора) уменьшают во столько раз, во сколько масса тела ребенка меньше средней массы тела взрослого (70 кг)   |
| Доксапрам                              | Не зарегистрирован в России  |
| Лобелин                                | В/в медл., в/м по 1—3 мг (0,1—0,3 мл 1% раствора) однократно   |
| Медроксипрогестерон                    | У детей не изучен  |
| Никетамид                              | Внутрь по 1 капле 25% раствора на год жизни 2—3 р/сут;<br>п/к, в/м, в/в медл. по 0,1—0,75 мл 25% раствора 2—3 р/сут  |
| Цитизин                                | В/в медл., в/м детям до 1 года — 0,1—0,15 мл, 1—2 лет — 0,15—0,2 мл, 2—5 лет — 0,2—0,3 мл, 6—12 лет — 0,3—0,5 мл 0,15% раствора 1—2 раза   |
| Этимизол                               | В/в медл., в/м, п/к новорожденным — 0,5 мл 0,6% раствора, недоношенным — 0,2—1 мг/кг 1—3 р/сут, детям старшего возраста — 0,6—1 мг/кг 1—2 р/сут  |
| <b>Препараты легочного сурфактанта</b> |  |
| Альвеофакт                             | Эндотрахеально по 45 мг/кг (1,2 мл/кг) 1—4 раза  |
| Инфасурф                               | Эндотрахеально по 105 мг/кг (3 мл/кг)  |
| Курсурф                                | Эндотрахеально по 100—200 мг/кг (1,25—2,5 мл/кг) 1—2 раза  |
| Сукрим                                 | Эндотрахеально, ингаляционно по 100—200 мг/кг (5 мл/кг) 1—2 раза   |

| <b>ЛС</b>   | <b>Дозы для детей</b>  |
|---|--|
| Сурванта  | Эндотрахеально по 100 мг/кг (4 мл/кг) 1—4 раза   |
| Суросурф  | Эндотрахеально   |
| Сурфаксин   | Эндобронхиально (для бронхоальвеолярного лаважа)   |
| Сурфактант-BL                                       | Эндотрахеально или ингаляционно 75 (до 100) мг/кг (2,5 мл/кг) 1—2 раза   |
| Сурфактант-HL                                       | Эндотрахеально или ингаляционно 50 мг/кг (2,5 мл/кг) 1—2 раза  |
| Экзосурф  | Эндотрахеально по 67,5 мг/кг (5 мл/кг) 1—4 раза  |
| ALEC  | Эндотрахеально 100 мг/кг (4—5 мл/кг)   |
| <b>Производные гидразида изоникотиновой кислоты</b> |  |
| Изониазид   | Внутрь, в/м, в/в медл. 5—15 мг/кг/сут в 1—2 приема   |
| Метазид   | Внутрь 20—30 мг/кг/сут (не более 1 г/сут) в 2—3 приема   |
| Опиназид  | П/к, в/м, в/в медл., эндолюмбально, эндотрахеально, эндобронхиально, доза уменьшается в соответствии с возрастом   |
| Фтивазид  | Внутрь 20—40 мг/кг/сут (не более 1,5 г/сут) в 3 приема   |
| <b>Тионамиды</b>                                    |  |
| Протионамид   | Внутрь 10—20 мг/кг/сут (не более 0,75 г/сут) в 2—3 приема  |
| Этионамид   | Внутрь 10—20 мг/кг/сут (не более 0,75 г/сут) в 2—3 приема  |
| <b>Противотуберкулезные препараты разных групп</b>  |  |
| Аминосалициловая кислота                            | Внутрь 150—300 мг/кг/сут (не более 10 г/сут) в 3—4 приема  |
| Пиразинамид   | Внутрь 15—30 мг/кг/сут (не более 1,5 г/сут) в 1—2 приема   |
| Тиоацетазон   | Внутрь 0,5—1 мг/кг/сут (не более 0,05 г/сут) в 1—3 приема  |
| Этамбутол   | Внутрь 20—25 мг/кг/сут (не более 1 г/сут) в 1 прием  |
| <b>Противотуберкулезные антибиотики</b>             |  |
| Виомицин  | В/м 15—20 мг/кг/сут (не более 0,5—0,75 г/сут) на 1—2 введения  |
| Капреомицин   | У детей до 12 лет не применяется, детям старше 12 лет назначается в/в, в/м в дозе взрослых   |
| Циклосерин  | Внутрь 10—20 мг/кг/сут (не более 0,75 г/сут) в 2—3 приема  |
| <b>Рифамицины</b>                                   |  |
| Рифабутин   | В детском возрасте не применяется  |
| Рифампицин  | Внутрь, в/в 10—20 мг/кг/сут в 1 прием или введение (не более 0,6 г/сут)  |
| <b>Пенициллины</b>                                  |  |
| Азлоциллин  | В/м, в/в детям от 1 мес до 1 года — 300 мг/кг/сут, 1—14 лет — 225 мг/кг/сут на 3 введения  |
| Амоксициллин  | Внутрь 20—60 (до 100—200) мг/кг/сут в 2—4 приема; в/м, в/в 150—300 мг/кг/сут на 2—6 введений   |
| Амоксициллин/клавуланат                             | Внутрь детям до 1 года — 0,1875—0,2340 г, 1—7 лет — 0,375—0,468 г, 7—14 лет — 0,750—0,936 г в 3 приема; в/в детям от 1 мес до 12 лет — 90 мг/кг/сут, старше 12 лет — 3,6—4,8 г/сут на 3 введения |
| Ампициллин  | В/м, в/в, внутрь 50—100 (до 400) мг/кг/сут на 4—6 введений или приемов   |
| Ампициллин/оксациллин                               | В/м, в/в, внутрь детям 1—7 лет — 100 мг/кг/сут, 7—14 лет — 50 мг/кг/сут на 4—6 введений или приемов  |
| Ампициллин/сульбактам                               | В/м, в/в 150 мг/кг/сут на 3—4 введения; внутрь при массе тела до 30 кг — 25—50 мг/кг/сут, более 30 кг — 0,375—0,750 г в 2 приема   |
| Бакампициллин                                       | Внутрь 25 мг/кг/сут в 2 приема   |
| Бензилпенициллина калиевая соль                     | В/м детям до 1 года — 100 000 ЕД/кг/сут, детям старше 1 года — 50 000 ЕД/кг/сут на 4 введения  |

| <b>ЛС</b>                          | <b>Дозы для детей</b>   |
|------------------------------------|---|
| Бензилпенициллина натриевая соль   | В/м, в/в детям до 1 года — 100 000 ЕД/кг/сут, детям старше 1 года — 50 000 ЕД/кг/сут на 4—6 введений  |
| Бензилпенициллина прокаиновая соль | В/м детям до 1 года — 100 000 ЕД/кг/сут, детям старше 1 года — 50 000 ЕД/кг/сут на 2 (1—3) введения   |
| Диклосациллин                      | В/м, в/в детям до 1 года — 60—80 мг/кг/сут, 1—6 лет — 60 мг/кг/сут, старше 6 лет — 2 г/сут на 4 введения  |
| Карбенициллин                      | В/м 50—100 мг/кг/сут на 4—6 введений;<br>в/в 250—400 мг/кг/сут на 4—6 введений  |
| Карфециллин                        | 30—60 мг/кг/сут в 3 приема  |
| Клоксациллин                       | В/м, в/в детям до 2 лет — 0,5 г/сут, 2—10 лет — 1 г/сут, старше 10 лет — 2 г/сут на 4 введения  |
| Мезлоциллин                        | В/м, в/в 225 мг/кг/сут на 3 введения  |
| Оксациллин                         | В/м, в/в 30—100 (до 200) мг/кг/сут или детям от 3 мес до 2 лет — 1 г/сут, 2—6 лет — 2 г/сут, старше 6 лет — 3 г/сут на 3—4 (до 6) введения                            |
| Пенампециллин                      | Внутрь детям до 7 лет — 60 000—80 000 ЕД/кг/сут, 7—14 лет — 40 000—50 000 ЕД/кг/сут в 3 приема  |
| Пиперациллин                       | В/в 100—200 (до 300) мг/кг/сут на 2—4 введения  |
| Пиперациллин/тазобактам            | В/в детям старше 12 лет — 13,5 г/сут на 3—4 введения  |
| Феноксиметилпенициллин             | Внутрь детям до 1 года — 25—30 мг/кг/сут, 1—6 лет — 15—30 мг/кг/сут, 6—12 лет — 10—20 мг/кг/сут (50 000—100 000 ЕД/кг/сут), старше 12 лет — 0,5—1 г/сут в 3—6 приемов |
| Флуклосациллин                     | В/м, в/в детям до 2 лет — 0,25 г/сут, 2—10 лет — 0,5 г/сут, старше 10 лет — 1 г/сут на 4 введения   |
| <b>Цефалоспорины</b>               |   |
| Цефадроксил                        | Внутрь 25—50 мг/кг/сут в 1—3 приема   |
| Цефазолин                          | В/в, в/м 20—50 (до 100—150) мг/кг/сут на 2—4 введения   |
| Цефаклор                           | Внутрь 20—40 мг/кг/сут (до 1 г/сут) в 2—3 приема  |
| Цефалексин                         | Внутрь 25—50 (до 100—150) мг/кг/сут в 2—6 приемов   |
| Цефалоридин                        | В/в, в/м 20—60 (до 100) мг/кг/сут на 2—4 (до 6) введений  |
| Цефалотин                          | В/в, в/м 25—100 (до 200—300) мг/кг/сут на 4—6 введений  |
| Цефамандол                         | В/в, в/м 50—150 (до 300) мг/кг/сут на 3—4 (до 6) введений   |
| Цефапирин                          | В/в, в/м 50—80 (до 100—150) мг/кг/сут на 2—4 (до 6) введений  |
| Цефетамет пивоксил                 | Внутрь 40 мг/кг/сут в 2 приема  |
| Цефиксим                           | Внутрь 6—8 (в легких случаях 1,5—3) мг/кг/сут на 1—2 приема   |
| Цефменоксим                        | В/в, в/м 40—80 (до 160—200) мг/кг/сут на 3—4 (2—6) введения   |
| Цефметазол                         | В/в, в/м 25—100 мг/кг/сут на 2—4 введения   |
| Цефокситин                         | В/в, в/м 60—160 (до 200) мг/кг/сут на 3—4 введения  |
| Цефоперазон                        | В/в, в/м 50—200 (до 300—400) мг/кг/сут на 2 (иногда 3) введения   |
| Цефотаксим                         | В/в, в/м 50—100 мг/кг/сут на 2—4 (до 6) введений  |
| Цефотетан                          | В/в, в/м 20—60 (до 100) мг/кг/сут на 1—2 введения   |
| Цефотиам                           | В/в, в/м 150 мг/кг/сут на 2—3 введения  |
| Цефсулодин                         | В/в, в/м 30—150 мг/кг/сут на 2—3 введения   |
| Цефтазидим                         | В/в, в/м 30—100 мг/кг/сут (до 150—200 мг/кг/сут или 6 г/сут) на 2—3 введения  |
| Цефтибутен                         | Внутрь детям до 10 лет — 9 мг/кг/сут (до 0,4 г/сут), старше 10 лет — 0,8 г/сут в 2 приема   |
| Цефтизоксим                        | В/в, в/м 50—150 (27—404) мг/кг/сут на 2—3 (до 4—6) введения   |
| Цефтриаксон                        | В/в, в/м 20—80 (до 100) мг/кг/сут на 1 (иногда 2) введение  |

| <b>ЛС</b>               | <b>Дозы для детей</b>  |
|-------------------------|--|
| Цефуроксим              | В/в, в/м 30—100 (до 150—400) мг/кг/сут на 3—4 введения   |
| Цефуроксим аксетил      | Внутрь 5—15 мг/кг/сут в 2—3 приема   |
| <b>Монобактамы</b>      |  |
| Азтреонам               | В/в, в/м 30—50 (до 90—200) мг/кг/сут на 2—4 введения   |
| <b>Карбапенемы</b>      |  |
| Имипенем/циластатин     | В/в, в/м при массе тела до 40 кг — 60 мг/кг/сут (до 2 г/сут), более 40 кг — 1—2 г/сут на 4 введения  |
| Меропенем               | В/в при массе тела до 50 кг — 30—36 мг/кг/сут, более 50 кг — 1,5 г/сут на 3 введения   |
| <b>Аминогликозиды</b>   |  |
| Амикацин                | В/м, в/в 15 мг/кг/сут на 1—2 введения;<br>при туберкулезе — в/м 16 мг/кг/сут на 1 введение   |
| Гентамицин              | В/м, в/в 1,5—5 (до 7) мг/кг/сут на 2 (1—3) введения  |
| Дигидрострептомицин     | В/м детям до 1 года — 0,1 г/сут, 1—3 лет — 0,2—0,25 г/сут, 3—7 лет — 0,25—0,3 г/сут, 7—12 лет — 0,3—0,5 г/сут на 1 введение  |
| Изепамицин              | В/м, в/в 15 мг/кг/сут на 2 введения  |
| Канамицин               | В/м 7,5—15 (до 20—30) мг/кг/сут на 2—3 введения;<br>при туберкулезе в/м 15—20 мг/кг/сут (до 0,75 г/сут) на 1—2 введения  |
| Нетилмицин              | В/м, в/в 6—7,5 (до 9) мг/кг/сут на 2—3 введения  |
| Сизомицин               | В/м, в/в 3—4 (до 5—7) мг/кг/сут на 2—4 введения  |
| Стрептомицин            | В/м детям до 3 мес — 10 мг/кг/сут, 3—6 мес — 15 мг/кг/сут, от 6 мес до 2 лет — 20 мг/кг/сут, 2—6 лет — 0,3 г/сут, старше 6 лет — 0,3—0,75 г/сут на 1—2 введения  |
| Тобрамицин              | В/м, в/в 2—6 (до 7) мг/кг/сут на 2—4 введения  |
| <b>Полимиксины</b>      |  |
| Полимиксин Е (колистин) | В/м 1,5—2 (до 5) мг/кг/сут на 2—4 введения;<br>в/в 2—2,5 мг/кг/сут на 2—4 введения   |
| Полимиксин В            | В/м, в/в 1,2—2,5 мг/кг/сут (до 0,2 г) на 3—4 введения  |
| <b>Макролиды</b>        |  |
| Азитромицин             | Внутрь 10 мг/кг в 1 прием  |
| Джозамицин              | Внутрь 0,45—2 г/сут: детям до 1 года — по 75—100 мг, 1—6 лет — по 150—300 мг 3 р/сут, 6—14 лет — 30—50 мг/кг/сут в 3 приема  |
| Кларитромицин           | Внутрь 7,5 мг/кг/сут (до 0,5 г/сут) в 2 приема;<br>при туберкулезе — внутрь детям 1—12 лет — 15—30 мг/кг/сут (до 0,5—1 г), старше 12 лет — 1—2 г/сут в 1—2 приема  |
| Мидекамицин             | Внутрь 30—50 мг/кг/сут в 2—4 приема  |
| Олеандомицин            | Внутрь, в/м, в/в детям до 3 лет — 20—30 (до 50) мг/кг/сут, 3—6 лет — 0,25—0,5 г/сут, 6—14 лет — 0,5—0,75 (до 1) г в 4—6 приемов  |
| Рокситромицин           | Внутрь 5—8 мг/кг/сут (до 0,15—0,3 г/сут) в 2 приема  |
| Спирамицин              | Внутрь 50—100 мг/кг/сут в 2—4 приема или при массе тела до 10 кг — по 375 000 МЕ 2—4 р/сут, 10—20 кг — по 750 000 МЕ 2—4 р/сут, более 20 кг — по 1 500 000 МЕ 2—4 р/сут или 150 000 МЕ/кг/сут (не более 6 000 000 МЕ/сут) в 2—3 приема |
| Эритромицин             | Внутрь детям до 8 лет — 30—50 мг/кг/сут, 8—14 лет — 20—25 мг/кг/сут (1—1,5 г/сут) в 2—4 приема;<br>в/в 20—30 мг/кг/сут на 2—4 введения   |

