

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ  
МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**  
**УЧЕБНИК ДЛЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ**  
**УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ**

В двух томах

Том 2

Под редакцией  
И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова

Харьков  
Издательство НФаУ  
«Золотые страницы»  
2005

УДК 615.03  
ББК 52.81  
К49

*Утверждено Министерством образования и науки Украины  
(письмо от 18.03.2005 г. № 14/18.2-574)*

**Авторы:** С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева, В.И. Мальцев, Н.П. Безуглая, А.П. Викторов, С.Б. Попов, О.Р. Пиняжко, В.К. Гринь, В.Н. Казаков, И.А. Валитова, Е.Н. Налетова, О.В. Крайдашенко, В.Я. Беренфус

**Рецензенты:** Г.Н. Войтенко, доктор медицинских наук, профессор Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика; О.А. Яковлева, доктор медицинских наук, профессор Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова

**Клиническая фармакология:** Учеб. для студ. высш. учеб. завед.:  
К49 В 2 т. Т. 2 / С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др.;  
Под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. —  
Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. — 400 с.  
ISBN 966-615-247-9 (т. 2)  
ISBN 966-615-245-2  
ISBN 966-400-007-8 (Золотые страницы)

Во втором томе учебника на современном методическом уровне рассмотрены классификация, фармакодинамика, фармакокинетика, взаимодействие и побочное действие анальгетиков, иммуномодуляторов, лекарственных средств, используемых при лечении гастродуоденальных язв, влияющих на функцию печени, а также психофармакологических, противовоспалительных, антибактериальных, синтетических, химиотерапевтических, противовирусных, противоопухолевых и хондропротекторных препаратов.

Для студентов медицинских и фармацевтических вузов, интернов, ординаторов, практикующих врачей всей специальности и клинических провизоров.

**УДК 615.03  
ББК 52.81**

ISBN 966-615-246-0 (т. 1)  
ISBN 966-615-245-2  
ISBN 966-400-007-8 (Золотые страницы)

© С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева, В.И. Мальцев, Н.П. Безуглая, А.П. Викторов, С.Б. Попов, О.Р. Пиняжко, В.К. Гринь, В.Н. Казаков, И.А. Валитова, Е.Н. Налетова, О.В. Крайдашенко, В.Я. Беренфус, 2005  
© Национальный фармацевтический университет, 2005

## ОГЛАВЛЕНИЕ К ТОМУ 2

<b>ГЛАВА 10. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ.....</b>	<b>8</b>
10.1. Антацидные лекарственные средства .....	10
10.1.1. Антациды системного действия .....	14
10.1.2. Антациды несистемного (местного) действия .....	15
10.1.3. Препараты, содержащие альгельдрат и магния карбонат .....	16
10.2. Блокаторы М-холинорецепторов .....	18
10.3. Блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов .....	23
10.4. Ингибиторы H <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -АТФ-азы ( ингибиторы протонной помпы) .....	30
10.5. Синтетические аналоги простагландинов .....	32
10.6. Лекарственные средства, оказывающие противомикробное действие в отношении <i>Helicobacter pylori</i> .....	33
10.7. Лекарственные средства, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки (гастропротекторы) .....	34
10.8. Комбинированные препараты, содержащие висмута субнитрат .....	37
10.9. Принципы комбинированного использования лекарственных средств для лечения гастродуоденальных язв .....	38
<b>ГЛАВА 11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ .....</b>	<b>41</b>
11.1. Лекарственные средства, улучшающие желчеобразование и желчевыведение (желчегонные) .....	41
11.1.1. Лекарственные средства, стимулирующие образование желчи (холесекретики).....	42

11.1.2. Лекарственные средства, способствующие выделению желчи (холекинетики) .....	43
11.2. Холелитолитические лекарственные средства .....	44
11.3. Гепатопротекторы .....	46
<b>ГЛАВА 12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....</b>	<b>51</b>
12.1. Нейролептики (антипсихотические лекарственные средства) .....	51
12.2. Транквилизаторы (анксиолитики) .....	62
12.3. Седативные лекарственные средства .....	73
12.4. Антидепрессанты (тимолептики) .....	74
12.5. Соли лития (нормотимики) .....	82
12.6. Ноотропы (нейрометаболические церебропротекторы) .....	84
12.7. Психостимуляторы .....	89
<b>ГЛАВА 13. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ .....</b>	<b>93</b>
13.1. Наркотические анальгетики .....	94
13.2. Конкурентные антагонисты наркотических анальгетиков .....	106
13.3. Ненаркотические анальгетики .....	107
13.3.1. Производные парааминофенола .....	108
13.3.2. Производные пиразолона .....	110
<b>ГЛАВА 14. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....</b>	<b>114</b>
14.1. Нестероидные противовоспалительные препараты .....	115
14.1.1. Производные салициловой кислоты .....	122
14.1.2. Производные фенилуксусной кислоты .....	129
14.1.3. Производные пропионовой кислоты .....	133
14.1.4. Производные индолуксусной кислоты .....	135

14.1.5. Производные антралиловой кислоты .....	137
14.1.6. Селективные ингибиторы ЦОГ-2.....	138
14.1.7. Высокоселективные (специфические) ингибиторы ЦОГ-2 .....	142
14.2. Стероидные противовоспалительные препараты .....	145
<b>ГЛАВА 15. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ .....</b>	<b>154</b>
<b>ГЛАВА 16. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....</b>	<b>163</b>
16.1. Пенициллины .....	170
16.1.1. Биосинтетические пенициллины .....	171
16.1.2. Полусинтетические пенициллины .....	177
16.1.2.1. Аминопенициллины .....	177
16.1.2.2. Изоксазолилпенициллины .....	181
16.1.2.3. Карбоксипенициллины .....	182
16.1.2.4. Уреидопенициллины .....	185
16.1.2.5. Полусинтетические пенициллины с ингибиторами β-лактамаз .....	189
16.2. Цефалоспорины .....	190
16.2.1. Цефалоспорины первого поколения.....	192
16.2.2. Цефалоспорины второго поколения .....	196
16.2.3. Цефалоспорины третьего поколения .....	199
16.2.4. Цефалоспорины четвертого поколения .....	206
16.3. Макролиды и азалиды .....	209
16.4. Линкозамиды .....	222
16.5. Аминогликозиды .....	226
16.6. Ансамицины .....	234
16.7. Тетрациклины .....	236
16.8. Амфениколы .....	243
16.9. Карбапенемы .....	246
16.10. Монобактамы .....	249
16.11. Гликопептиды .....	251
16.12. Антибиотики разных групп .....	253