| ЛС                              | Дозы для детей   |
|---------------------------------|--|
| <b>Тетрациклины</b>             |  |
| Доксисицилин                    | Внутрь, в/в кап. детям 8—12 лет (при массе тела до 45 кг) — в 1-й день 4—5 мг/кг/сут, в последующие дни — 2—2,2 (до 4) мг/кг/сут в 1—2 приема, старше 12 лет (при массе тела более 45 кг) — в 1-й день 0,2 г/сут, в последующие дни — 0,1 (до 0,2) г/сут на 1—2 приема           |
| Метацилин                       | Внутрь детям 8—12 лет — 7,5—10 (до 15) мг/кг/сут, старше 12 лет — 0,6 г/сут в 2—3 приема   |
| Миноцилин                       | Внутрь детям старше 8 лет — в 1-й день 4 мг/кг/сут, в последующие дни — 2 мг/кг/сут в 1—2 приема   |
| Окситетрацилин                  | Внутрь детям 8—12 лет — 20—25 (до 50) мг/кг/сут, старше 12 лет — 0,75—2 г/сут в 3—4 приема   |
| Тетрацилин                      | Внутрь детям 8—12 лет — 20—25 (до 50) мг/кг/сут, старше 12 лет — 0,75—2 г/сут в 2—4 приема   |
| <b>Линкозамиды</b>              |  |
| Клиндамицин                     | Внутрь 8—25 (до 30) мг/кг/сут в 3—4 приема; в/м, в/в кап. 10—40 мг/кг/сут на 2—4 введения  |
| Линкомицин                      | Внутрь 30—60 мг/кг/сут в 2—3 приема; в/м, в/в кап. 10—20 мг/кг/сут на 2—3 введения   |
| <b>Гликопептиды</b>             |  |
| Ванкомицин                      | В/в 20—40 мг/кг/сут на 2—4 введения  |
| Тейкопланин                     | В/в 20 мг/кг, затем 6—10 мг/кг 1 раз в сутки   |
| <b>Оксазолидиноны</b>           |  |
| Линезолид                       | Внутрь, в/в детям старше 5 лет — 20 мг/кг/сут (не более 1,2 г/сут) в 2 приема или введения   |
| <b>Антибиотики разных групп</b> |  |
| Фузидиевая кислота              | Внутрь 20—60 (до 80) мг/кг/сут в 3 приема; в/в 20—40 мг/кг/сут на 2—3 введения   |
| <b>Фторхинолоны</b>             |  |
| Гатифлоксацин                   | В детском возрасте не применяется  |
| Гемифлоксацин                   | В детском возрасте не применяется  |
| Левофлоксацин                   | В детском возрасте не применяется  |
| Ломефлоксацин                   | В детском возрасте не применяется  |
| Моксифлоксацин                  | В детском возрасте не применяется  |
| Офлоксацин                      | В детском возрасте не применяется  |
| Пефлоксацин                     | В детском возрасте не применяется  |
| Ситафлоксацин                   | В детском возрасте не применяется  |
| Спарфлоксацин                   | В детском возрасте не применяется  |
| Тозуфлоксацин                   | В детском возрасте не применяется  |
| Флероксацин                     | В детском возрасте не применяется  |
| Ципрофлоксацин                  | В детском возрасте не применяется  |
| Эноксацин                       | В детском возрасте не применяется  |
| <b>Сульфаниламиды</b>           |  |
| Ко-тримоксазол                  | Внутрь детям до 12 лет — 25—30 (до 100) мг/кг/сут сульфаметоксазола и 5—6 (до 20) мг/кг/сут триметоприма в 2 приема, старше 12 лет — доза взрослого; в/в кап. детям 6—12 лет — 30 мг/кг/сут (по сульфаметоксазолу) (0,4 мл/кг/сут) на 2 введения, старше 12 лет — доза взрослого |
| Сульфадиметоксин                | Внутрь в 1-й день 25 мг/кг/сут, в последующие дни — 12,5 мг/кг/сут в 1 прием   |

| ЛС   | Дозы для детей  |
|--|---|
| Сульфаметрол/<br>триметоприм   | Внутри детям до 12 лет — 30 мг/кг/сут сульфаметрола и 6 мг/кг/сут триметоприма в 2 приема, старше 12 лет — доза взрослого |
| Сульфоамоноксидин  | Внутри в 1-й день 25 мг/кг/сут, в последующие дни — 12,5 мг/кг/сут в 1 прием  |
| <b>Противовоспалительные ЛС с тропностью к респираторному тракту</b> |   |
| Фенспирид  | Внутри детям до 2 лет — 4 мг/кг/сут, старше 2 лет — по 60—120 мг/сут в 2 приема   |

## Литература

1. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: 2000; 191 с.
2. Базисная и клиническая фармакология. Пер. с англ. под ред. Б.Г. Катцунга. М.: Бином, 1998; т. 1, 2.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 1997; 530 с.
4. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М., 1996; 176 с.
5. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. 2001. М., 2001; 473 с.
6. Большая российская энциклопедия лекарственных средств. М.: Ремедиум, 2001; 2: 821.
7. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: Медицина, 1989; 320 с.
8. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. М., 1991; 444 с.
9. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. М.: АстраФарм-Сервис, 2003; 1488 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. М.: Издательство "Новая Волна", 2002.
11. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982; 496 с.
12. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. М.: РЛС, 2003.
13. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: Клиническая фармакология. Смоленск, 1994; 199 с.

## Приложение 2. Применение ЛС при беременности

| ЛС                        | Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод  | Применение при беременности   |
|---------------------------|--|---|
| Азитромицин               |  | Изготовитель рекомендует применять лишь при отсутствии альтернативных препаратов                    |
| Азтреонам                 | Сведения о наличии тератогенности отсутствуют  | Изготовитель рекомендует избегать применения  |
| Акривастин                | Нет сведений о тератогенности  | Не рекомендовано для применения во время беременности   |
| Амантадин                 | Оказывает эмбриотоксическое или тератогенное действие  | Следует избегать применения   |
| Амикацин                  | Следует назначать лишь при необходимости (под контролем плазменных концентраций)   | Противопоказано во II и III триместре   |
| Амоксициллин              |  | Возможно  |
| Ампициллин                |  | Возможно  |
| Астемизол                 | Нет сведений о тератогенности  | Противопоказано в I и III триместре   |
| Ацетазоламид              |  | Изготовитель рекомендует избегать применения  |
| Ацетилсалициловая кислота | Снижение агрегации тромбоцитов и повышение риска кровотечения, замедление начала родовой деятельности и ее удлинение с повышенной кровопотерей, следует по возможности избегать применения в анальгезирующих дозах в течение последних недель беременности, при использовании в высоких дозах возможно преждевременное закрытие артериального протока у плода, стойкая легочная гипертензия и ядерная желтуха у новорожденного | Противопоказано в III триместре   |
| Беклометазона дипропионат |  | Возможно  |
| Бетаметазон               | Польза от применения, например при бронхиальной астме, превышает риск, высокие системные дозы (более 10 мг в пересчете на преднизолон ежедневно) могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости   |   |
| Будесонид                 |  | Возможно  |
| Ванкомицин                | Информации недостаточно  | Изготовитель рекомендует избегать применения, если ожидаемая польза не превышает потенциальный риск |

| <b>ЛС</b>       | <b>Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод</b>   | <b>Применение при беременности</b>   |
|-----------------|--|--|
| Гидрокортизон   | Польза превышает риск применения, высокие системные дозы (более 10 мг в пересчете на преднизолон ежедневно) могут вызвать угнетение функции надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости                                      |  |
| Гидроксизин     | Нет сведений о тератогенности  | Изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности   |
| Дексаметазон    | Польза от применения, например при бронхиальной астме, превышает риск, высокие системные дозы (более 10 мг в пересчете на преднизолон ежедневно) могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости |  |
| Декстрометорфан | Угнетение дыхательного центра у новорожденного, "синдром отмены" у новорожденного, замедление эвакуации желудочного содержимого и риск аспирационной пневмонии у женщины во время родов  | Противопоказано в III триместре  |
| Диметинден      |  | Противопоказано в I триместре  |
| Дифенгидрамин   | Нет сведений о тератогенности  | Изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности   |
| Доксиламин      | Нет сведений о тератогенности  | Изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности   |
| Доксициклин     | Тератогенный эффект, изменение окраски зубов, гепатотоксическое действие   | Противопоказано во II и III триместре  |
| Ибупрофен       |  | Противопоказано в III триместре; большинство изготовителей рекомендует избегать применения (или применять лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск) |
| Калия йодид     | Зоб и гипотиреозидизм у новорожденного   | Противопоказано во II и III триместре  |
| Канамицин       | Следует назначать лишь при необходимости (под контролем плазменных концентраций)   | Противопоказано во II и III триместре  |
| Капреомицин     | В опытах на животных обнаружен тератогенный эффект   |  |
| Кетопрофен      |  | Противопоказано в III триместре; большинство изготовителей рекомендует избегать применения (или применять лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск) |

| <b>ЛС</b>           | <b>Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод</b>  | <b>Применение при беременности</b>   |
|---------------------|---|--|
| Кетотифен           | Нет сведений о тератогенности   | В некоторых случаях изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности   |
| Кларитромицин       | Сведения о вредном влиянии отсутствуют  | Изготовитель рекомендует избегать применения, кроме случаев, когда польза превышает потенциальный риск   |
| Клемастин           | Нет сведений о тератогенности   | Изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности   |
| Кодеин              | Угнетение дыхательного центра у новорожденного, "синдром отмены" у новорожденного, если во время беременности женщина злоупотребляла опиоидными анальгетиками, замедление эвакуации желудочного содержимого и риск аспирационной пневмонии у женщины во время родов   | Противопоказано в III триместре  |
| Ломефлоксацин       |   | Следует избегать применения в I, II и III триместре  |
| Лоратадин           | Нет сведений о тератогенности   | Изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности   |
| Месна               | Нет сведений о вредном воздействии  |  |
| Метилпреднизолон    | Польза от применения, например при бронхиальной астме, превышает риск применения, высокие системные дозы (более 10 мг преднизолона ежедневно) могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости |  |
| Метронидазол        |   | Изготовитель рекомендует избегать назначения высоких доз   |
| Мефенамовая кислота |   | Противопоказано в III триместре; большинство изготовителей рекомендует избегать применения (или применять лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск) |
| Моксифлоксацин      |   | Следует избегать применения в I, II и III триместре  |
| Монтелукаст         |   | Изготовитель рекомендует избегать применения без необходимости   |
| Напроксен           |   | Противопоказано в III триместре; большинство изготовителей рекомендует избегать применения (или применять лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск) |

| <b>ЛС</b>              | <b>Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод</b>  | <b>Применение при беременности</b>   |
|------------------------|---|--|
| Норфлоксацин           | Выявлена артропатия у животных  | Следует избегать применения в I, II и III триместре                                    |
| Офлоксацин             | Выявлена артропатия у животных  | Следует избегать применения в I, II и III триместре                                    |
| Пефлоксацин            | Выявлена артропатия у животных  |  |
| Преднизолон            | Польза от применения, например при бронхиальной астме, превышает риск применения, высокие системные дозы (более 10 мг в пересчете на преднизолон ежедневно) могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости |  |
| Прометазин             | Нет сведений о тератогенности   | Изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности                     |
| Протионамид            | Возможно тератогенное действие  |  |
| Рифабутин              | Информация отсутствует  |  |
| Рифампицин             | Повышена вероятность кровотечения у новорожденных, обнаружен тератогенный эффект при применении в очень высоких дозах в опытах на животных  | Противопоказано в I и III триместре  |
| Стрептомицин           | Следует назначать лишь при необходимости (под контролем глазменных концентраций)  | Противопоказано во II, III триместре   |
| Сульфадиметоксин       | Гемолиз эритроцитов у новорожденного и метгемоглобинемия; опасность ядерной желтухи и гипогликемии у новорожденных  | Противопоказано в III триместре  |
| Теofilлин, аминофиллин | Возможно возбуждение и апноэ у новорожденных  | Противопоказано в III триместре  |
| Терфенадин             | Нет сведений о тератогенности   | В некоторых случаях изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности |
| Триамцинолон           | Польза от применения, например при бронхиальной астме, превышает риск, высокие системные дозы (более 10 мг в пересчете на преднизолон ежедневно) могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости            |  |
| Триамцинолона ацетонид | Польза от применения обычно превышает риск, высокие системные дозы (более 10 мг в пересчете на преднизолон ежедневно) могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости                                       |  |

| <b>ЛС</b>             | <b>Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод</b> | <b>Применение при беременности</b>                                 |
|-----------------------|--|--|
| Флутиказонат пропиона |  | Возможно   |
| Хлорамфеникол         | "Серый синдром" новорожденных                                  | Противопоказано  |
| Цетиризин             | Нет сведений о тератогенности                                  | Изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности |
| Цефазолин             | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефаклор              | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефалексин            | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефамандол            | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефепим               | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефиксим              | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефокситин            | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефоперазон           | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефотаксим            | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефотетан             | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефрадин              | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефтазидим            | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефтибутен            | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефтриаксон           | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Цефуроксим            | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Циклосерин            | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Ципрогептадин         | Нет сведений о тератогенности                                  | Изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности |
| Ципрофлоксацин        | Выявлена артропатия у животных                                 |  |
| Эритромицин           | Нет сведений о вредном воздействии                             |  |
| Этионамид             | Возможно тератогенное действие                                 |  |

## **Литература**

1. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). Выпуск 4, М.: ЭХО, 2001; 917 с.

## Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью

| ЛС                        | Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка   | Применение при кормлении грудью   |
|---------------------------|---|---|
| Азитромицин               | Информация отсутствует  |   |
| Акривастин                |   | По возможности избежать назначения  |
| Аминофиллин               | Возможно повышение возбудимости у младенцев   |   |
| Амоксициллин/клавуланат   | Следовые количества в грудном молоке  |   |
| Ампициллин                | Следовые количества в грудном молоке  |   |
| Астемизол                 | Проникает   | Противопоказано   |
| Ацетазоламид              | Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие на грудного ребенка  | Возможно  |
| Ацетилсалициловая кислота | Избегать назначения — риск развития синдрома Рейе; регулярный прием оказывает антиагрегантное действие, вызывает гипопротромбинемию у младенцев (если снижены запасы витамина К)                        | Противопоказано   |
| Ванкомицин                | Проникает   | Противопоказано   |
| Гидрокортизон             | Длительная терапия большими дозами (более 10 мг в пересчете на преднизолон ежедневно) может угнетать функцию надпочечников у младенца   |   |
| Гидроксизин               | Проникает   | Противопоказано   |
| Дименгидринат             | Проникает   | Противопоказано   |
| Диметинден                | Проникает   | Противопоказано   |
| Дифенгидрамин             |   | По возможности избежать назначения  |
| Доксиламин                |   | По возможности избежать назначения  |
| Доксициклин               |   | Противопоказано   |
| Ибупрофен                 | Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие  | Некоторые изготовители рекомендуют избегать применения (в том числе местного) |
| Изониазид                 | Следует наблюдать за состоянием ребенка из-за возможного токсического действия; в связи с имеющимся риском судорог и нейропатии рекомендовано профилактическое назначение женщине и ребенку пиридоксина |   |
| Калия йодид               | Следует прекратить грудное вскармливание: опасность развития гипотиреоза или зоба у ребенка; накапливается в грудном молоке   |   |
| Кетопрофен                | Количество в грудном молоке слишком мало, чтобы оказать нежелательное действие  | Изготовитель рекомендует избегать назначения без необходимости                |

| <b>ЛС</b>              | <b>Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка</b>                                     | <b>Применение при кормлении грудью</b>                               |
|------------------------|--|--|
| Кетотифен              | Возможно развитие сонливости у младенцев   | Некоторые изготовители рекомендуют избегать назначения               |
| Кларитромицин          | Проникает в грудное молоко   | Противопоказано  |
| Клемастин              | Несмотря на то что сведения о вредном влиянии отсутствуют, возможно развитие сонливости у младенцев        | Некоторые изготовители рекомендуют избегать назначения               |
| Кленбутерол            |  |  |
| Кодеин                 | Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие                             | Возможно   |
| Кромоглициевая кислота | Практически не проникает в грудное молоко  | Возможно   |
| Ломефлоксацин          |  | Избегать назначения  |
| Лоратадин              | Проникает в грудное молоко   | Противопоказано  |
| Мебгидрамин            |  |  |
| Медроксипрогестерон    | Большие дозы угнетают лактацию   |  |
| Метронидазол           | Создаются значительные концентрации в грудном молоке   | Изготовитель рекомендует избегать назначения в больших разовых дозах |
| Мефенамовая кислота    | Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие                             | Изготовитель рекомендует избегать назначения                         |
| Моксифлоксацин         |  | Избегать назначения  |
| Монтелукаст            |  | Изготовитель рекомендует избегать назначения без необходимости       |
| Напроксен              | Количество в грудном молоке слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие                                | Изготовитель рекомендует избегать назначения                         |
| Натрия йодид           | Опасность развития гипотиреоза или зоба у ребенка; накапливается в грудном молоке                          | Противопоказано  |
| Норфлоксацин           | Информация отсутствует   | Изготовитель рекомендует избегать назначения                         |
| Офлоксацин             |  | Изготовитель рекомендует избегать назначения                         |
| Пефлоксацин            |  | Избегать назначения  |
| Пиразинамид            | Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие                             | Возможно   |
| Прометазин             |  | По возможности избегать назначения                                   |
| Рифабутин              | Информация отсутствует   |  |
| Рифампицин             | Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие                             | Возможно   |
| Сульфадиметоксин       | Небольшой риск желтухи и гемолиза эритроцитов у младенцев, особенно при недостатке глюкозо-6-дегидрогеназы |  |

| <b>ЛС</b>      | <b>Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка</b>   | <b>Применение при кормлении грудью</b> |
|----------------|--|--|
| Тейкопланин    | Информация отсутствует   |  |
| Теофиллин      | Возможно повышение возбудимости у младенцев, более безопасны длительно действующие препараты   |  |
| Тербуталин     | Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие   | Возможно                               |
| Фексофенадин   |  | По возможности избегать назначения     |
| Хлорамфеникол  | Возможно угнетение костномозгового кроветворения у младенцев; концентрация в грудном молоке обычно недостаточна, чтобы вызвать "серый синдром" | Следует назначить другой антибиотик    |
| Цетиризин      |  | По возможности избегать назначения     |
| Цефазолин      | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефаклор       | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефалексин     | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефамандол     | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефепим        | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефиксим       | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефокситин     | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефоперазон    | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефотаксим     | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефотетан      | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефрадин       | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефтазидим     | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефтибутен     | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефтриаксон    | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Цефуросксим    | В грудном молоке создаются низкие концентрации   |  |
| Циклосерин     | Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие   |  |
| Ципрогептадин  | Возможно развитие сонливости у младенцев   | Избегать назначения                    |
| Ципрофлоксацин | Проникает  | Противопоказано                        |
| Эритромицин    | Небольшие количества проникают в грудное молоко  |  |

| <b>ЛС</b>            | <b>Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка</b>         | <b>Применение при кормлении грудью</b> |
|----------------------|--|--|
| Этамбутол            | Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие |  |
| Эфедрина гидрохлорид | Возможно возбуждение и нарушение сна   |  |

## **Литература**

1. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). Выпуск 4, М.: ЭХО, 200; 917 с.

## Приложение 4. Применение ЛС при нарушении функции почек

| ЛС                        | Влияние снижения функции почек на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования       |
|---------------------------|---|
| Азитромицин               | Информация отсутствует  |
| Азтреонам                 | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина                                  |
| Акривастин                | Исключить   |
| Амантадин                 | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина                                  |
| Амикацин                  | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина                                  |
| Амоксициллин              | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина                                  |
| Амоксициллин/клавуланат   | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина                                  |
| Ампициллин                | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина                                  |
| Ацетазоламид              | Исключить   |
| Ацетилсалициловая кислота | По возможности исключить  |
| Ванкомицин                | Исключить парентеральное введение   |
| Декстрометорфан           | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина, по возможности исключить        |
| Дигидрострептомицин       | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина                                  |
| Диклофенак                | По возможности исключить  |
| Дименгидринат             | Возможна кумуляция, требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина              |
| Доксициклин               | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина                                  |
| Ибупрофен                 | По возможности исключить  |
| Изониазид                 | Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина                                  |
| Канамицин                 | Требуется снижение дозы, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Капреомицин               | Требуется снижение дозы   |
| Кетопрофен                | По возможности исключить  |
| Кларитромицин             | Использовать половинную дозу  |
| Кодеин                    | Исключить или снизить дозу  |
| Мефенамовая кислота       | По возможности исключить  |
| Моксифлоксацин            | Требуется коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина                                 |
| Напроксен                 | По возможности исключить  |
| Натрия гидрокарбонат      | Исключить   |
| Нетилмицин                | Требуется коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина                                 |
| Норфлоксацин              | Использовать половинную дозу  |
| Офлоксацин                | Требуется коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина                                 |
| Пефлоксацин               | Требуется коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина                                 |
| Рифабутин                 | Использовать половинную дозу  |
| Спарфлоксацин             | Требуется коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина                                 |
| Стрептомицин              | Требуется снижение дозы, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Тейкопланин               | Требуется снижение дозы   |
| Хлорамфеникол             | Исключить   |
| Цефазолин                 | Требуется снижение дозы   |

| <b>ЛС</b>      | <b>Влияние снижения функции почек на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования</b>                              |
|----------------|---|
| Цефаклор       | Требуется снижение дозы   |
| Цефалексин     | Максимальная доза 500 мг/сут  |
| Цефамандол     | Требуется снижение дозы   |
| Цефепим        | Требуется снижение дозы   |
| Цефиксим       | Требуется снижение дозы   |
| Цефокситин     | Требуется снижение дозы   |
| Цефотаксим     | Использовать половинную дозу  |
| Цефотетан      | Требуется снижение дозы   |
| Цефрадин       | Требуется снижение дозы   |
| Цефтазидим     | Требуется снижение дозы   |
| Цефтибутен     | Требуется снижение дозы   |
| Цефтриаксон    | Требуется снижение дозы, строго контролировать плазменные концентрации при сочетанной печеночной и почечной недостаточности |
| Цефуроксим     | Требуется снижение дозы при парентеральном введении   |
| Ципрофлоксацин | Использовать половинную дозу  |
| Эритромицин    | Максимальная суточная доза 1,5 г  |
| Этамбутол      | Требуется снижение дозы   |

## **Литература**

1. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). Выпуск 4, М.: ЭХО, 2001; 917 с.

## Приложение 5. Применение ЛС при нарушении функции печени

| <b>ЛС</b>                 | <b>Влияние снижения функции печени на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования</b>  |
|---------------------------|--|
| Азитромицин               | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Аминофиллин               | Требуется снижение дозы  |
| Амоксициллин/клавуланат   | Контролировать печеночную функцию при заболеваниях печени; холестатическая желтуха               |
| Астемизол                 | Исключить  |
| Ацетилсалициловая кислота | Исключить, т.к. повышается риск желудочно-кишечных кровотечений                                  |
| Бетаметазон               | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Гидрокортизон             | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Гидроксизин               | Недопустимый седативный эффект при тяжелых поражениях печени — исключить                         |
| Дексаметазон              | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Декстрометорфан           | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Диклофенак                | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Дименгидрилат             | Исключить, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов                  |
| Дифенгидрамин             | Недопустимый седативный эффект при тяжелых поражениях печени — исключить                         |
| Доксиламин                | Исключить, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов                  |
| Доксициклин               | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Ибупрофен                 | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Изониазид                 | По возможности исключить — идиосинкразическая гепатотоксичность более вероятна                   |
| Кетопрофен                | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Кетотифен                 | Недопустимый седативный эффект при тяжелых поражениях печени — исключить                         |
| Кларитромицин             | Возможна печеночная дисфункция, включая желтуху  |
| Клемастин                 | Недопустимый седативный эффект при тяжелых поражениях печени — исключить                         |
| Кодеин                    | Исключить или снизить дозу — может спровоцировать кому   |
| Лоратадин                 | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Медроксипрогестерон       | Исключить  |
| Меклозин                  | Недопустимый седативный эффект при тяжелых поражениях печени — исключить                         |

| <b>ЛС</b>              | <b>Влияние снижения функции печени на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования</b>   |
|------------------------|---|
| Метилпреднизолон       | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов  |
| Метронидазол           | Уменьшить дозу при тяжелых заболеваниях печени  |
| Мефенамовая кислота    | Повышает риск желудочно-кишечных кровотечений и вызывает задержку жидкости; исключить при тяжелых заболеваниях печени   |
| Мидекамицин            | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов  |
| Моксифлоксацин         | Требуется снижение дозы   |
| Напроксен              | Повышает риск желудочно-кишечных кровотечений и вызывает задержку жидкости — исключить при тяжелых заболеваниях печени  |
| Норфлоксацин           | Возможно развития гепатита при лечении норфлоксацином   |
| Офлоксацин             | Снижение дозы при тяжелых заболеваниях печени   |
| Пефлоксацин            | Требуется снижение дозы   |
| Пиразинамид            | Исключить, т.к. идиосинкразическая гепатотоксичность становится более вероятной   |
| Преднизолон            | Побочные эффекты более вероятны   |
| Прометазин             | Исключить, может спровоцировать кому при тяжелых поражениях печени, гепатотоксичен  |
| Рифабутин              | Уменьшить дозу при тяжелых заболеваниях печени  |
| Рифампицин             | Элиминация нарушается, может повышаться риск гепатотоксичности. Исключить или не превышать дозу 8 мг/кг/сут, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |
| Рокситромицин          | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов  |
| Спарфлоксацин          | Требуется снижение дозы   |
| Спирамицин             | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов  |
| Теofilлин              | Требуется снижение дозы   |
| Терфенадин             | Исключить при тяжелых заболеваниях печени   |
| Тинидазол              | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов  |
| Триамцинолон           | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов  |
| Триамцинолона ацетонид | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов  |
| Хлорамфеникол          | Исключить, т.к. повышается риск угнетения костномозгового кроветворения   |
| Цефоперазон            | Уменьшить дозу и строго контролировать плазменные концентрации при сочетании печеночной и почечной недостаточности  |
| Цефтриаксон            | Уменьшить дозу и строго контролировать плазменные концентрации при сочетании печеночной и почечной недостаточности  |

| ЛС             | Влияние снижения функции печени на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования         |
|----------------|--|
| Ципрогептадин  | Недопустимый седативный эффект при тяжелых поражениях печени — исключить                         |
| Ципрофлоксацин | Отмечены случаи гепатита и некроза, обусловленные приемом ципрофлоксацина                        |
| Эритромицин    | Исключить или снизить дозу, т.к. повышается концентрация в плазме крови и риск побочных эффектов |

## Литература

1. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). Выпуск 4, М.: ЭХО, 2001; 917 с.

## Приложение 6. Применение ЛС у пациентов пожилого возраста

Лица пожилого возраста потребляют гораздо большее количество ЛС, чем молодые, так как они подвержены большему числу заболеваний и патологических состояний. Лишь немногие в возрасте 70–80 лет могут похвастаться хорошим здоровьем, большинство же страдает одним или несколькими хроническими заболеваниями, например, сердечно-сосудистой недостаточностью, снижением интеллекта или дегенеративными процессами.

Общие подходы к применению ЛС у пожилых лиц неприменимы, так как в этой группе пациентов выше риск неблагоприятных реакций.

Это обусловлено многими причинами, например, одновременным употреблением нескольких ЛС, широкой распространенностью сосудистых, почечных и неврологических расстройств, а также возрастными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.

Следовательно, при подборе лечения необходимо учитывать возрастные особенности метаболизма и выявлять пациентов с высоким риском нежелательных реакций.

### Изменения фармакокинетики

Фармакокинетические последствия старения включают изменения во всасывании, распределении, метаболизме и экскреции ЛС. В **таблице 1** представлены эти изменения, их последствия и примеры ЛС, подвергающихся этим изменениям.

### Изменения фармакодинамики

Биохимические и физиологические эффекты ЛС, их механизм действия имеют жизненно важное значение для лиц пожилого возраста. Изменения фармакодинамики широко варьируют, однако возможно выделить и общие закономерности, характерные для пожилых пациентов:

- более выраженный седативный эффект бензодиазепинов;
- более выраженный гипотензивный эффект вазодилататоров;
- тенденция к усилению анальгезирующих и седативных свойств опиатов.

### Побочные эффекты

Наиболее частые побочные реакции ЛС включают чрезмерную седацию, раздражение ЖКТ и запоры, утомляемость, делириум и нарушения мочеиспускания.

Наибольшему риску побочных реакций подвержены пациенты старше 85 лет, больные с тяжелыми поражениями сердца (застойная сердечная недостаточность в данный момент или в анамнезе), со сниженной функцией печени (особенно при диффузном поражении паренхимы), с почечной недостаточностью, а также принимающие несколько ЛС одновременно.

Наличие нарушений интеллекта (деменция, прогрессирующая болезнь Паркинсона, перенесенный инсульт) значительно увеличивают риск делирия.

Применение бензодиазепинов, особенно длительного действия, значительно повышает риск автокатастроф.

Каждый год у 30 % пожилых людей наблюдаются падения. Результатом 6% падений являются переломы, наиболее

опасный из которых — перелом бедра (25% смертность в течение года).

Такие факторы, как расстройство когнитивной функции, слабость нижних конечностей, плохое зрение, ортостатическая гипотензия и заболевания опорно-двигательного аппарата (например артрозы), болезнь Паркинсона, перенесенный инсульт, значительно повышают риск падения. Психотропные ЛС удваивают этот риск. В качестве факторов риска падений рассматривают антидепрессанты (как циклические, так и ингибиторы обратного захвата серотонина), седативные и снотворные средства (бензодиазепины короткого и длительного действия), антипсихотические средства, а также антиаритмические, противосудорожные и антигипертензивные средства центрального действия, диуретики и вазодилататоры.

Неспецифическое снижение физического, когнитивного или эмоционального статуса у ослабленных пожилых людей может быть главным проявлением широкого спектра органических патологий, прогрессирующей деменции или депрессии.

Многие ЛС вызывают неспецифические симптомы, требующие срочного пересмотра лечения. При этом необходимо учитывать фармакодинамические взаимодействия ЛС. Ниже приведены примеры, характерные для лиц пожилого возраста:

- снижение эффекта ингибитора ацетилхолинэстеразы при одновременном использовании с антихолинэргическими средствами (например, донепезил с трициклическим антидепрессантом);
- снижение эффекта антипаркинсонических средств при одновременном применении ЛС с антихолинэргической активностью (например, леводопа с галоперидолом);
- снижение эффекта петлевых диуретиков при одновременном использовании НПВС (например, фуросемид и ибупрофен);

- возникновение острой почечной недостаточности и гиперкалиемия в результате одновременного назначения ингибиторов АПФ и НПВС (например, каптоприла и индометацина).

В **таблице 2** представлены наиболее частые побочные реакции и вызывающие их ЛС.

### Советы по назначению

Приведенная информация свидетельствует о необходимости соблюдения осторожности при назначении ЛС пожилым пациентам. Малые начальные дозы и осторожное повышение дозировки рекомендуется при назначении седативных, антипсихотических средств, антидепрессантов, антихолинэргических, антигипертензивных ЛС и дигоксина.

Длительное применение бензодиазепинов, дигоксина, местных глюкокортикоидов, антигипертензивных средств, слабительных и противоязвенных средств должно находиться под тщательным контролем. Существует несколько простых правил для рационального назначения этих препаратов:

- точно установить диагноз до назначения ЛС;
- определить конечную точку лечения;
- выбрать лечение; рассмотрев, наряду с фармакологическими, нефармакологические методы лечения;
- оценить ответ в отношении конечной точки;
- проанализировать все применяемые ЛС и при первой возможности отменить их;
- стараться по возможности применять минимальное количество ЛС и минимальное число суточных доз.

Несмотря на необходимость соблюдения осторожности многие ЛС с доказанной эффективностью применяются у пожилых пациентов неадекватно, например:

- ацетилсалициловая кислота назначается лишь половине пациентов, которым она могла бы помочь;
- $\beta$ -блокаторы назначаются в постинфарктном периоде лишь половине пациентов, которым они показаны;
- только 15—45% больных с фибрилляцией предсердий при отсутствии противопоказаний получают варфарин;
- многим пациентам, страдающим стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда, не назначаются ЛС для лечения гиперхолестеринемии;
- многих пациентов с остеопорозом неадекватно обследуют и лечат;
- во многих случаях пациенты с ГБ получают неадекватную терапию.

Подбор эффективного лечения и адекватных доз ЛС могут значительно улучшить качество жизни пациента и позволить ему вести нормальный образ жизни.

## Приверженность терапии

В связи с наличием у большинства пожилых людей нарушений памяти, зрения, функции рук и необходимостью применения комплекса ЛС, возникают определенные сложности в соблюдении ими режима лечения. Ясные устные рекомендации, сопровождаемые точной письменной информацией, листок-вкладыш с современными сведениями по препарату, сниженная кратность введения (например, один раз в сутки, дважды в сутки), использование контейнеров без защитных устройств от детей и различные системы напоминания о необходимости приема лекарства могут повысить приверженность пациента терапии. Нужно объяснить пациенту, что не следует создавать запасы лекарств или использовать ЛС, назначенные другому лицу. Подключение фармацевта положительно сказывается на приверженности терапии.

**Таблица 1. Изменения фармакокинетики при старении**

| Фармакокинетические параметры и их изменения  | Последствия изменения фармакокинетических параметров   | ЛС, на которые влияют изменения фармакокинетических параметров |
|---|--|--|
| <b>ВСАСЫВАНИЕ</b>   |  |  |
| Характерно умеренное снижение всасывательной функции тонкого кишечника, замедление прохождения содержимого по ЖКТ и снижение мезентериального кровотока | В большинстве случаев изменения всасывания не имеют существенного клинического значения. Иногда уменьшение скорости абсорбции приводит к снижению эффекта ЛС (например фуросемид)<br>Из-за снижения кислотности желудочного сока снижается абсорбция веществ, всасывающихся (кетоконазол, соли железа) или растворяющихся (карбонат кальция) в кислой среде.<br>Всасывание препаратов с медленным высвобождением действующего вещества может быть беспорядочным из-за снижения абсорбционной функции тонкого кишечника | Не имеет значения  |
| <b>РАСПРЕДЕЛЕНИЕ</b>  |  |  |
| С возрастом изменяется соотношение веществ в организме, что выражается в снижении количества жидкости, уменьшении                                       | Этими изменениями частично объясняется удлинение действия жирорастворимых ЛС в пожилом возрасте. Объем распределения жирорастворимых ЛС увеличивается  | <b>Жирорастворимые</b> седативные и другие психотропные ЛС     |

| <b>Фармакокинетические параметры и их изменения</b>   | <b>Последствия изменения фармакокинетических параметров</b>  | <b>ЛС, на которые влияют изменения фармакокинетических параметров</b>   |
|---|--|---|
| мышечной массы и увеличение жировой ткани   | Из-за уменьшения общего количества жидкости в организме снижается объем распределения ЛС, преимущественно распределяющихся в воде, поэтому требуются меньшие нагрузочные дозы  | <b>Водорастворимые</b><br>Дигоксин<br>Литий   |
| Уровень альбуминов в сыворотке крови снижается из-за преклонного возраста, хронических заболеваний или недостаточного питания   | Необходима осторожность при интерпретации показателя концентрации ЛС в сыворотке, так как он отображает как свободные, так и связанные фракции. Это особенно важно для ЛС, активно связывающихся с белками (например фенитоин)   | <b>Связывающиеся с альбумином</b><br>Оральные гипогликемические ЛС<br>Фенитоин<br>Варфарин  |
| Количество $\alpha_1$ -кислого гликопротеина, главного связывающего протеина для основных групп ЛС, возрастает с возрастом и при острых заболеваниях (например, при инфаркте миокарда, ревматоидном артрите, раке, постоянных болях)  |  | <b>Связывающиеся с <math>\alpha_1</math>-кислым гликопротеином</b><br>Лидокаин<br>Пропранолол   |
| <b>МЕТАБОЛИЗМ</b>   |  |   |
| Масса печени и печеночный кровоток у пожилых пациентов снижены. Окислительный метаболизм может несколько ухудшиться с возрастом, особенно у ослабленных, истощенных лиц. Конъюгация и ацетилирование существенно не нарушаются  | Снижение метаболизма может привести к снижению клиренса ЛС, что будет проявляться устойчиво высокими сывороточными показателями и возможными токсическими эффектами. Возрастает биодоступность ЛС, подвергающихся существенному метаболизму при первом прохождении через печень (например, лабетола, морфина, нифедипина, пропранолола)  | <b>Метаболизирующиеся в печени</b><br>Барбитураты<br>Бензодиазепины (например, хлордиазепоксид, диазепам, флуразепам)<br>Лидокаин<br>Нитраты<br>Пропранолол<br>Теofilлин<br>Верапамил |
| <b>ЭКСКРЕЦИЯ</b>  |  |   |
| У многих пожилых лиц наблюдается снижение концентрационной способности и экскреторной функции почек. Однако у некоторых пациентов сохраняется нормальная функция почек, поэтому перед применением ЛС, выводящихся преимущественно почками, необходимо исследование их функции. Концентрация креатинина в сыворотке не является достоверным показателем, так как у пожилых людей со сниженной функцией почек ее значения могут быть нормальными вследствие уменьшения мышечной массы | В целом изменения функции почек имеют существенное клиническое значение и способствуют проявлению побочных реакций ЛС. Снижение клиренса экскретируемых почками ЛС приводит к удлинению периода полувыведения и повышению сывороточных показателей. У пациентов с клиренсом креатинина ниже 30—40 мл/мин некоторые ЛС (например, гидрохлоротиазид, пробенецид) могут быть неэффективны | <b>Экскретирующиеся почками</b><br>Ингибиторы АПФ<br>Аллопуринол<br>Амантадин<br>Аминогликозиды<br>Дигоксин<br>Литий<br>Прокаинамид   |

**Таблица 2. Побочные эффекты лекарственных средств у пожилых пациентов**

| <b>Побочные эффекты и ЛС, которые их вызывают</b>   | <b>Рекомендации</b>   |
|---|---|
| <b>Психические нарушения (делирий)</b>  |   |
| <p>Антигипертензивные ЛС (например, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы)</p> <p>Антихолинергические ЛС (например, спазмолитики, трициклические антидепрессанты, некоторые антиаритмики, антигистаминные, противопаркинсонические средства)</p> <p>НПВС (например, ацетилсалициловая кислота, напроксен, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен)</p> <p>Противоэпилептические средства</p> <p>Седативные ЛС</p> <p>H<sub>2</sub>-блокаторы (например, циметидин, ранитидин)</p> <p>Ацикловир</p> <p>Дигоксин</p> <p>Преднизон</p> | <p>Необходимо тщательно контролировать процесс лечения у пожилых людей для предотвращения делирия и чрезмерной седации.</p> <p>Кумулятивная седация является одной из важных побочных реакций и приводит к различным физическим и психическим расстройствам.</p> <p>У лиц с нарушенным интеллектом (например, с болезнью Альцгеймера) возрастает риск делирия.</p> <p>Делирий может развиваться в результате одновременного приема нескольких ЛС, в то время как применение каждого в отдельности не вызывает этого состояния.</p> <p>Среди НПВС наибольшей токсичностью в отношении ЦНС обладают липофильные ЛС, так как они легко проникают через ГЭБ</p> |
| <b>Застойная сердечная недостаточность</b>  |   |
| <p>ЛС с отрицательным инотропным эффектом (например β-блокаторы), блокаторы кальциевых каналов, антиаритмики, такие как дизопирамид, прокаинамид</p>  | <p>Хотя β-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов показаны при диастолической дисфункции, а β-блокаторы также используют при застойной кардиомиопатии, обе эти группы должны применяться с осторожностью у пожилых больных с риском систолической недостаточности левого желудочка</p>   |
| <p>НПВС (например, напроксен, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен)</p>  | <p>НПВС в связи с их способностью вызывать задержку жидкости в организме должны использоваться с крайней осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью</p>   |
| <b>Артериальная гипертензия</b>   |   |
| <p>НПВС</p>   | <p>Из-за антагонистического эффекта НПВС (особенно пироксикама и индометацина) по отношению к антигипертензивному эффекту (особенно, β-блокаторов), применение НПВС при артериальной гипертензии должно быть сведено к минимуму</p>   |
| <b>Ортостатическая гипотензия</b>   |   |
| <p>Антигипертензивные ЛС</p> <p>Антипсихотические ЛС (например, хлорпромазин, тиоридазин)</p> <p>Диуретики</p> <p>Нитраты</p> <p>Противопаркинсонические ЛС</p> <p>Трициклические антидепрессанты</p>   | <p>Способность регулировать кровяное давление у пожилых пациентов нарушается.</p> <p>При головокружении и падениях необходимо измерение кровяного давления в положении лежа и стоя</p>  |