<b>ГЛАВА 17. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....</b>	<b>259</b>
17.1. Сульфаниламиды.....	259
17.1.1. Сульфаниламиды короткого действия.....	260
17.1.2. Сульфаниламиды длительного действия.....	263
17.1.3. Сульфаниламиды сверхдлительного действия.....	266
17.1.4. Сульфаниламиды местного действия.....	268
17.1.5. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника.....	268
17.1.6. Сульфаниламиды комбинированного состава.....	270
17.2. Нитрофураны.....	274
17.3. Производные нитроимидазола.....	277
17.4. Нафтиридины.....	282
17.5. Фторхинолоны.....	284
17.6. Производные оксихинолина.....	300
<b>ГЛАВА 18. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....</b>	<b>305</b>
18.1. Вакцины, интерфероны и интерфероногены.....	306
18.2. Синтетические противовирусные лекарственные средства.....	308
<b>ГЛАВА 19. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....</b>	<b>318</b>
19.1. Алкилирующие лекарственные средства.....	319
19.1.1. Метилирующие агенты (триазины).....	320
19.1.2. Комплексные соединения платины.....	323
19.1.3. Производные нитрозомочевины.....	327
19.1.4. Хлорэтиламины.....	328
19.2. Антиметаболиты.....	334
19.3. Противоопухолевые лекарственные средства растительного происхождения.....	346
19.3.1. Винкаалкалоиды.....	346

19.3.2. Ингибиторы топоизомеразы ДНК .....	348
19.3.3. Таксаны.....	350
19.4. Противоопухолевые антибиотики .....	352
19.4.1. Флеомицины .....	352
19.4.2. Антрациклины.....	357
19.4.3. Антрацендионы .....	361
19.5. Ферменты, применяемые для лечения онкологических заболеваний .....	365
19.6. Противоопухолевые гормональные лекарственные средства и антагонисты гормонов .....	368
19.6.1. Андрогены .....	369
19.6.2. Антиандрогены.....	371
19.6.3. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона гипофиза.....	374
19.6.4. Ингибиторы ароматазы .....	375
19.6.5. Прогестины .....	377
19.6.6. Эстрогены и их производные .....	379
19.6.7. Антиэстрогены .....	381
<b>ГЛАВА 20. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ</b>	
<b>ХОНДРОПРОТЕКТОРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....</b>	<b>384</b>
20.1. Лекарственные средства, содержащие глюкозамина гидрохлорид.....	386
20.2. Лекарственные средства, содержащие глюкозамина гидрохлорид и хондроитинсульфат .....	387
20.3. Лекарственные средства, содержащие хондроитинсульфат .....	389
20.4. Другие хондропротекторные лекарственные средства ....	391
<b>ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ЗАДАНИЯМ.....</b>	<b>393</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>394</b>

## Глава 10

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной противоязвенной терапии; приобрести навыки анализа и представления информации о противоязвенных препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Разнообразие лекарственных средств, применяемых при фармакотерапии гастродуоденальных язв, отражает эволюцию представлений об этиологии и патогенезе этой патологии. По мнению академика В.Х. Василенко, язвенная болезнь — клинико-анатомическое понятие; это хроническое рецидивирующее заболевание, которое характеризуется общей морфологической особенностью — потерей участка слизистой оболочки и образованием язвенного дефекта в гастродуоденальной зоне. В настоящее время из заболевания “язвенная болезнь” (по Международной классификации X пересмотра — пептическая язва желудка, пептическая язва 12-перстной кишки) выделена группа острых симптоматических язв, возникающих при воздействии стрессовых, медикаментозных, эндокринных и других факторов. Из известных этиологических факторов, видимо, наибольшая достоверность принадлежит наследственной предрасположенности. Генетическая

предрасположенность не равнозначна неизбежности. Надо думать, что язвенная болезнь — заболевание, обусловленное генетической детерминированностью, сопряженной со сложным переплетением медико-биологических и социально-гигиенических факторов. Несмотря на эволюцию взглядов на патогенетические аспекты язвообразования остается актуальным утверждение “нет язвы без кислоты”. В настоящее время большое значение в развитии этой патологии отводят органоспецифическому *Helicobacter pylori*, что породило новое утверждение: “нет язвы без микроба”. Тем не менее, к сожалению, следует признать, что ни одна теория язвообразования не выдержала испытания временем, и до сегодняшнего дня нет единой концепции этого процесса.

На рис. 10.1 представлена направленность действия основных групп ЛС для лечения гастродуоденальных язв.

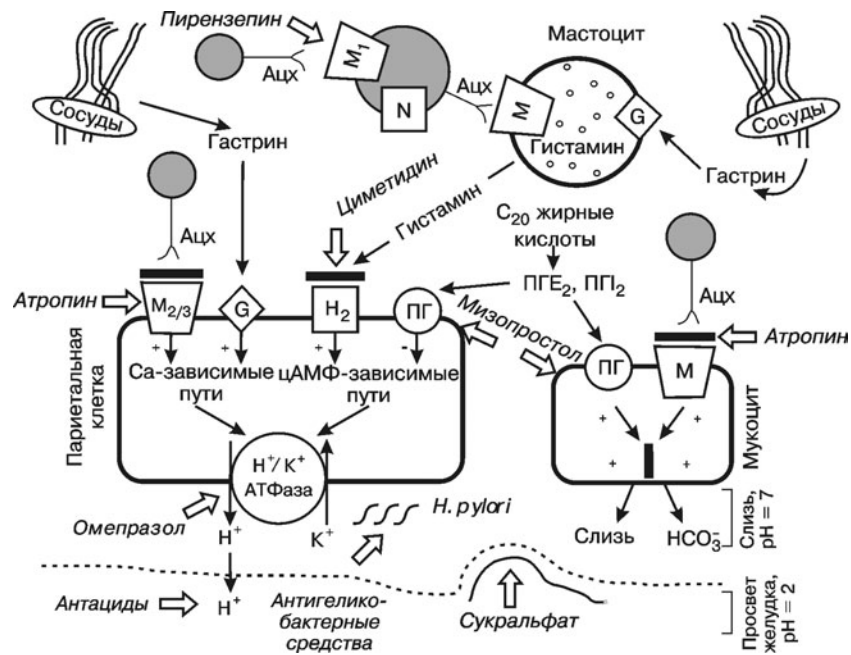


Рис. 10.1. Направленность действия основных групп ЛС для лечения гастродуоденальных язв: — — “точки приложения” действия отдельных групп препаратов или их эталонных представителей

### **10.1. Антацидные лекарственные средства**

Антациды способствуют снижению кислотности желудочного содержимого путем химической нейтрализации соляной кислоты желудочного сока. Лекарственные средства этой группы используются в практической медицине уже более века, хотя способность щелочных земель уменьшать боль в эпигастрии, отрыжку и изжогу была известна еще древнему человеку. Многие сотни лет тому назад люди использовали для этой цели известь из раковин, кораллы и некоторые минералы. Объявленный ранее “конец эры антацидов” не состоялся. Напротив, последнее время характеризуется повышением интереса к этой группе ЛС. Клинические наблюдения показали, что разумный прием антацидов способствует как предупреждению язвообразования и язвенных кровотечений, так и ускорению “закрытия” пептических язв. Все это побуждает фармацевтические фирмы к созданию новых антацидных средств и новых лекарственных форм для них. Последние десятилетия характеризуются появлением на фармацевтическом рынке новых эффективных препаратов этой группы. В то же время соответствовать требованиям идеального антацидного средства трудно. Такой препарат должен действовать быстро (т.е. быстро вступать в химическое взаимодействие с кислотой), нейтрализовать достаточное количество кислоты, действовать продолжительно, не иметь побочных эффектов (в частности, не изменять системного кислотно-щелочного состояния). Значительными моментами являются приятный (или нейтральный) вкус, а также умеренная цена.