| Побочные эффекты и ЛС, которые их вызывают   | Рекомендации   |
|--|--|
| <p><b>Заболевания ЖКТ</b> (язва, кровотечение, перфорация; эзофагит, стриктуры; эрозивная болезнь кишечника)</p>   | <p>Кровотечение, изъязвление и перфорация могут развиваться при терапии НПВС в любой момент. Предвестники могут отсутствовать. Хотя риск желудочно-кишечного кровотечения меньше при применении ингибиторов ЦОГ-2, он все равно существует. Большинство желудочно-кишечных осложнений развивается у пожилых больных.</p> <p>Риск развития индуцированных НПВС осложнений возрастает при наличии в анамнезе какого-либо желудочно-кишечного заболевания (например, пептической язвы желудка, кровотечения), в пожилом возрасте, при длительном применении глюкокортикоидов, высоких дозах НПВС, использовании нескольких НПВС. Они чаще наблюдаются в первые 30 — 90 дней после начала лечения или при повышении дозы. Ацетоминофен обладает одинаковой эффективностью с некоторыми НПВС при невоспалительных остеоартритах.</p> <p>С профилактической целью можно использовать мизопростол, однако его рутинное применение у всех пожилых пациентов, принимающих НПВС, не оправдано. Омепразол назначают для профилактики или лечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, индуцированной НПВС. Использование H<sub>2</sub>-блокаторов и сукральфата в качестве протективных профилактических средств неэффективно</p> |
| <p><b>Запор</b></p>  |  |
| <p>Алюминийсодержащие антациды<br/>                     Антихолинергические ЛС<br/>                     Блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, нифедипин и особенно верапамил)<br/>                     Опиаты (особенно кодеин)<br/>                     Железо</p> | <p>Немедикаментозное лечение включает потребление большого количества воды и других напитков, продуктов, содержащих волокна, и физическую активность.</p> <p>Слабительные используются короткими курсами по индивидуальной схеме, зависящей от количества потребляемой пациентом жидкости, уровня активности (например, госпитализированные пациенты), сопутствующих препаратов и состояния ЖКТ. Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого (например отруби), более физиологичны для большинства пожилых, однако их не рекомендуют при сниженной моторике ЖКТ (например, при болезни Паркинсона, запоре, индуцированном опиоидными анальгетиками). В этих случаях предпочтение отдают прерывистому применению осмотических или легких слабительных, например, препаратов на основе сены</p>  |
| <p><b>Почечная недостаточность</b></p>   |  |
| <p>Аминогликозиды<br/>                     Ингибиторы АПФ<br/>                     НПВС</p>  | <p>При применении ЛС, провоцирующих почечную недостаточность, необходимо проводить тесты для оценки функции почек как до начала лечения, так и через определенные интервалы во время лечения. Острая почечная недостаточность при применении <b>ингибиторов АПФ</b> чаще развивается у пациентов с двусторонней реноваскулярной болезнью или стенозом почечной артерии.</p> <p>Функция почек обычно возвращается к исходному уровню после прекращения применения <b>НПВС</b> или <b>ингибиторов АПФ</b>.</p> <p>Ингибиторы ЦОГ-2 вызывают те же побочные явления со стороны почек, что и остальные НПВС</p>  |
| <p><b>Нарушения водного и электролитного обмена</b></p>  |  |
| <p>Антидепрессанты (трициклические, селективные)</p>   | <p><b>Диуретики</b> используют для лечения гипертонической болезни, застойной сердечной недостаточности и асцита. Их применение при</p>  |

| <b>Побочные эффекты и ЛС, которые их вызывают</b>   | <b>Рекомендации</b>  |
|---|--|
| <p>ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы МАО)<br/>Блокаторы кальциевых каналов (например, периферические отеки при применении нифедипина, фелодипина)<br/>Диуретики<br/>Ингибиторы АПФ<br/>глюкокортикоиды<br/>НПВС</p> | <p>неосложненных отеках ног неоправданно из-за возможных побочных реакций, таких как снижение ОЦК, ортостатическая гипотензия, недержание мочи и метаболические нарушения. При применении диуретиков может развиваться гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия (при использовании тиазидов), гипергликемия, гипомагниемия, гиперурикемия и метаболический алкалоз. Задержка натрия и отеки могут возникнуть в результате простагландинблокирующего эффекта <b>НПВС</b>. Гиперкалиемия является частым побочным эффектом при применении <b>НПВС, калийсберегающих диуретиков</b> и ингибиторов АПФ в пожилом возрасте. Известны случаи развития гипогликемии, влекущей за собой серьезные последствия у пожилых людей, страдающих диабетом и употребляющих <b>инсулин</b> и <b>производные сульфанилмочевины</b></p> |
| <b>Непроизвольное мочеиспускание</b>  |  |
| <p>Диуретики (особенно сильные диуретики, такие как фуросемид)</p>  | <p>Диуретики могут вызвать недержание мочи, особенно у мужчин с обструкцией мочеиспускательного канала в результате гипертрофии простаты.<br/>Диуретики могут также усугубить другие формы недержания мочи, как за счет увеличения частоты и объема диуреза, так и за счет спазма мочевого пузыря</p>  |
| <p>Донепезил</p>  | <p>Донепезил может вызывать преходящее недержание мочи у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера</p>  |
| <b>Задержка мочеиспускания</b>  |  |
| <p>Антихолинергические ЛС<br/>Диуретики<br/>Симпатомиметики (например, салбутамол, псевдоэфедрин)</p>   | <p>Задержка мочи встречается довольно часто, особенно у мужчин с гипертрофией простаты</p>   |

## Приложение 7. Взаимодействие ЛС и пищи

| ЛС  | Применение в зависимости от приема пищи | Комментарии  |
|---|---|--|
| Фенспирид                                     | До еды                                  | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| <b>Антигистаминные препараты I поколения</b>  |   |  |
| Гидроксизин                                   | Во время еды, не разжевывая             | Пища повышает всасывание   |
| Дименгидринат                                 | До еды                                  | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| Диметинден                                    | До еды                                  | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| Дифенгидрамин                                 | После еды                               | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                             |
| Доксиламин                                    | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| Клемастин                                     | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| Мебгидрамин                                   | После еды                               | Пища уменьшает раздражающее действие препарата на слизистую оболочку желудка |
| Меклозин                                      | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| Прометазин                                    | После еды                               | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                             |
| Секвифенадин                                  | После еды                               | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                             |
| Хифенадин                                     | После еды                               | Пища уменьшает раздражающее действие препарата на слизистую оболочку желудка |
| Хлоропирамин                                  | Во время еды                            | Пища повышает всасывание   |
| Ципрогептадин                                 | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| <b>Антигистаминные препараты II поколения</b> |   |  |
| Акривастин                                    | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| Астемизол                                     | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| Дезлоратадин                                  | Не имеет значения                       | Пища не влияет на всасывание   |
| Лоратадин                                     | Не имеет значения                       | Пища не влияет на всасывание   |
| Терфенадин                                    | Не имеет значения                       | Пища не влияет на всасывание   |
| Фексофенадин                                  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                                      |
| Цетиризин                                     | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды   | Пища замедляет всасывание  |
| Эбастин                                       | Не имеет значения                       | Пища не влияет на всасывание   |

| <b>ЛС</b>  | <b>Применение в зависимости от приема пищи</b> | <b>Комментарии</b>  |
|--|--|---|
| <b>Стабилизаторы мембран тучных клеток</b>                       |  |   |
| Кетотифен  | Во время еды                                   | Пища повышает всасывание  |
| Кромоглициевая кислота   | За 15 мин до еды                               | Для предупреждения пищевой аллергии                             |
| <b>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов</b>                     |  |   |
| Монтелукаст  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища замедляет всасывание                                       |
| Зафирлукаст  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища замедляет всасывание                                       |
| <b>Глюкокортикоиды</b>   |  |   |
| Бетаметазон  | После еды                                      | Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка |
| Гидрокортизон  | После еды                                      | Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка |
| Дексаметазон   | После еды                                      | Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка |
| Метилпреднизолон   | После еды                                      | Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка |
| Преднизолон  | После еды                                      | Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка |
| Триамцинолон   | После еды                                      | Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка |
| Триамцинолона ацетонид   | После еды                                      | Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка |
| <b><math>\alpha</math>- и <math>\beta</math>-адреносиметрики</b> |  |   |
| Дэфедрин   | Не имеет значения                              | Пища не влияет на всасывание                                    |
| Эфедрина гидрохлорид   | Не имеет значения                              | Пища не влияет на всасывание                                    |
| <b>Диметилксантины</b>   |  |   |
| Дипрофиллин  | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                         |
| Теофиллин, аминофиллин   | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                         |
| <b>Противокашлевые средства</b>                                  |  |   |
| Бутамират  | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                         |
| Глауцин  | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                         |
| Декстрометорфан  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание                         |
| Кодеин   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание                         |
| Леводропропизин  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание                         |
| Ледин  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание                         |
| Окселадин  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание                         |

| <b>ЛС</b>   | <b>Применение в зависимости от приема пищи</b> | <b>Комментарии</b>   |
|---|--|--|
| Пентоксиверин                                       | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Преноксидиазин                                      | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Типепидин   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Этилморфин  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| <b>Неферментные муколитики</b>                      |  |  |
| Амброксол   | Во время еды                                   | Пища повышает всасывание   |
| Ацетилцистеин                                       | После еды                                      | Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка |
| Бромгексин  | После еды                                      | Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка |
| Карбоцистеин  | После еды                                      | Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка |
| <b>Отхаркивающие средства</b>                       |  |  |
| Аммония хлорид                                      | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                   |
| Гвайфенезин   | После еды                                      | Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка |
| Глицирам  | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Калия йодид   | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                   |
| Ликорин   | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Мукалтин  | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Натрия бензоат                                      | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Препарат лучше всасывается из менее кислой среды                   |
| Натрия гидрокарбонат                                | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Препарат лучше всасывается из менее кислой среды                   |
| Натрия йодид  | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                   |
| Терпингидрат  | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| <b>Стимуляторы дыхания</b>                          |  |  |
| Ацетазоламид  | Не имеет значения                              | Пища не влияет на всасывание                                       |
| Медроксипрогестерон                                 | Не имеет значения                              | Пища не влияет на всасывание                                       |
| Никетамид   | Не имеет значения                              | Пища не влияет на всасывание                                       |
| <b>Производные гидразида изоникотиновой кислоты</b> |  |  |
| Изониазид   | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                   |
| Метазид   | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                   |
| Опиниазид   | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                   |
| Фтивазид  | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                   |

| <b>ЛС</b>  | <b>Применение в зависимости от приема пищи</b> | <b>Комментарии</b>                               |
|--|--|--|
| <b>Тионамиды</b>                                   |  |  |
| Протионамид  | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| Этионамид  | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| <b>Противотуберкулезные препараты разных групп</b> |  |  |
| Аминосалициловая кислота                           | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| Пиразинамид  | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| Тиоацетазон  | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| Этамбутол  | После еды                                      | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| <b>Противотуберкулезные антибиотики</b>            |  |  |
| Виомицин   | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Циклосерин   | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| <b>Рифамицины</b>                                  |  |  |
| Рифабутин  | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Рифампицин   | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| <b>Пенициллины</b>                                 |  |  |
| Амоксициллин                                       | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Амоксициллин/клавуланат                            | Во время или после еды                         | Пища улучшает всасывание клавулановой кислоты    |
| Ампициллин   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Оксациллин   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Феноксиметилпенициллин                             | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| <b>Цефалоспорины</b>                               |  |  |
| Цефаклор   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Цефалексин   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Цефиксим   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Цефуросим аксетил                                  | Во время еды                                   | Пища ускоряет всасывание                         |
| <b>Макролиды</b>                                   |  |  |
| Азитромицин  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Джозамицин   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Кларитромицин                                      | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |
| Мидекамицин  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды          | Пища уменьшает или замедляет всасывание          |

| <b>ЛС</b>                       | <b>Применение в зависимости от приема пищи</b>                   | <b>Комментарии</b>   |
|---------------------------------|--|--|
| Рокситромицин                   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Спирамицин                      | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Эритромицин                     | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| <b>Тетрациклины</b>             |  |  |
| Доксициклин                     | После еды  | Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка |
| <b>Линкозамиды</b>              |  |  |
| Линкомицин                      | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| <b>Амфениколы</b>               |  |  |
| Хлорамфеникол                   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| <b>Оксазолидиноны</b>           |  |  |
| Линезолид                       | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| <b>Фторхинолоны</b>             |  |  |
| Ломефлоксацин                   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Моксифлоксацин                  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Норфлоксацин                    | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Офлоксацин                      | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Пефлоксацин                     | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Спарфлоксацин                   | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Ципрофлоксацин                  | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| <b>Сульфаниламиды</b>           |  |  |
| Сульфадиметоксин                | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| <b>Нитроимидазолы</b>           |  |  |
| Метронидазол                    | Во время или после еды, не разжевывая, запивая водой или молоком | Пища повышает всасывание   |
| Тинидазол                       | Во время или после еды   | Пища повышает всасывание   |
| <b>Противовирусные средства</b> |  |  |
| Амантадин                       | После еды  | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                   |
| Арбидол                         | До еды   | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Рибавирин                       | За 1 ч до еды или через 2 ч после еды                            | Пища уменьшает или замедляет всасывание                            |
| Римантадин                      | После еды  | Препарат лучше всасывается из более кислой среды                   |

| ЛС   | Применение в зависимости от приема пищи | Комментарии                                      |
|--|---|--|
| <b>Нестероидные противовоспалительные средства</b> |   |  |
| Ацетилсалициловая кислота                          | После еды                               | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| Диклофенак   | После еды                               | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| Ибупрофен  | После еды                               | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| Кетопрофен   | После еды                               | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| Мефенамовая кислота                                | После еды                               | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |
| Напроксен  | После еды                               | Препарат лучше всасывается из более кислой среды |

## Литература

1. Большая российская энциклопедия лекарственных средств. М.: Ремедиум, 2001; т. 1, 354 с.
2. Большая российская энциклопедия лекарственных средств. М.: Ремедиум, 2001; т. 2, 821 с.
3. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001; 1536 с.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч. 1. М.: Медицина, 2001.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч. 2. М.: Медицина, 2001.
6. Регистр лекарственных средств в России Энциклопедия лекарств. М.: РЛС, 2000; 1520 с.
7. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). Выпуск 4. М.: ЭХО, 2001.
8. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Toronto, 2002; 1961 p.

## Приложение 8. Лабораторные показатели биохимического анализа крови

| Показатель  | Значения в обычно используемых единицах  | Коэффициент пересчета | Значения в единицах СИ |
|---|--|-----------------------|------------------------|
| <b>Биохимические показатели крови</b>                                 |  |                       |                        |
| Азот мочевины   | (8—25 мг%)                               | 0,357                 | (2,9—8,9 ммоль/л)      |
| Альбумин  | 3,6—5 г%                                 | 10                    | 36—50 г/л              |
| Аммиак плазмы   |  |                       | 19—43 мкмоль/л         |
| Ацетон (в сыворотке)  |  |                       | < 0,17 ммоль/л         |
| Белок, общий  | 6,5—8,5 г%                               | 10                    | 65—85 г/л              |
| Витамины  |  |                       |                        |
| витамин А (ретинол)   | 30—80 мг%                                | 0,04                  | 1,05—2,27 мкмоль/л     |
| витамин D (кальциферол)   |  |                       | 5,0—11,4 нмоль/л       |
| витамин D <sub>3</sub><br>(1,25-дигидроксихоле-<br>кальциферол)       |  |                       | 0,060—0,108 нмоль/л    |
| витамин D <sub>2</sub><br>(25-гидроксихоле-<br>кальциферол, в плазме) |  |                       | 1,9—16,9 нмоль/л       |
| витамин Е (токоферол)   | 5—18 мг/мл                               | 2,32                  | 11,6—46,4 мкмоль/л     |
| Гистамин  |  |                       |                        |
| в крови   | 20—100 мкг/л                             | 9,0                   | 180—900 нмоль/л        |
| в плазме  | 27—39 мкг/л                              | 9,0                   | 250—350 нмоль/л        |
| в гранулоцитах  | 265—355 нмоль/<br>10 <sup>9</sup> клеток |                       |                        |
| Глюкоза плазмы натощак  | 65—110 мг%                               | 0,055                 | 3,58—6,05 ммоль/л      |
| Железо  |  |                       |                        |
| общее   | 50—175 мкг%                              | 0,179                 | 9,0—31,3 мкмоль/л      |
| железосвязывающая<br>способность                                      | 250—450 мкг%                             | 0,179                 | 44,8—80,6 мкмоль/л     |
| насыщение трансферрина  | 20—50%                                   |                       |                        |
| Желчные кислоты<br>(в сыворотке, суммарно)                            |  |                       | 2,5—6,8 мкмоль/л       |
| Калий   |  |                       |                        |
| сыворотка   | 3,5—5,0 мэкв/л                           | 1                     | 3,4—5,3 ммоль/л        |
| эритроциты  |  |                       | 78—96 ммоль/л          |
| Кальций   |  |                       |                        |
| общий   | 8,9—10,3 мг%                             | 0,25                  | 2,23—2,57 ммоль/л      |
| свободный   | 4,6—5,1 мг%                              | 0,25                  | 1,15—1,27 ммоль/л      |
| Креатинин (в сыворотке)   |  |                       |                        |
| мужчины   |  |                       | 13—53 мкмоль/л         |
| женщины   |  |                       | 27—71 мкмоль/л         |
| Мочевина (в сыворотке)  |  |                       | 2,5—8,32 ммоль/л       |
| Натрий  |  |                       |                        |
| сыворотка   | 135—145 мэкв/л                           | 1                     | 135—145 ммоль/л        |
| эритроциты  |  |                       | 13,5—22,0 ммоль/л      |
| Осмолярность  | 270—290 мосм/кг                          | 1                     | 270—290 мосм/кг        |

| Показатель                                   | Значения в обычно используемых единицах | Коэффициент пересчета | Значения в единицах СИ  |
|--|---|-----------------------|-------------------------|
| С-пептид (в сыворотке)                       | 1,4—2,2 мкг/л                           |                       |                         |
| Серомукоид (серогликоиды общие, в сыворотке) | 0,22—0,28 г/л                           |                       |                         |
| Триглицериды натощак                         | < 250 мг%                               | 0,113                 | < 2,83 ммоль/л          |
| Хлориды                                      |   |                       |                         |
| в крови                                      |   |                       | 77—87 ммоль/л           |
| в сыворотке                                  |   |                       | 96—108 ммоль/л          |
| Холестерин                                   |   |                       |                         |
| нормальный                                   | < 200 мг%                               | 0,0259                | < 5,18 ммоль/л          |
| пограничный                                  | 200—239 мг%                             | 0,0259                | 5,18—6,19 ммоль/л       |
| высокий                                      | ≥ 240 мг%                               | 0,0259                | ≥ 6,22 ммоль/л          |
| <b>Кислотно-щелочное равновесие</b>          |   |                       |                         |
| рН   |   |                       | 7,35—7,45               |
| артериальная                                 |   |                       | 7,37—7,45               |
| венозная                                     |   |                       | 7,34—7,43               |
| рСО <sub>2</sub>                             |   |                       |                         |
| мужчины                                      |   |                       | 4,7—6,0 кПа             |
| женщины                                      |   |                       | 4,3—5,7 кПа             |
| рО <sub>2</sub> , артериальная кровь         |   |                       | 10,2—13,1 кПа           |
| НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup>                |   |                       |                         |
| мужчины                                      |   |                       | 23,6—27,2 мэкв/л        |
| женщины                                      |   |                       | 21,8—27,2 мэкв/л        |
| Стандартный бикарбонат плазмы крови          |   |                       |                         |
| мужчины                                      |   |                       | 22,5—26,9 ммоль/л       |
| женщины                                      |   |                       | 21,8—26,2 ммоль/л       |
| Буферные основания, капиллярная кровь        |   |                       | 43,7—53,5 ммоль/л       |
| Избыток основания                            |   |                       |                         |
| капиллярная кровь                            |   |                       |                         |
| мужчины                                      |   |                       | от -2,7 до +2,5 ммоль/л |
| женщины                                      |   |                       | от -3,4 до +1,4 ммоль/л |
| артериальная кровь                           |   |                       |                         |
| мужчины                                      |   |                       | от -1,0 до +3,1 ммоль/л |
| женщины                                      |   |                       | от -1,8 до +2,8 ммоль/л |
| <b>Ферменты сыворотки</b>                    |   |                       |                         |
| Амилаза                                      | 35—118 МЕ/л                             | 0,01667               | 0,58—1,97 мккат/л       |
| Аминотрансферазы                             |   |                       |                         |
| АлАТ   | 7—53 МЕ/л                               | 0,01667               | 0,12—0,88 мккат/л       |
| АсАТ   | 11—47 МЕ/л                              | 0,01667               | 0,18—0,78 мккат/л       |
| γ-ГТ   |   |                       |                         |
| мужчины                                      | 20—76 МЕ/л                              | 0,01667               | 0,33—1,27 мккат/л       |
| женщины                                      | 12—54 МЕ/л                              | 0,01667               | 0,2—0,9 мккат/л         |

| Показатель                              | Значения в обычно используемых единицах | Коэффициент пересчета | Значения в единицах СИ        |
|---|---|-----------------------|-------------------------------|
| ЛДГ                                     | 90—280 МЕ/л                             | 0,01667               | 1,50—4,67 мккат/л             |
| Липаза                                  | 2,3—20 МЕ/л                             | 0,1667                | 0,38—3,33 мккат/л             |
| Щелочная фосфатаза                      | 38—126 МЕ/л                             | 0,01667               | 0,63—2,10 мккат/л             |
| <b>Общий анализ крови</b>               |   |                       |                               |
| Гематокрит                              |   |                       |                               |
| <i>мужчины</i>                          | 40,7—50,3%                              | 0,01                  | 0,407—0,503                   |
| <i>женщины</i>                          | 36,1—44,3%                              | 0,01                  | 0,361—0,443                   |
| Гемоглобин                              |   |                       |                               |
| <i>мужчины</i>                          | 13,8—17,2 г%                            | 0,620                 | 8,56—10,7 ммоль/л             |
| <i>женщины</i>                          | 12,1—15,1 г%                            | 0,620                 | 7,50—9,36 ммоль/л             |
| Концентрация гемоглобина в 1 эритроците | 327—35,5 г%                             | 0,620                 | 20,3—22,0 ммоль/л             |
| Содержание гемоглобина в 1 эритроците   | 26,7—33,7 пг                            |                       |                               |
| Лейкоцитарная формула                   |   |                       |                               |
| общее число                             |   |                       |                               |
| лейкоциты                               | 3,8—9,8 × 10 <sup>3</sup> /мкл          | 1                     | 3,8—9,8 × 10 <sup>9</sup> /л  |
| лимфоциты                               | 1,2—3,3 × 10 <sup>3</sup> /мкл          | 1                     | 1,2—3,3 × 10 <sup>9</sup> /л  |
| моноциты                                | 0,2—0,7 × 10 <sup>3</sup> /мкл          | 1                     | 0,2—0,7 × 10 <sup>9</sup> /л  |
| гранулоциты                             | 1,8—6,6 × 10 <sup>3</sup> /мкл          | 1                     | 1,8—6,6 × 10 <sup>9</sup> /л  |
| Разброс размеров эритроцитов            | 11,8—14,6%                              | 0,01                  | 0,118—0,146                   |
| Ретикулоциты                            | 0,5—1,5%                                | 0,01                  | 0,005—0,015                   |
| СОЭ                                     | 0—10 мм/ч                               |                       |                               |
| СЭО                                     | 80,0—97,6 мкм                           |                       |                               |
| Тромбоциты                              | 190—405 × 10 <sup>3</sup> /мкл          | 1                     | 190—405 × 10 <sup>9</sup> /л  |
| Эритроциты                              |   |                       |                               |
| <i>мужчины</i>                          | 4,5—5,7 × 10 <sup>6</sup> /мкл          | 1                     | 4,5—5,7 × 10 <sup>12</sup> /л |
| <i>женщины</i>                          | 3,9—5,0 × 10 <sup>6</sup> /мкл          | 1                     | 3,9—5,0 × 10 <sup>12</sup> /л |
| <b>Иммунологические показатели</b>      |   |                       |                               |
| Иммуноглобулины (в сыворотке)           |   |                       |                               |
| IgE                                     | 0—0,38 мг/л                             |                       |                               |
| IgG                                     | 5,65—17,65 г/л                          |                       |                               |

- γ—ГТ — γ—глутамилтранспептидаза  
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа  
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
 СЭО — средний объем эритроцита, средний эритроцитарный объем  
 мккат — микрокатал  
 мкМЕ — микроединиц  
 мМЕ — миллиединиц  
 нг — нанограмм  
 нм — наномоль  
 пг — пикограмм  
 пмоль — пикомоль

## **Литература**

---

1. Интенсивная терапия. Пер. с англ., дополненный, под ред. ак. РАМН А.И. Мартынова. Москва: ГЭОТАР, 1998.
2. Терапия. Перевод с англ., дополненный, под ред. ак. РАМН А.Г.Чучалина. Москва: ГЭОТАР, 1996.
3. *Manual of Medical Therapeutics, 27<sup>th</sup> Edition. Department of Medicine, Washington University, School of Medicine, St. Louis, Missouri. Little, Brown, and Company. Boston—Toronto—London, 1992 (Терапевтический справочник Вашингтонского университета. Перевод. М.: Практика, 1995).*

## Приложение 9. Суточная потребность организма в витаминах и микроэлементах

Приведенные данные относятся к среднестатистическому человеку 25—50 лет. Показатели могут варьироваться в зависимости от веса, физической активности пациента, его потребности в калориях. В отсутствие информации о суточных нормах потребления вещества приведены данные о минимальной суточной потребности.

В случае дефицита того или иного витамина или микроэлемента нужны более высокие дозы для его устранения. В скобках приведены нормы для женщин, если

они отличаются от норм для мужчин. Для парентерального питания сделана поправка на разницу в биологической доступности при пероральном и парентеральном способах введения витаминов и микроэлементов.

Дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е и К) развивается при муковисцидозе (см. в гл. 30 "Муковисцидоз", табл. 30.1 Рекомендуемые суточные дозы жирорастворимых витаминов для пациентов с МВ).

### Суточная потребность в витаминах

| Витамин                               | Суточные нормы питания     | При парентеральном питании |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| А (ретинол)                           | 800 (1000) РЭ <sup>1</sup> | 800—1000 РЭ <sup>1</sup>   |
| Д (кальциферол)                       | 5 мг <sup>2</sup>          | 200 МЕ <sup>3</sup>        |
| Е (токоферол)                         | 8 (10) МЕ                  | 10 МЕ                      |
| С (кислота аскорбиновая)              | 60 мг                      | 100 мг                     |
| В <sub>1</sub> (тиамин)               | 1,1 (1,5) мг               | 3 мг                       |
| В <sub>2</sub> (рибофлавин)           | 1,3 (1,7) мг               | 3,6 мг                     |
| РР (кислота никотиновая)              | 15 (19) мг                 | 40 мг                      |
| В <sub>3</sub> (кислота пантотеновая) | 4—7 мг                     | 15 мг                      |
| В <sub>6</sub> (пиридоксин)           | 1,6 (2,0) мг               | 4 мг                       |
| В <sub>12</sub> (цианокобаламин)      | 2 мкг                      | 5 мкг                      |
| В <sub>с</sub> (кислота фолиевая)     | 180—200 мкг                | 400 мкг                    |
| Н (биотин)                            | 30—100 мкг                 | 60 мкг                     |
| Витамин К <sup>4</sup>                | 65 (80) мкг                |                            |

### Суточная потребность в микроэлементах

| Микроэлемент          | Суточные нормы питания | При парентеральном питании |
|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| Хром                  | 50—200 мкг             | 10—15 мкг                  |
| Медь                  | 1,5—3,0 мг             | 0,3—0,5 мг                 |
| Йод                   | 150 мкг                | 50—75 мкг                  |
| Железо                | 10 (15) мг             | 1—2,5 мг (50 мг/мес)       |
| Марганец              | 2—5 мг                 | 0,15—0,8 мг                |
| Молибден <sup>5</sup> |                        | 20 мкг                     |
| Селен                 | 70 (55) мкг            | 40—120 мкг                 |
| Цинк                  | 15(12) мг              | 2—8 мг                     |
| Фтор                  | 1,5—4 мг               |                            |

<sup>1</sup> РЭ — ретинольный эквивалент = 1 мкг ретинола

<sup>2</sup> В виде холекальциферола, 5 мкг = 200 МЕ витамина D

<sup>3</sup> При длительном парентеральном питании указанное количество витамина D может оказаться избыточным

<sup>4</sup> Данные по витамину K(парентеральное питание) не включены в таблицу в связи с тем, что больные могут получать антикоагулянты

<sup>5</sup> Суточная норма приема внутрь не установлена, потребность остается спорной. Рекомендуемая в/в доза при признаках дефицита — 75—250 мкг

Источники: 1. D.H. Alpers, R.E. Clouse, and W.F. Stenson. *Manual of Nutritional Therapeutics* (2<sup>nd</sup> ed.). Boston: Little, Brown, 1988.  
2. American Medical Association/Nutrition Advisory Group Guidelines J. Parenter. Enteral Nutr. 1979.