Важным моментом применения антацидных средств является их быстро проявляющееся обезболивающее действие. Болевой синдром при гастродуоденальных язвах в значительной степени связан с воздействием HCl на пораженную зону. Грамотная антацидная терапия способствует, как правило, полному устранению болевого синдрома в течение нескольких дней. Нейтрализация HCl и осреднение (уменьшение кислотности) желудочного содержимого уменьшает спазм (моторную реакцию) органа в ответ на действие кислоты, а также понижает внутрижелудочное давление (имеет значение для обезболивающего эффекта антацидов). Нейтрализация желудочного содержимого способствует устранению спазма привратника и пилорического отдела

желудка, повышает двигательную активность. В то же время содержащийся в антацидных препаратах алюминий оказывает противоположное действие, что может компенсироваться наличием магния. Использование антацидов ускоряет процесс заживления язв (особенно дуоденальных), так как нейтрализует пусковые механизмы язвообразования. Снижение пептической активности антацидами кислого желудочного содержимого заключается не только в нейтрализации HCl, но и в абсорбции, и подавлении активности пепсина (активность пепсина угнетается за счет изменения pH в щелочную сторону). Важным свойством антацидов является их способность адсорбировать желчные кислоты и лизолецитин (образуется в желудке из лецитина). Лецитин и желчные кислоты могут попадать в желудок в результате дуоденального рефлюкса и повреждать его слизистую оболочку.

Для антацидов также характерно протективное действие, заключающееся в обволакивающем эффекте (свойственно только некоторым препаратам) и способности стимулировать синтез простагландинов, в частности ПГ E<sub>2</sub>, стимулирующего секрецию слизи.

В табл. 10.1 представлена сравнительная характеристика комбинированных антацидных препаратов.

Таблица 10.1

**Сравнительная характеристика комбинированных антацидных препаратов**

Препарат	Состав	Фармакологические эффекты						
		антацидный	адсорбирующий	обволакивающий	вяжущий	цитопротекторный	антипептический	пепсинсвязывающий
Альмагель	Алюминия гидроокись, магния гидроокись, сорбитол	+	+	+	-	+	-	+
Альмагель А	Алюминия гидроокись, магния гидроокись, сорбитол, анестезин	+	+	+	-	+	-	+
Алюгастрин	Дигидроксисилиция натрия карбонат	+	+	+	+	+/-	-	-

Препарат	Состав	Фармакологические эффекты						
		анга- цидный	адсорби- рующий	обволаки- вающий	вяжущий	цитропро- текторный	антипепти- ческий	лепсинсва- зывающий
Алюмаг	Алюминия гидро- окись, магния гид- роокись	+	+	+	-	+/-	-	+
Альмапур	Алюминия гидро- окись, магния гид- роокись	+	+	+	-	+/-	-	+
Альфогель	Алюминия фосфат	+	+	+	-	+	-	+
Гастал	Алюминия гидро- окиси магния кар- бонат, магния гид- роокись	+	+	+	-	+/-	-	+
Гастерин	Коллоидный фос- фат алюминия, пектин	+	+	+		+	-	+
Гастромакс	Фамотидин, каль- ция карбонат, маг- ния гидроокись	+	+	+		+	+	+
Гелусил-лак	Магний-алюми- ний-силиката гид- рат, обезжирен- ное молоко	+	+	+	-	+	-	+
Маалокс	Алюминия гидро- окись, магния гид- роокись	+	+	+	-	+	-	+
Ренни	Кальция карбо- нат, магния кар- бонат	+	+	+	-	-	-	-
Риволокс	Алюминия гидро- окись, магния гид- роокись	+	+	+	-	+/-	-	+
Фосфалюгель	Алюминия фос- фат, пектин, агар- агар	+	+	+	-	+	-	+

*Примечание.* - — отсутствие эффекта; +/- — эффект слабо выражен;  
+ — выраженный эффект.

Антацидные средства подразделяются на препараты системного и местного действия (всасывающиеся и невсасывающиеся антациды). К первым относятся гидрокарбонат натрия (двууглекислая сода), цитрат натрия и окись магния. Для них характерно увеличение щелочного резерва плазмы, что может привести к развитию системного алкалоза. К местнодействующим (несистемным) антацидам относится большое число препаратов, как монокомпонентных, так и комбинированных. Они не изменяют системного кислотно-основного состояния. Их кислотонейтрализующее действие обусловлено входящими в состав основными солями щелочных металлов. Различия между индивидуальными антацидами заключаются в скорости взаимодействия с ионами  $H^+$ , что зависит от растворимости и скорости диссоциации используемых солей. Предлагаемые фармацевтической индустрией антацидные средства преимущественно содержат соединения алюминия. Роль в организме алюминия в целом не до конца изучена. Известно, что избыток алюминия в организме способствует развитию энцефалопатии, приводит к остеомалации и гипохромной анемии. Вероятно, что наиболее приемлемыми являются антациды, созданные на основе соединений, катионы которых наиболее изучены. Таковыми являются соли кальция и магния, в частности их карбонаты. Физиологические функции кальция и магния достаточно известны.

Предпочтительно, чтобы уменьшение кислотности (осредненное) содержимого желудка осуществлялось в диапазоне рН 4-5. Понижение рН до 3,5-4 приводит к практически полному связыванию ионов водорода, прекращению их диффузии в слизистую оболочку и устранению их повреждающего действия. Применение современных антацидов в диапазоне рекомендуемых доз не приводит к значительному изменению рН в щелочную сторону. Лишь использование их в существенно больших дозах может приводить к резкому ощелачиванию желудочного содержимого. При рН 5 и выше происходит необратимая денатурация пепсина и полное подавление способности желудочного сока к перевариванию. Дальнейший подъем рН выше 6 провоцирует вторичную секрецию соляной кислоты. В то же время подобная стимуляция выработки соляной кислоты, спровоцированная чрезмерным употреблением антацидов, как правило, не превосходит стимуляцию, обусловленную приемом пищи. Таким образом, думать, что спровоцированная антацидами

“реактивная” выработка соляной кислоты клинически значима, нет оснований. В некоторых исследованиях, когда назначались даже большие дозы антацида Ренни, содержащего карбонаты кальция и магния, не удавалось обнаружить “реактивную” выработку HCl.

В составе комплексной терапии антациды используют для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Эти препараты обладают симптоматическими эффектами в острой фазе заболевания (устраняют боль, изжогу), способствуют заживлению язвенного дефекта. Противорецидивное действие антацидов до сегодняшнего дня остается предметом исследований. Антацидные средства используются для профилактики острых кровотечений верхних отделов ЖКТ у больных в критических состояниях (сепсис, перитонит, желтуха, острая почечная недостаточность, ожоги, обширные операции), которые сопровождаются высокой летальностью. В этих случаях рекомендуется ежедневное введение антацидов в течение 2-3 дней, что обеспечит защиту слизистой с нарушенными барьерными свойствами от агрессивного действия кислого желудочного содержимого.

Антациды также используют в качестве симптоматических средств при гиперацидном гастрите, диафрагмальной грыже, рефлюксном эзофагите. Антациды можно использовать в качестве симптоматического средства для устранения изжоги после чрезмерного употребления алкоголя, никотина, кофе, сладостей и погрешностей в диете.

#### **10.1.1. Антациды системного действия**

**Эндрюс Ливер Солт** (Andrews Liver Salts) — порошок для приготовления раствора для приема внутрь: по 227,0 г и 113,0 г в банках и по 5,0 г в пакетиках. В банке или в пакетике содержится 22,6 % натрия гидрокарбоната, 17,4 %, магния сульфата, 19,5 % лимонной кислоты, 40,5 % сахарозы.

Действие препарата обусловлено присутствием в нем бикарбоната натрия. В сочетании с лимонной кислотой бикарбонат натрия образует буферный раствор, рН которого выше, чем рН желудочного содержимого, в результате этого происходит осреднение последнего. Сульфат магния оказывает послабляющее действие.

Назначают по 1 чайной ложке или 1 пакетик на стакан воды; при необходимости препарат применяют 4 раза в день. В возрасте до 12 лет препарат назначают в дозе, равной половине дозы для взрослых.

### 10.1.2. Антациды несистемного (местного) действия

**Алмагель** (Almagel) — суспензия для приема внутрь (в 5 мл суспензии содержится 0,3 г алюминия гидроокиси, 0,1 г магния гидроокиси и 0,8 г сорбитола). Входящий в состав препарата сорбитол (совместно с магния гидроокисью) способствует развитию послабляющего эффекта. Назначают обычно по 1-2 дозированных ложки, детям до 10 лет — 1/3 дозы взрослого, 10-15 лет — 1/2 дозы взрослого.

**Алмагель-А** (Almagel-A) — суспензия для приема внутрь, которая дополнительно к аналогичному составу препарата Алмагель содержит местный анестетик анестезин (0,1 г в 5 мл суспензии).

**Алмафил 400** (Almaphil 400); **Алюмаг** (Alumag) — таблетки, содержащие по 0,2 г альгельдрата и магния гидроокиси.

**Алюмаг-Тева** (Alumag-Teva) — суспензия для приема внутрь (в 1 мл суспензии содержится 0,26 г альгельдрата и 0,13 г магния гидроокиси).

**АМГ** (АМН) — суспензия для приема внутрь (в 10 мл суспензии содержится 4,84 г альгельдрата и 2,58 г магния гидроокиси); суспензия форте (в 10 мл — 6,88 г альгельдрата, 1,94 г магния гидроокиси).

**Анацид** (Anacid) — суспензия для приема внутрь (в 5 мл суспензии содержится 0,19 г альгельдрата и 0,1 г магния гидроокиси). Выпускается также аналогичная суспензия для приема внутрь с добавлением местноанестезирующего вещества оксетакаина (в 5 мл суспензии содержится 0,01 г оксетакаина).

**Жидкий антацид** (Liquid Antacid) — суспензия для приема внутрь со вкусом мяты (в 5 мл суспензии содержится 0,225 г альгельдрата и 0,2 г магния гидроокиси).

**Коалгель** (Coalgel) — суспензия для приема внутрь (в 10 мл содержится 1,25 г альгельдрата и 0,54 г магния гидроокиси).

**Маалокс** (Maalox) — таблетки, содержащие 0,4 г альгельдрата и 0,4 г магния гидроокиси; суспензия для приема внутрь (во флаконах по 250 мл), содежащая в 100 мл 3,49 г альгельдрата и 3,49 г магния гидроокиси; суспензия для приема внутрь (в пакетиках по 15 мл), содержание 1 пакетика: 0,5235 г альгельдрата и 0,5985 г гидроокиси магния.

Кислотонейтрализующая активность 1 таблетки маалокса составляет 18,5 мэкв соляной кислоты. Таблетки необходимо

разжевывать или держать во рту до полного рассасывания, принимают по 1-2 таблетки. Кислотонейтрализующая активность 15 мл (1 пакетик) суспензии составляет 40,5 мэкв; перед употреблением суспензию необходимо гомогенизировать, тщательно встряхивая флакон или разминая пакетик. Маалокс принимают через 1-1,5 ч после приема пищи. Препарат принимают за 2 ч до или через 2 ч после приема тетрациклинов, индометацина, ацетилсалициловой кислоты,  $H_2$ -гистаминовых блокаторов,  $\beta$ -адреноблокаторов, так как при совместном применении уменьшается всасывание последних в ЖКТ.

**Маалокс 70** (Maalox 70) — суспензия для приема внутрь во флаконах по 250 мл и пакетиках по 10 мл; один пакетик содержит альгелдрата 0,9 г и магния гидроксида 0,6 г.

### **10.1.3. Препараты, содержащие альгелдрат и магния карбонат**

**Маалокс HRF** (Maalox HRF) — таблетки, содержащие 0,18 г альгелдрата и 0,16 г магния карбоната; суспензия для приема внутрь (1 чайная ложка содержит 0,14 г альгелдрата и 0,175 г магния карбоната). Назначают по 2-4 таблетки (или по 2-4 чайные ложки суспензии). Таблетки следует разжевывать и запивать водой. Максимальная суточная доза — 16 таблеток (или 16 ложек суспензии). Не рекомендуется принимать препарат в максимальной дозе более 2 недель.

**Тисацид** (Tisacid) — таблетки по 0,5 г, содержащие альгелдрат-магния карбонат. Препарат оказывает антацидное действие через 30 мин после приема внутрь; продолжительность эффекта после однократного приема — 4-5 ч. Назначают по 1-2 таблетки через 1 ч после еды и перед сном. В случае необходимости можно принять еще 1-2 таблетки между приемами пищи. Таблетки можно не разжевывать.

**Кальция карбонат** (Calcium carbonate) является одним из самых активных антацидов, оказывает быстрое нейтрализующее соляную кислоту действие. В качестве антацида в чистом виде не используется; в сочетании с карбонатом магния представляет собой весьма эффективный и достаточно безопасный препарат “Ренни”. Длительное время считали, что продолжительный прием больших доз препаратов, содержащих кальция карбонат, в соче-

тании с употреблением большого количества молока может привести к развитию “молочно-щелочного синдрома”. Этот синдром характеризуется гиперкальциемией и алкалозом, а в более тяжелых случаях образованием кальциевых камней в почках, отложением кальция в различных органах. Надо отметить, что развитие “молочно-щелочного синдрома” может наблюдаться при применении карбоната кальция в дозах 20,0-40,0 г, что находится за пределами рекомендуемой суточной дозы. Препараты, содержащие карбонат кальция не рекомендуется принимать при гиперкальциемии. Возможное усугубление состояния гиперкальциемии при приеме карбоната кальция может способствовать подавлению синтеза паратиреоидного гормона, что сопровождается уменьшением выведения фосфора из организма и развитием гиперфосфатемии. Последняя приводит к снижению фильтрационной функции почек и уменьшению выведения кальция и фосфора. Применение кальция карбоната может также способствовать развитию запоров, что в сочетании с карбонатом магния нивелируется. Важно подчеркнуть, что грамотное использование современных препаратов, содержащих в качестве основного антацида кальция карбонат (например, Ренни), количество которого строго сбалансировано, не приводит к развитию описанного синдрома.