### Литература:

*Manual of Medical Therapeutics, 27<sup>th</sup> Edition. Department of Medicine, Washington University, School of Medicine, St. Louis, Missouri. Little,*

*Brown, and Company. Boston—Toronto—London, 1992 (Терапевтический справочник Вашингтонского университета. Перевод. М.: Практика, 1995).*

## УКАЗАТЕЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ

|                                   |          |                                    |     |
|-----------------------------------|----------|------------------------------------|-----|
| Аденоидит хронический .....       | 232      | Паратонзиллит                      |     |
| Ангина .....                      | 206      | ретротонзиллярный .....            | 239 |
| Бронхиальная астма .....          | 369      | Паратонзиллит                      |     |
| Бронхиальная астма                |          | супратонзиллярный .....            | 239 |
| лекарственная .....               | 505      | Паратонзиллярный                   |     |
| Бронхит .....                     | 325      | (околоминдаликовый) абсцесс .....  | 239 |
| Бронхит острый .....              | 325      | Плевральный выпот                  |     |
| Бронхит хронический .....         | 331      | при лекарственно обусловленных     |     |
| Бронхоспазм при лекарственно      |          | заболеваниях органов дыхания ..... | 516 |
| обусловленных заболеваниях        |          | Плеврит .....                      | 348 |
| органов дыхания .....             | 505      | Пневмония .....                    | 302 |
| Гангрена легкого .....            | 357      | Пневмония аспирационная .....      | 302 |
| Грипп .....                       | 290      | Пневмония нозокомиальная           |     |
| Дыхательная недостаточность ..... | 470      | (госпитальная, больничная) .....   | 302 |
| Легочная эозинофильная            |          | Пневмония внебольничная .....      | 302 |
| инфильтрация при                  |          | Пневмония у лиц                    |     |
| лекарственно обусловленных        |          | с тяжелыми дефектами               |     |
| заболеваниях                      |          | иммунитета .....                   | 302 |
| органов дыхания .....             | 508      | Ринит .....                        | 260 |
| Лекарственно обусловленные        |          | Ринит аллергический .....          | 260 |
| заболевания .....                 | 500      | Ринит атрофический .....           | 287 |
| Муковисцидоз .....                | 423      | Ринит вазомоторный .....           | 284 |
| Некардиогенный отек легких        |          | Ринит инфекционный .....           | 277 |
| при лекарственно                  |          | Ринит неаллергический              |     |
| обусловленных заболеваниях        |          | эозинофильный .....                | 282 |
| органов дыхания .....             | 514      | Риносинусит .....                  | 245 |
| Острый абсцесс легкого .....      | 357      | Риносинусит острый .....           | 527 |
| Острый (облитерирующий)           |          | Системная красная                  |     |
| бронхиолит при лекарственно       |          | волчанка лекарственная .....       | 512 |
| обусловленных заболеваниях        |          | Тонзиллит хронический .....        | 232 |
| органов дыхания .....             | 510      | Туберкулез ОД .....                | 449 |
| Острый ларинготрахеит .....       | 220      | Фиброзирующий альвеолит            |     |
| Острый стеноз гортани .....       | 220      | при при лекарственно               |     |
| Острый фарингит .....             | 206, 528 | обусловленных заболеваниях         |     |
| Паратонзиллит .....               | 239      | органов дыхания .....              | 518 |

# УКАЗАТЕЛЬ ТАБЛИЦ

## РАЗДЕЛ I

|              |   |     |
|--------------|---|-----|
| Таблица 1.1  | Фармакологические эффекты $\beta_2$ -АС   | 35  |
| Таблица 1.2  | Начало и длительность бронхорасширяющего эффекта дозированных аэрозолей и сухой пудры $\beta_2$ -АС | 38  |
| Таблица 1.3  | Лекарственные взаимодействия $\beta_2$ -АС  | 41  |
| Таблица 1.4  | Адреномиметики местного применения  | 41  |
| Таблица 4.1  | Влияние ингибиторов ЛТ на различные виды бронхоспазма   | 60  |
| Таблица 4.2  | Фармакокинетические свойства блокаторов ЛТ-рецепторов   | 61  |
| Таблица 4.3  | Взаимодействие блокаторов ЛТ-рецепторов с другими ЛС  | 62  |
| Таблица 6.1  | Влияние глюкокортикоидов на клетки, принимающие участие в развитии воспаления дыхательных путей     | 74  |
| Таблица 6.2  | Период полувыведения системных глюкокортикоидов   | 76  |
| Таблица 6.3  | Сравнительная характеристика системных глюкокортикоидов   | 78  |
| Таблица 6.4  | Фармакокинетика ингаляционных глюкокортикоидов  | 85  |
| Таблица 6.5  | Эффективность доставки ингаляционных ГКС в легкие с помощью различных дозирующих устройств          | 86  |
| Таблица 6.6  | Биодоступность назальных глюкокортикоидов   | 94  |
| Таблица 6.7  | Эффективность доставки препаратов в полость носа с помощью различных дозирующих устройств           | 94  |
| Таблица 7.1  | Местные (по отношению к дыхательным путям) эффекты ингаляционных ГКС и $\beta_2$ -АС у больных БА   | 100 |
| Таблица 8.1  | Лекарственные взаимодействия муколитических ЛС  | 110 |
| Таблица 8.2  | Лекарственные взаимодействия отхаркивающих ЛС   | 111 |
| Таблица 10.1 | Основные эффекты стимуляции разных типов рецепторов гистамина                                       | 118 |
| Таблица 10.2 | Классификация антигистаминных препаратов I поколения по химической структуре                        | 119 |
| Таблица 10.3 | $H_1$ -антагонисты с мембраностабилизирующим действием на тучные клетки                             | 120 |
| Таблица 10.4 | Фармакокинетика антигистаминных препаратов I поколения  | 121 |
| Таблица 10.5 | Блокаторы $H_1$ -рецепторов I поколения   | 121 |
| Таблица 10.6 | $H_1$ -антагонисты II поколения   | 124 |
| Таблица 10.7 | Взаимодействие ЛС и системы цитохрома P450 (изофермент CYP 3A4)                                     | 128 |
| Таблица 11.1 | Фосфолипидный состав альвеолярного сурфактанта легких взрослого человека                            | 131 |
| Таблица 11.2 | Препараты легочного сурфактанта   | 132 |
| Таблица 12.1 | Основные СД   | 139 |
| Таблица 12.2 | Лекарственное взаимодействие стимуляторов дыхания   | 140 |
| Таблица 13.1 | Средства доставки $O_2$   | 145 |
| Таблица 13.2 | Сравнение источников кислорода  | 146 |

|              |  |     |
|--------------|--|-----|
| Таблица 13.3 | Сравнение между системными и селективными вазодилататорами .....             | 149 |
| Таблица 13.4 | Основные физические свойства Не, азота, О <sub>2</sub> и воздуха .....       | 153 |
| Таблица 14.1 | Топические ЛС для лечения воспалительных заболеваний глотки и гортани .....  | 160 |
| Таблица 14.2 | Комбинированные препараты для лечения ринитов .....                          | 165 |
| Таблица 15.1 | Основные противотуберкулезные ЛС .....                                       | 167 |
| Таблица 15.2 | Форма выпуска основных противотуберкулезных ЛС .....                         | 168 |
| Таблица 15.3 | Фармакокинетика противотуберкулезных ЛС .....                                | 172 |
| Таблица 16.1 | Классификация антимикробных лекарственных средств .....                      | 177 |
| Таблица 16.2 | Сравнительная активность <i>in vitro</i> цефалоспориновых антибиотиков ..... | 183 |
| Таблица 16.3 | Чувствительность микроорганизмов к макролидам .....                          | 187 |
| Таблица 16.4 | Фармакокинетика макролидов .....   | 191 |
| Таблица 16.5 | Чувствительность микроорганизмов к фторхинолонам .....                       | 198 |
| Таблица 16.6 | Антимикробная активность фторхинолонов .....                                 | 199 |
| Таблица 16.7 | Фармакокинетические параметры фторхинолонов .....                            | 200 |

## РАЗДЕЛ II

---

|               |  |     |
|---------------|--|-----|
| Таблица 17.1  | Показания к микробиологическому исследованию и антибактериальной терапии .....   | 210 |
| Таблица 17.2  | Характер изменений миндалин при различных заболеваниях (по Б.С. Преображенскому, Г.Н. Поповой, 1970 г., с изменениями) ..... | 211 |
| Таблица 17.3  | Антимикробные ЛС, используемые при воспалительных заболеваниях глотки .....  | 213 |
| Таблица 18.1. | Классификация ОСГ в зависимости от выраженности обструкции дыхательных путей (по С.М. Myer et al, 1994) .....                | 222 |
| Таблица 18.2. | Заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику ОЛТ и ОСГ, развившегося на фоне ОЛТ .....          | 225 |
| Таблица 18.3  | Лечение ОЛТ и ОСГ .....  | 226 |
| Таблица 20.1  | Дифференциальная диагностика при тризме .....  | 242 |
| Таблица 21.1  | Оценка проходимости естественного соустья ОНП .....  | 252 |
| Таблица 22.1. | Характеристики основных форм АР .....  | 264 |
| Таблица 22.2  | Меры по предупреждению контакта с аллергенами .....  | 267 |
| Таблица 22.3. | Сравнительная характеристика ЛС для лечения АР .....   | 269 |
| Таблица 22.4  | Возрастные дозировки ЛС для лечения АР у детей .....   | 274 |
| Таблица 23.1  | Осложнения гриппа .....  | 293 |
| Таблица 25.1  | Наиболее вероятные возбудители при различных формах ХБ ...   | 331 |
| Таблица 26.1  | Причины плеврального выпота .....  | 354 |
| Таблица 26.2  | Дифференциальная диагностика между транссудатом и экссудатом .....   | 355 |
| Таблица 28.1  | Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести на основании клинической картины до начала терапии .....                 | 371 |

|               |  |     |
|---------------|--|-----|
| Таблица 28.2  | Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести с учетом объема поддерживающей терапии и ответа на лечение .....     | 371 |
| Таблица 28.3  | Тяжелая бронхиальная астма .....   | 372 |
| Таблица 28.4  | Клинико-лабораторные показатели, характерные для обострения бронхиальной астмы разной степени тяжести .....              | 375 |
| Таблица 28.5  | Болезни, при которых описаны проявления бронхоспазма, имитирующие БА .....   | 379 |
| Таблица 28.6  | Основные дифференциально-диагностические критерии хронического обструктивного бронхита и БА .....                        | 380 |
| Таблица 28.7  | Дифференциальная диагностика сердечной и бронхиальной астмы .....  | 380 |
| Таблица 28.8  | Расчетные эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикоидов .....  | 382 |
| Таблица 28.9  | Рекомендуемые лекарственные средства в зависимости от степени тяжести заболевания у взрослых и детей старше 12 лет ..... | 385 |
| Таблица 28.10 | Рекомендации по использованию лекарственных средств в зависимости от степени тяжести БА у детей с 5 до 12 лет .....      | 386 |
| Таблица 28.11 | Рекомендации по использованию лекарственных средств в зависимости от степени тяжести БА у детей 5 лет и младше .....     | 387 |
| Таблица 28.12 | Фармакотерапия тяжелого обострения БА у детей .....  | 392 |
| Таблица 29.1  | Классификация ХОБЛ по степени тяжести заболевания (GOLD 2003 г.) .....   | 399 |
| Таблица 29.2  | Сравнительная характеристика основных клинических форм ХОБЛ при среднетяжелом и тяжелом течении .....                    | 403 |
| Таблица 29.3  | Основные критерии дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА .....   | 404 |
| Таблица 33.1  | Тяжесть течения дыхательных расстройств во время сна .....   | 490 |
| Таблица 33.2  | Критерии различных форм ДРС .....  | 494 |
| Таблица 34.1  | Основные механизмы повреждения легких в случае применения различных ЛС .....   | 503 |
| Таблица 34.2  | Сравнительная характеристика основных ЛС .....   | 504 |
| Таблица 34.3  | ЛС, наиболее часто приводящие к развитию лекарственной красной волчанки (80% случаев) .....                              | 513 |
| Таблица 34.4  | Дифференциальная диагностика лекарственной красной волчанки и СКВ .....  | 513 |
| Таблица 34.5  | ЛС, которые наиболее часто приводят к развитию ФА .....  | 518 |
| <hr/>         |  |     |
| Таблица А.1   | Этиологическая структура инфекций верхних дыхательных путей .....  | 524 |

|              |  |     |
|--------------|--|-----|
| Таблица В.1  | Основные иммуномодуляторы, разрешенные к применению в России .....           | 536 |
| Таблица В.2  | Принципы применения препаратов иммуноглобулинов при БОД .....                | 541 |
| Таблица В.3  | Применение ЛС, обладающих антиоксидантной активностью, при БОД .....         | 543 |
| Таблица В.4  | Применение ЛС, преимущественно влияющих на Т-звено иммунитета, при БОД ..... | 545 |
| Таблица В.5  | Схемы применения интерферонов при БОД .....                                  | 546 |
| Таблица В.6  | Индукторы синтеза интерферона, применяемые при БОД .....                     | 547 |
| Таблица В.7  | Применение рекомбинантных интерлейкинов при БОД .....                        | 549 |
| Таблица В.8  | Применение иммунокорректоров широкого спектра действия при БОД .....         | 551 |
| Таблица В.9  | Применение стимуляторов фагоцитоза и антителообразования при БОД .....       | 553 |
| Таблица В.10 | Применение иммунокорректоров бактериального происхождения при БОД .....      | 554 |
| Таблица В.11 | Применение СЭ при БОД .....  | 556 |

## УКАЗАТЕЛЬ РИСУНКОВ

### РАЗДЕЛ I

|              |   |     |
|--------------|---|-----|
| Рисунок 1.1  | $\beta$ -адренорецептор и эффекты его стимуляции .....  | 36  |
| Рисунок 6.1  | Геномный эффект стероидов .....   | 71  |
| Рисунок 6.2  | Внегеномный эффект стероидов .....  | 72  |
| Рисунок 6.3  | Механизм действия глюкокортикоидов .....  | 73  |
| Рисунок 6.4  | Системная концентрация ингаляционных глюкокортикоидов (Barnes, 1998) .....  | 84  |
| Рисунок 6.5  | Кривая "доза-ответ" ингаляционных стероидов (Pedersen S., O'Burne P., 1997) .....   | 86  |
| Рисунок 13.1 | Кривая диссоциации оксигемоглобина .....  | 143 |
| Рисунок 13.2 | Механизм улучшения оксигенации при терапии ингаляционным NO .....   | 150 |
| Рисунок 13.3 | Соотношение плотности и вязкости кислородно-гелиевых смесей и кислородно-воздушных смесей к воздуху при разных значениях $F_1O_2$ ..... | 156 |