**Ренни** (Rennie) — таблетки, содержащие 0,68 г кальция карбоната и 0,08 г магния карбоната. Кислотосвязывающая способность 1 таблетки препарата составляет 16 мэкв. Взаимодействие кальция карбоната с HCl начинается практически мгновенно. Устранение болей в эпигастрии и изжоги наблюдается в первые 2-3 мин после приема препарата. Через 5 мин после приема разовой дозы рН возрастает на 80 %, что соответствует снижению кислотности на 85 %. Уровень рН 4,25 достигается через 8 мин. Продолжительность эффекта, как правило, более 1 ч. Представление о том, что образующийся при реакции нейтрализации с участием карбоната кальция и соляной кислоты диоксид углерода (CO<sub>2</sub>), может способствовать стимуляции выработки соляной кислоты и метеоризму, скорее беспочвенное. При употреблении одной таблетки препарата (при значении рН 2,5) выделяется 130 мл CO<sub>2</sub>. Такое количество углекислого газа не имеет практического значения (например, 1 стакан газированной воды содержит 300-460 мл CO<sub>2</sub>).

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1-2 таблетки, которые необходимо принимать между приемами пищи и на ночь. Таблетки, имеющие ментоловый вкус, держат во рту до полного рассасывания. Присутствие магния карбоната обычно исключает развитие запоров. Препарат противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гиперкальциемии, гипофосфатемии. Не рекомендуется назначать препарат детям до 12 лет. До настоящего времени нет ни одного указания на неблагоприятное воздействие препарата на беременных и кормящих женщин. Ренни хорошо переносится больными. Препарат уменьшает всасывание тетрациклина, дигоксина, пероральных препаратов железа. В связи с этим интервал между приемом этих препаратов и Ренни должен быть не менее 2 ч.

## **10.2. Блокаторы М-холинорецепторов**

Клиническое применение М-холиноблокаторов (М-холинолитиков) обусловлено устранением влияния блуждающего нерва этими веществами на секреторную и моторную функцию ЖКТ и, в частности, гастродуоденальной зоны. Секреторная роль п. vagus заключается в том, что его раздражение (вызванное возбуждением центров секреторных рефлексов, расположенных в промежуточном мозге, лимбической системе и гипоталамусе), сопровождается выделением из окончаний нерва медиатора АХ. Высвобождаемый нервными окончаниями п. vagus АХ, непосредственно возбуждает главные, обкладочные и G-клетки желудка. Это в свою очередь приводит к увеличению секреции желудочного сока, важнейшими компонентами которого являются пепсиноген (вырабатывается главными клетками), соляная кислота (секретируется обкладочными клетками) и гастрин (выделяется G-клетками). Пепсиноген и соляная кислота секретируются в области дна и тела желудка, а гастрин — в антральном отделе. Передача импульса с постганглионарного нейрона на секреторную клетку (главную, обкладочную или G-клетку) осуществляется посредством АХ. Этот медиатор, взаимодействуя с М-холинорецепторами этих клеток, способствует их возбуждению и усилению секреторной деятельности. М-холиноблокаторы, вза-

имодействуя с М-холинорецепторами названных клеток, блокируют их и устраняют возбуждающее действие АХ на них (парасимпатолитическое действие). В результате снижается секреторная активность клеток желудка, продуцирующих важнейшие компоненты желудочного сока. Уменьшение продукции НСІ, обусловленное снижением активности обкладочных клеток и уменьшением образования гастрина (является самым сильным возбудителем секреции соляной кислоты), вызванное использованием М-холинолитиков, способствует снижению агрессивности желудочного содержимого. М-холинолитики способствуют уменьшению секреции НСІ, обусловленное выделением гистамина, так как продукция и высвобождение гистамина (тучными клетками и гистаминоцитами в желудке) стимулируется парасимпатической нервной системой. Таким образом, М-холиноблокаторы устраняют вагусные холинергические влияния как на базальную, так и на стимулированную секрецию. Снижается также секреция мукоцитов и продукция бикарбоната.

Блуждающий нерв, как отмечено выше, также играет важную роль в регуляции моторики желудка. Повышение тонуса гладкомышечных клеток ЖКТ, в частности желудка и 12-перстной кишки, является результатом возбуждения М-холинорецепторов этих клеток, высвобождающихся нервных окончаний n. vagus и АХ. Блокада влияния АХ на мышечные клетки гастродуоденальной зоны способствует не только устранению спазма (вызванного раздражением язвенного дефекта соляной кислотой), но также угнетению перистальтики и нарушению опорожнения; также расслабляются сфинктеры.

До недавнего времени М-холинолитики разделяли на алкалоиды красавки (группа атропина) и синтетические атропиноподобные вещества. Для этих веществ характерно влияние на большинство подтипов М-холинорецепторов, что сопровождается большим количеством экстрагастральных эффектов (уменьшение саливации, мидриаз, паралич аккомодации, повышение возбудимости миокарда и др.). Для избирательных М-холинолитиков характерно устранение спазма полых гладкомышечных органов (спазмолитическое действие), что эффективно при различных коликах, в том числе почечной. В настоящее время синтезированы избирательные блокаторы М<sub>1</sub>-холинорецепторов ЖКТ, которые имеют значительно меньшее количество побочных экстрагастральных эффектов, либо

выраженность их менее значима, чем при использовании атропина. Одним из первых представителей селективных  $M_1$ -холинолитиков является пирензепин.

**Атропина сульфат** (международное название — atropine sulfate)

**Фирменные названия:** Atromed, Atropin, Atropine.

**Форма выпуска:** 0,1 % раствор для инъекций в ампулах по 1 мл.

**Фармакологические свойства.** Атропин является алкалоидом, содержащимся в различных растениях семейства пасленовых, в медицинской практике используется в виде сульфата. Традиционно препарат широко использовался для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также для лечения гиперацидных гастритов. На сегодняшний день из-за большого количества побочных эффектов и способности тормозить регенерацию, применение препарата резко ограничено.

**Показания к применению.** Выраженное влияние на  $M$ -холинорецепторы гладкой мускулатуры ЖКТ, желчных протоков и желчного пузыря, бронхов определяет его применение в качестве спазмолитического средства при кишечных коликах, пептической язве желудка и 12-перстной кишки, желчнокаменной болезни, бронхообструктивном синдроме. “Глазные” эффекты атропина сульфата позволяют использовать его в офтальмологии для исследования глазного дна, определения истинной рефракции глаза, для лечения иритов, иридоциклитов, некоторых травм глаза (используются глазные капли). Атропина сульфат используется также для премедикации перед хирургическими операциями.

**Применение.** Препарат назначают подкожно, внутримышечно или внутривенно в дозе 0,00025-0,001 г (0,25-1 мл 0,1 % раствора) 1-2 раза в сутки.

**Противопоказания.** Глаукома, а также выраженное нарушение мочеиспускания при аденоме, повышенная чувствительность к препарату.

**Побочные эффекты.** Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем в больших дозах оказывает возбуждающее действие на кору головного мозга, вызывая галлюцинации, двигательное и речевое возбуждение. Для препаратов группы атропина характерной является сухость

во рту, обусловленная уменьшением секреторной деятельности слюнных желез. Атропина сульфат вызывает также обстипацию, затруднение мочеотделения, фотофобию. Терапевтические дозы атропина сульфата оказывают угнетающее действие на ЦНС.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Следует помнить, что препарат нарушает отток внутриглазной жидкости и повышает внутриглазное давление. Атропина сульфат назначают с осторожностью при ИБС и ГБ.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антигистаминные препараты	Усиление действия атропина
Аскорбиновая кислота	Снижение действия атропина. Следует избегать приема больших доз аскорбиновой кислоты
Атапульгит	Снижение действия атропина
Галоперидол	Возможно повышение внутриглазного давления
Дизопирамид	Усиление действия атропина
Ингибиторы МАО	Усиление действия атропина
Кетоконазол	Уменьшение абсорбции кетоконазола
Глюкокортикоиды для системного применения	Возможно повышение внутриглазного давления
Миноксидил	Снижение действия миноксидила
М-холиноблокаторы	Усиление действия атропина
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Усиление действия атропина
НПВП	Возрастание риска образования язвы желудка и кровотечения
Низатидин	Усиление действия низатидина
Оксспренолол	Снижение антигипертензивного действия окспренолола
Органические нитраты	Возможно повышение внутриглазного давления
Препараты, содержащие калий	Возможно образование кишечных язв
Сертралин	Усиление депрессивного действия обоих препаратов
Спиринолактон	Снижение действия спинолактона
Хинидин	Усиление действия атропина

**Пирензепин** (международное название — pirenzepine)

**Фирменные названия:** Gastril, Gastrozem, Gastropin, Piren, Gastrozepin, Pirehexal, Pirenzepin, Pirenzepin-ratiopharm.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,025 г и 0,05 г; 0,5 % раствор для инъекций в ампулах; лиофилизированное сухое вещество для инъекций в ампулах по 0,01 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Пирензепин относится к специфическим блокаторам  $M_1$ -холинорецепторов. При этом препарат избирательно угнетает секрецию желез желудка, не оказывая существенного влияния на  $M$ -холинорецепторы слюнных желез, сердца, гладких мышц глаза и других органов. Препарат угнетает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и пепсиногена.

После приема внутрь всасывание препарата в ЖКТ составляет не более 40 %; максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2 ч. Терапевтическая концентрация сохраняется в плазме крови до 12 ч. Пирензепин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизм препарата в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов незначителен. Период полувыведения составляет около 11 ч. Препарат выводится с мочой и калом.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, гиперацидный гастрит, эрозивный гастрит, рефлюкс-эзофагит, симптоматические язвы ЖКТ, синдром Золлингера-Эллисона.

**П р и м е н е н и е.** Обычно назначают в первые 2-3 дня по 0,05 г 3 раза в сутки за 30 мин до приема пищи. В дальнейшем по 0,025-0,05 г 2 раза в сутки (утром и вечером) за 30 мин до еды. Курс лечения должен быть непрерывным и составлять не менее 4-6 недель. При выраженном болевом синдроме, кровотечениях из язвенного дефекта назначают внутривенно или внутримышечно по 0,005 г (1 мл 0,5 % раствора) каждые 12 ч в течение 2-3 дней, затем переходят на пероральный прием препарата. При синдроме Золлингера-Эллисона назначают по 0,01 г 3 раза в день. Внутривенное ведение препарата должно осуществляться медленно (более 3 мин) или капельно в растворе хлорида натрия или 5 % глюкозы. Возможно сочетанное применение препарата парентерально и внутрь.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Первый триместр беременности.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Передозировка пирензепина характеризуется сухостью во рту, нарушением зрения, артериальной гипотензией, тахикардией, возбуждением, расстройством координации движений и речи, дезориентацией в пространстве и времени, мидриазом, задержкой мочи. Лечение передозировки осуществляют в стационаре с применением антихолинэстеразных средств.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Следует соблюдать осторожность при глаукоме, гипертрофии или аденоме предстательной железы, нарушении функции почек. Концентрация в грудном молоке незначительна, поэтому применение препарата в период лактации можно считать безопасным для новорожденного. Учитывая возможность развития нарушения аккомодации, необходимо решать вопрос об ограничении вождения автомобиля и других видов операторской деятельности.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Снижение всасывания пирензепина
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	Выраженное угнетение желудочной секреции

### **10.3. Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов**

Как уже отмечалось, возбуждение блуждающего нерва способствует увеличению высвобождения в желудке гистамина, который приводит к увеличению секреции HCl. Механизм этого эффекта состоит в следующем. Повышение тонуса блуждающего нерва приводит к усилению активности гистидиндекарбоксилазы, которая запускает процесс образования гистамина из аминокислоты гистидина. В ЖКТ наибольшее количество гистамина находится в слизистой оболочке желудка, а именно в тучных клетках и гистаминоцитах. Количество гистамина прогрессивно уменьшается по мере приближения к толстому кишечнику. Уже давно известен факт, что гистамин играет ключевую роль в выработке соляной кислоты обкладочными клетками желудка. Гистамин, выделившийся из соответствующих клеток, непосред-

ственно воздействует на обкладочные клетки (по типу паракринного фактора) через  $H_2$ -гистаминовые рецепторы. Гистамин необходим для секреторной активности обкладочных клеток. Следует помнить, что гистамин может синтезироваться также микрофлорой ЖКТ из гистидина, содержащегося в продуктах питания (особенно много гистидина содержится в раках, крабах, рыбе). В связи с этим часто отмечаются аллергические реакции при употреблении этих продуктов. Желудочные секреторные реакции экзогенного гистамина также реализуются через  $H_2$ -гистаминовые рецепторы. Однако основное количество гистамина, абсорбируемого из ЖКТ, разрушается при прохождении через печень.