### РАЗДЕЛ II

|              |   |     |
|--------------|---|-----|
| Рисунок 21.1 | Основные возбудители ОБРС .....   | 248 |
| Рисунок 25.1 | Основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования ХБ .....              | 333 |
| Рисунок 28.1 | Фармакотерапия легкого обострения БА у взрослых пациентов на амбулаторном этапе ..... | 390 |

|              |  |     |
|--------------|--|-----|
| Рисунок 28.2 | Фармакотерапия среднетяжелого обострения БА у взрослых пациентов на амбулаторном этапе ..... | 391 |
| Рисунок 28.3 | Схема лечения НА при легкой БА .....   | 392 |
| Рисунок 28.4 | Схема лечения НА при среднетяжелой и тяжелой БА .....  | 393 |
| Рисунок 33.1 | Схема осуществления дыхательного контроля .....  | 491 |
| Рисунок 33.2 | Механизм действия носовых масок, применяемых для НВЛ .....                                   | 494 |
| Рисунок 33.3 | а. Типы ротовых аппликаторов, применяемых для стоматологической коррекции                    |     |
|              | в. Механизм действия ротовых аппликаторов .....  | 495 |

## УКАЗАТЕЛЬ РЕФЕРАТИВНЫХ ОБЗОРОВ

|   |     |
|---|-----|
| Антибактериальная терапия в лечении хронического обструктивного бронхита .....  | 343 |
| <b>Арманор®</b> при хронической обструктивной болезни легких .....  | 486 |
| Длительная терапия <b>Флуимуцилом</b> при хронической обструктивной болезни легких: исследование BRONCUS .....                | 418 |
| Использование рибомунила при ХОБЛ: эффективная возможность предотвратить обострение .....                                     | 420 |
| Как можно избежать рецидива респираторной инфекции при бронхиальной астме .....   | 395 |
| Левифлоксацин при пневмониях .....  | 317 |
| Нозокомиальная пневмония: проблемы диагностики и антибактериальной терапии .....  | 319 |
| <b>Симбикорт Турбухалер</b> : новые возможности в лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких ..... | 393 |
| Стоит ли забывать доксициклин? .....  | 346 |
| <b>Стрепфен®</b> : новые возможности лечения боли в горле .....   | 217 |
| Хронические бронхиты у детей .....  | 340 |
| Эффективность и переносимость местных бактериальных лизатов при лечении и профилактике инфекций дыхательных путей .....       | 344 |
| Эффективность и переносимость препарата <b>Хемомицин</b> (азитромицин) у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией .....  | 323 |

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Том V

*Научное издание*

**Чучалин Александр Григорьевич,  
Авдеев Сергей Николаевич,  
Архипов Владимир Владимирович,  
Бабак Сергей Львович и др.**

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



**Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой**

Сдано в набор 15.12.03. Подписано в печать 23.03.04.  
Бум. офсетная. Формат 70×100/16. Гарнитура "Journal". Печать офсетная.  
Усл.-печ. л. 67,6. Уч.-изд. л. 59,2. Тираж 10 000 экз. Заказ 215.

ООО "Издательство "Литтерра". 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, <http://www.litterra.ru>.  
Отпечатано в ОАО "Типография "Новости", 105005, Москва, ул. Фридриха Энгельса, 46

# Серия "Терапевтические справочники"

- ✓ Необходимый объем информации.
- ✓ Все наиболее распространенные во врачебной практике заболевания.
- ✓ Последние достижения медицины с учетом опыта зарубежных и российских экспертов, а также рекомендации специалистов и врачей общей практики.
- ✓ Все рекомендации — объективный взгляд со стороны, который может помочь при принятии решения в выборе схемы лечения.
- ✓ Каждый раздел книги посвящен отдельному заболеванию и построен по удобной для работы врача структуре.
- ✓ Переиздание каждые 2—3 года, поэтому информация постоянно обновляется.
- ✓ Небольшой "карманный" формат.

## Целевая аудитория

- ✓ **Начинающим врачам** справочник будет удобным помощником в диагностике заболеваний и выборе схем лечения.
- ✓ Для опытных **врачей-терапевтов** появляется еще один источник информации, основанный на доказательствах.
- ✓ **Врачам-специалистам** будет интересно узнать объективную точку зрения "со стороны", которую они могут сравнить со своей.

**Вышла в январе 2004 г.**

## Боль и анальгезия

Справочник практикующего врача / M. Mashford  
Редакторы перевода: академик РАМН А.А. Бунятян,  
чл.-корр. РАМН Е.Л. Насонов, д.м.н. В.В. Никола

**Планируются к изданию**

## Неврология

Справочник практикующего врача / JWG. Tiller  
Редактор перевода: проф. В.И. Скворцова

## Заболевания органов дыхания

Справочник практикующего врача / C. Alderman  
Редакторы перевода: академик РАМН А.Г. Чучалин,  
проф. А.С. Белевский

## Психотропные средства

Справочник практикующего врача / F. Bchner  
Редактор перевода: проф. Ю.А. Александровский

Справочники подготовлены на основе серии "Therapeutical Guidelines" (Австралия), издаваемой уже более 20 лет и получившей высокую оценку Всемирной Организации Здравоохранения.

Книги переведены на русский язык и адаптированы под редакцией ведущих российских специалистов.



## СЕРИЯ “РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ”

### Редакционный совет серии:

|                                       |                  |                 |
|---------------------------------------|------------------|-----------------|
| Ю.Б. Белоусов,<br><b>председатель</b> | Е.А. Егоров      | Е.Л. Насонов    |
| А.А. Баранов                          | В.Т. Ивашкин     | В.А. Насонова   |
| Г.М. Барер                            | А.В. Катлинский  | В.И. Покровский |
| Ю.Н. Беленков                         | Ю.А. Крестинский | В.С. Савельев   |
| А.А. Бунятян                          | А.А. Кубанова    | Г.А. Самсыгина  |
| Н.Н. Володин                          | В.И. Кулаков     | В.Н. Серов      |
| А.И. Вялков                           | М.В. Леонова     | Г.И. Сторожаков |
| Б.Р. Гельфанд                         | М.Р. Личиницер   | Е.И. Чазов      |
| Е.И. Гусев                            | Н.А. Лопаткин    | А.Г. Чучалин    |
| И.И. Дедов                            | В.А. Мефодовский | Ю.Л. Шевченко   |
| И.Н. Денисов                          | С.Н. Мосолов     | В.П. Яковлев    |
|                                       | Н.А. Мухин       | С.В. Яковлев    |

### Вышли из печати:

- Том 1. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии
- Том 2. Рациональная антимикробная фармакотерапия
- Том 3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний
- Том 4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения
- Том 5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания

### Выходят в 2004—2005 гг.:

- Том 6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний

Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем

Рациональная фармакотерапия в офтальмологии

Рациональная фармакотерапия в урологии

Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

Рациональная фармакотерапия стоматологических заболеваний

Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ

Рациональная фармакотерапия в нефрологии

Рациональная фармакоанестезиология

Рациональная противоопухолевая фармакотерапия

Рациональная фармакотерапия критических состояний

Рациональная фармакотерапия в неврологии

Рациональная фармакотерапия психических расстройств

Рациональная фармакотерапия детских заболеваний

Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛИТТЕРРА» ВЫСЫЛАЕТ КНИГИ СЕРИИ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ» на территории РФ по ПОЧТЕ  
(просьба заполнять печатными буквами; \* отмечены поля, обязательные для заполнения)

**КУПОН-ЗАКАЗ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КНИГ НАЛОЖЕННЫМ ПЛАТЕЖОМ (ОПЛАТА КНИГ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ НА ПОЧТЕ):**

\*Ф.И.О. (полностью) \_\_\_\_\_

\*Адрес, по которому высылать книги ( \_\_\_\_\_ индекс \_\_\_\_\_ )

Специализация \_\_\_\_\_ Стаж, лет \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_ Контактный телефон ( \_\_\_\_\_ код города \_\_\_\_\_ )

**КУПОН-ЗАКАЗ С ОПЛАТОЙ ПО БЕЗНАЛИЧНОМУ РАСЧЕТУ (КНИГИ ВЫСЫЛАЮТСЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПОСЛЕ ОПЛАТЫ СЧЕТА):**

\*Полное название организации \_\_\_\_\_ \*ИНН организации \_\_\_\_\_

\*Адрес, по которому высылать книги ( \_\_\_\_\_ индекс \_\_\_\_\_ )

\*Ф.И.О. контактного лица полностью \_\_\_\_\_

\*Контактный телефон ( \_\_\_\_\_ код города \_\_\_\_\_ ) \*Факс \_\_\_\_\_

Отметьте необходимое количество книг:

Том 1  Том 2  Том 3  Том 4  Том 5  Том 6

Цена (включая расходы по почтовой пересылке на территории РФ): Том 1 — 235 руб., Том 3 — 350 руб., Тома 2,4,5,6 по 400 руб.

# Извещение о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств

Порядок извещения о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств установлен Министерством здравоохранения Российской Федерации (письмо Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России от 26 июля 2001 г. № 291-22/91 “О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств”). В соответствии с этим порядком все организации, связанные с обращением лекарственных средств, обязаны сообщать в Научный центр экспертизы и государ-

ственного контроля лекарственных средств Минздрава России следующую информацию:

- все случаи побочных действий ЛС (при выявлении несоответствия сведениям, содержащимся в инструкциях по применению ЛС);
- особенности взаимодействия ЛС (при выявлении несоответствия сведениям, содержащимся в инструкциях по применению ЛС).

Сроки предоставления информации устанавливаются в зависимости от вида неблагоприятных побочных реакций ЛС:

| <b>Виды неблагоприятных побочных реакций ЛС</b>  | <b>Сроки предоставления информации</b>                           |
|--|--|
| <b>Развитие серьезных реакций</b> (смерть, госпитализация или ее продление, стойкая или выраженная нетрудоспособность/инвалидность, врожденные аномалии, развитие опухоли) | Не позднее 7 дней с момента выявления указанных реакций          |
| <b>Развитие неожиданных реакций</b> , не отраженных в инструкции по применению ЛС  | Не позднее 7 дней с момента выявления указанных реакций          |
| <b>Появление дополнительной информации</b> (результаты аутопсии, лабораторные данные)  | Не позднее чем через 8 дней с момента появления такой информации |
| <b>Остальные случаи</b> (побочные реакции, не соответствующие критериям “серьезные” или “неожиданные”)   | Не позднее 15 дней с момента получения такой информации          |

Информация сообщается в виде Извещения, форма которого утверждена Минздравом России и опубликована ниже. Извещение следует направлять в Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава России:

почтовый адрес 103051, Москва, Петровский бульвар, 8  
телефоны: (095) 200-27-91; (095) 434-52-44  
факсы: (095) 209-68-58; (095) 434-02-09

# Извещение о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции (НПР) лекарственного средства (ЛС)

Наименование медицинского учреждения

Почтовый адрес, телефон, факс медицинского учреждения

Ф.И.О. отправителя

## I. Информация о больном

|               |                             |            |
|---------------|-----------------------------|------------|
| <b>Ф.И.О.</b> | <b>Возраст (полных лет)</b> | <b>Пол</b> |
|               |                             |            |

**Исход НПР** (отметить)

|                                  |                                   |                               |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| A. Выздоровление без последствий | B. Выздоровление с последствиями  | C. Без перемен                |
| D. Смерть в результате приема ЛС | E. Смерть, возможно, связана с ЛС | F. Причина смерти не известна |

**Описание НПР** (включая данные лабораторных и др. исследований)

## II. Информация о подозреваемом ЛС (ПЛС)

|   |                      |                       |                        |     |             |
|---|----------------------|-----------------------|------------------------|-----|-------------|
| <b>Торговое название</b>  |                      |                       |                        |     |             |
| <b>Международное непатентованное название</b>                     |                      |                       |                        |     |             |
| <b>Название ингредиентов</b>                                      |                      |                       |                        |     |             |
| <b>Фирма-производитель</b>  |                      |                       |                        |     |             |
| <b>Разовая доза</b>   | <b>Суточная доза</b> | <b>Частота приема</b> | <b>Способ введения</b> |     |             |
|   |                      |                       |                        |     |             |
| <b>Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НПР?</b>             |                      |                       | Да                     | Нет | Не известно |
| <b>Отмечено ли повторение НПР после повторного назначения ЛС?</b> |                      |                       | Да                     | Нет | Не известно |

**Показания к назначению ПЛС**

**Даты назначения**

|                                 |       |     |                                |       |     |
|---------------------------------|-------|-----|--------------------------------|-------|-----|
| <b>Начало терапии (указать)</b> |       |     | <b>Конец терапии (указать)</b> |       |     |
| день                            | месяц | год | день                           | месяц | год |
|                                 |       |     |                                |       |     |

**Продолжительность терапии до начала НПР (указать)**

|      |       |     |
|------|-------|-----|
| день | месяц | год |
|      |       |     |

### III. Сопутствующие ЛС и анамнез

#### Сопутствующие ЛС и показания к их назначению (исключая ЛС для коррекции НПР)

| Названия ЛС | Дозы | Сроки назначения |
|-------------|------|------------------|
|             |      |                  |
|             |      |                  |
|             |      |                  |

Другие данные анамнеза и факторы риска (заболевания, аллергия, беременность, вредные привычки)

|  |
|--|
|  |
|--|

### IV. Меры коррекции НПР

#### Коррекция применения ЛС, вызвавшего НПР (отметить)

|              |                     |                  |
|--------------|---------------------|------------------|
| А. Отмена ЛС | В. Снижение дозы ЛС | С. Без коррекции |
|--------------|---------------------|------------------|

#### Лекарственная терапия НПР (какие ЛС применялись)

|  |
|--|
|  |
|--|

#### Отмена сопутствующих ЛС (какие ЛС отменены)

|  |
|--|
|  |
|--|

### V. Другие особенности клиники, лечения, исход

|  |
|--|
|  |
|--|

\_\_\_\_\_  
Дата заполнения

\_\_\_\_\_  
Подпись врача

Извещение следует направлять в Региональные центры изучения побочных действий лекарств и/или Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств:

почтовый адрес: 103051, Москва, Петровский бульвар, 8

телефоны: (095) 200-27-91; (095) 434-52-44

факсы: (095) 209-68-58; (095) 434-02-09