Механизм стимуляции выработки соляной кислоты гистамином может быть устранен блокадой  $H_2$ -гистаминовых рецепторов специфическими блокаторами этих рецепторов. Эти средства лишены антагонистических свойств в отношении  $H_1$ -гистаминовых рецепторов. Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов подавляют продукцию соляной кислоты — как базальную, так и стимулированную пищей, гистамином, гастрином и ацетилхолином. В последнее десятилетие появились сообщения, что под влиянием  $H_2$ -гистаминовых блокаторов изменяются и защитные свойства гастродуоденальной слизи. Так, курсовое применение ранитидина и фамотидина приводит к повышению образования ПГ  $E_2$  в слизистой желудка и 12-перстной кишки, который, как уже отмечалось, обладает цитопротективным действием. История клинического применения этих лекарственных средств насчитывает уже два десятилетия. Циметидин, первый препарат этой группы, введенный в клиническую практику, используется для лечения гастродуоденальных язв в достаточно высоких дозах, по сравнению с препаратами следующих поколений. Так, при сравнении эффективности трех наиболее распространенных препаратов на моделях *in vivo* фамотидин (его активность принята за 1) в 7-20 раз активнее ранитидина и в 40-150 раз циметидина, а *in vitro* их активность соотносится как 1 : 3 — 8 : 24 — 1 : 24. Необходимость использовать высокие дозы циметидина определяет более выраженные побочные эффекты этого препарата по сравнению с ранитидином и фамотидином. Для лечения гастродуоденальных язв в фазе обострения блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов применяются в течение продолжительного курса

(до месяца и более). Курсовое назначение этих препаратов также предусмотрено для профилактики обострения. Среди побочных эффектов, характерных для длительного применения циметидина и требующих внимания врача, следует отметить возможность развития депрессии.

В целом для курсового применения  $H_2$ -гистаминовых блокаторов характерно следующее: уменьшение болей в первые дни приема препарата и исчезновение их через 10-11 дней. В течение недели устраняются диспептические явления (изжога, отрыжка, тошнота, рвота), что характеризуется снижением потребности в антацидных средствах. Уже через 4 недели заживление дуоденальных язв (при эндоскопическом контроле) составляет 60-80 %, а через 6-8 недель достигает 90-100 %. При язвах желудка динамика заживления менее интенсивна. Многочисленные исследования не демонстрируют существенного отличия клинической эффективности различных препаратов. Основные различия сводятся к разным величинам эффективных суточных и курсовых дозировок и схем назначения.

<b>Ранитидин</b> (международное название — ranitidine)
--

**Фирменные названия:** Apo-Ranitidine, Acidex, Aciloc, Gertocalm, Histac, Duoran, Zantac, Zoran, Mentak, Raniberl, Novo-Ranitidine, Ranisan, Ranitab, Ranital, Ranitard, Ranitin, Ranitidine, Ulcodin, Iazitin.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,15 и 0,3 г, 1 % и 2,5 % раствор для инъекций в ампулах.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Относится к представителям II поколения блокаторов гистаминовых  $H_2$ -рецепторов. Продолжительность действия препарата при однократном приеме около 12 ч. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 ч и не зависит от приема пищи. Системная биодоступность составляет 50 %. Связывание с белками плазмы — 15 %. Препарат подвергается биотрансформации при “первом прохождении” через печень. Период полувыведения ранитидина составляет около 2 ч. Препарат выводится с мочой в неизменном виде. Ранитидин не ингибирует микросомальные ферменты, поэтому не влияет на действие пероральных антикоагулянтов, теофиллина, бензодиа-

зепинов и других препаратов, метаболизирующихся под действием этих ферментов.

**Показания к применению.** Лечение и профилактика пептической язвы желудка и 12-перстной кишки, НПВП-индуцированная гастропатия, изжога (обусловленная гиперхлоргидрией), симптоматические и стрессовые язвы, синдром Золлингера-Эллисона, профилактика рецидивов желудочных кровотечений в послеоперационный период.

**Применение.** При лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения взрослым назначают по 0,15 г 2 раза в сутки (утром и вечером) или по 0,3 г перед сном. Продолжительность лечения 4-8 недель. Для профилактики обострений язвенной болезни назначают по 0,15 г перед сном (каждые 4 мес. в течение года при постоянном эндоскопическом контроле). При синдроме Золлингера-Эллисона — по 0,15 г 3 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают до 0,6-0,9 г в сутки. Больным с почечной недостаточностью (при уровне креатинина более 3,2 мг/100 мл) назначают по 0,075 г 2 раза в сутки. Для профилактики кровотечений и стрессовых изъязвлений ЖКТ ранитидин вводят внутривенно или внутримышечно по 0,05-0,1 г каждые 6-8 ч. Детям в возрасте 8-18 лет назначают по 0,15 г 2 раза в сутки.

**Противопоказания.** Детский возраст (до 8 лет).

**Ограничения к применению.** При беременности и лактации ранитидин назначают только по жизненным показаниям.

**Побочные эффекты.** Могут наблюдаться сухость во рту, тошнота, запор, диарея, головокружение, головная боль, повышенная утомляемость. Возможны брадикардия и АВ-блокада, аллергические реакции (крапивница).

**Особые указания.** Перед назначением препарата следует исключить злокачественные новообразования.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Снижение абсорбции ранитидина. Интервал между приемом ранитидина и антацидов должен составлять не менее 1,5-2 ч
Верапамил	Усиление действия и токсичности верапамила

Клиническая фармакология лекарственных средств,  
используемых при лечении гастродуоденальных язв

Метоклопрамид	Снижение абсорбции ранитидина
Метопролол	Усиление действия и токсичности метопролола
Метронидазол	Усиление действия и токсичности метронидазола
Морфин	Усиление действия и токсичности морфина
Никардипин	Возможно усиление действия и токсичности никардипина
Нимодипин	Возможно усиление действия и токсичности нимодипина
Пароксетин	Повышение концентрации пароксетина в плазме крови
Пропафенон	Усиление действия и токсичности обоих препаратов
Пропранолол	Возможно усиление действия пропранолола
Сукральфат	Возможно нарушение абсорбции ранитидина, поэтому интервал между приемом этих препаратов должен быть не менее 2 ч
Тамоксифен	Снижение действия тамоксифена
Теofilлин	Усиление действия теofilлина
Триазолам	Усиление действия и токсичности триазолама
Феноксиметилпенициллин	Снижение абсорбции феноксиметилпенициллина

**Фамотидин** (международное название — famotidine)

**Фирменные названия:** Antodin, Apo-Famotidine, Blocacid, Gasterogen, Quamatel, Lecedil, Novo-Famotidine, Pepcidine, Topcid, Ulfamid, Ulceran, Famogard, Famonit, Famosan, Famotidin, Famocid, Фамотидин-КМП.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,02 и 0,04 г; лиофилизированное сухое вещество для инъекций по 0,02 г во флаконах.

**Фармакологические свойства.** Представитель III поколения блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов. Продол-

жительность действия препарата зависит от дозы и составляет 12-24 ч. Фамотидин хорошо абсорбируется из ЖКТ. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч. Связывание с белками плазмы крови — 20 %. Биодоступность — 40-45 %; период полувыведения — 2,5-3,5 ч (при клиренсе креатинина ниже 10 мл/мин может достигать 20 ч). Препарат проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. 30-35 % препарата при оральном применении и 65-70 % при внутривенном введении выводятся через почки в неизмененном виде. Фамотидин не действует на функцию цитохрома P<sub>450</sub> в печени, поэтому не изменяет действие препаратов, метаболизирующихся при помощи этого фермента (антагонисты кальция, бензодиазепины, пероральные антикоагулянты и др.).

**Показания к применению.** Пептическая язва желудка и 12-перстной кишки, симптоматические язвы слизистой оболочки пищеварительного тракта, рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера-Эллисона.

**Применение.** При лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения назначают по 0,04 г 1 раз в день (перед сном) или по 0,02 г 2 раза в день (утром и вечером). Курс лечения — обычно 4-8 недель. Для профилактики рецидивов применяют по 0,02 г 1 раз в день (перед сном). При синдроме Золлингера-Эллисона обычно доза составляет 0,02 г каждые 6 ч. В инъекционной форме препарат используют лишь в тяжелых случаях, когда невозможно использовать таблетки; вводят по 0,02 г 2 раза в сутки (разводят в 5-10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида). Введение осуществляют медленно, в течение 2 мин. Для проведения инфузии препарат разводят в 100 мл 5 % глюкозы, инфузию осуществляют в течение 15-30 мин. При внутривенном введении разовая доза фамотидина не должна превышать 0,02 г. При почечной недостаточности препарат следует применять в уменьшенных дозах, либо увеличивать интервал между введениями. Так, при клиренсе креатинина 60-30 мл/мин дозу уменьшают на 50 %; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин — на 75 %.

**Противопоказания.** Беременность и лактация, возраст до 14 лет, повышенная чувствительность к препарату, нарушение функции печени.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Могут наблюдаться головная боль, головокружение, шум в ушах, тошнота, диарея, запор, сухость во рту, отсутствие аппетита, кожная сыпь, зуд. Редко — повышение активности печеночных трансаминаз в крови, холестатическая желтуха, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, аритмии, бронхоспазм, гнездное облысение.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Препарат не повышает биологическую доступность алкоголя, в связи с чем может использоваться при лечении гастродуоденальных язв у хронических алкоголиков.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Верапамил	Усиление действия и токсичности верапамила
Кетоконазол	Уменьшение абсорбции кетоконазола
Метоклопрамид	Уменьшение абсорбции фамотидина
Метопролол	Усиление действия и токсичности метопролола
Метронидазол	Усиление действия и токсичности метронидазола
Морфин	Усиление действия и токсичности морфина
Никардипин	Возможно усиление действия и токсичности никардипина
Нимодипин	Возможно усиление действия и токсичности нимодипина
Пароксетин	Повышение концентрации пароксетина в плазме крови
Пропафенон	Усиление действия и токсичности обоих препаратов
Пропранолол	Возможно усиление действия пропранолола
Тамоксифен	Уменьшение действия тамоксифена
Теofilлин	Усиление действия теofilлина
Триазолам	Усиление действия и токсичности триазолама

#### 10.4. Ингибиторы $H^+K^+$ -АТФ-азы (ингибиторы протонной помпы)

Протонная помпа — протеин, расположенный в цитоплазматических пузырьках или тубулах париетальной клетки и микроворсинках секреторных канальцев. Катализирует работу протонной помпы фермент  $H^+K^+$ -АТФ-аза, осуществляющий конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты. Стимулированная секреторная мембрана париетальной клетки содержит как  $H^+K^+$ -АТФ-азу, так и транспортный путь для  $KCl$ , позволяющий  $H^+$  и  $Cl^-$  покидать клетку, а  $K^+$  — реабсорбироваться. Ингибирование фермента  $H^+K^+$ -АТФ-азы в области апикальной мембраны париетальных клеток слизистой желудка приводит к блокированию конечной стадии образования соляной кислоты. В результате этого снижается уровень базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя (гастрин, гистамин или ацетилхолин).

Препараты этой группы в настоящее время рассматриваются как наиболее эффективные противоязвенные средства. Индекс заживления язв при их приеме через 2 недели примерно на 15-20 %, а через 4 недели — на 10-15 % выше, чем после приема ранитидина.

Омепразол — первый ингибитор  $H^+K^+$ -АТФ-азы, вошедший в клиническую практику.

<b>Омепразол (международное название — omeprazole)</b>
--

**Фирменные названия:** Zerocid, Losec, Omez, Omezol, Omzol, Omepral, Omizac, Ortanol, Ocid, Promezole, Омепрозол-КМП.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,01 и 0,02 г.

**Фармакологические свойства.** Омепразол представляет собой липофильное слабое основание, плохо растворимое в воде. Препарат кислотнеустойчив, поэтому желатиновые капсулы содержат кишечнорастворимые гранулы.

Максимальная концентрация препарата в плазме крови устанавливается через 1-3 ч. Биодоступность при приеме капсул составляет около 35 %. Фармакологическое действие препарата развивается достаточно быстро и продолжается 24-72 ч при приеме дозы 0,02 г. После отмены препарата кислотная продукция постепенно восстанавливается в течение 3-5 дней. Омеп-

разол фармакологически неактивен, он, по сути, является пролекарством. Метаболит омепразола (сульфенамид) оказывает ингибирующее влияние на  $H^+-K^+-ATP$ -азу париетальных клеток слизистой желудка, реагируя с сульфгидрильными группами участка  $H^+-K^+-ATP$ -азы.

**Показания к применению.** Пептическая язва желудка и 12-перстной кишки, пептическая язва анастомоза, острые стрессовые язвы желудка, гиперацидный гастрит, желудочно-пищеводный рефлюкс, язвенные кровотечения из верхних отделов ЖКТ, а также риск развития кровотечений из верхнего отдела ЖКТ у больных группы риска.

**Применение.** При обострении язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки и рефлюксэзофагите назначают по 0,02 г 1 раз в сутки (перед завтраком). Рубцевание язвы желудка, как правило, отмечается через 4 недели, а язвы 12-перстной кишки — на 3-й неделе лечения. В случае отсутствия рубцевания при эндоскопическом контроле лечение продлевают еще на 2 недели при язве 12-перстной кишки и на 4 недели при язве желудка. При резистентности к лечению другими противоязвенными препаратами рекомендуется назначать омепразол при язве 12-перстной кишки — 4 недели, а при язве желудка и рефлюксэзофагите — 8 недель. При синдроме Золлингера-Эллисона назначают в начальной дозе 0,06 г; при необходимости дозу увеличивают до 0,08 г (в этом случае ее назначают в 2 приема). Продолжительность лечения 2-8 недель. Не требуется специальный подбор дозы пожилым больным и лицам с нарушением функции печени и почек.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омепразолу, период беременности и лактации, детский возраст.

**Побочные эффекты.** Препарат хорошо переносится больными. Иногда могут возникать тошнота, головная боль, понос, запор, метеоризм, общая слабость, кожная сыпь.

**События указания.** Перед началом терапии необходимо исключить злокачественное новообразование желудка, так как лечение может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику.

Омепразол может продлевать окислительный метаболизм диазепама, что диктует необходимость уменьшения его дозы

при одновременном приеме, а также нарушать метаболизм лекарственных средств, метаболизирующихся при помощи цитохрома P<sub>450</sub>.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антитромботические средства	Усиление действия антитромботических средств
Диазепам	Замедление выведения диазепама
Кетоконазол	Возможно снижение абсорбции кетоконазола
Кларитромицин	Повышение концентрации обоих препаратов в плазме крови
Препараты железа	Уменьшение биодоступности препаратов железа
Фенитоин	Усиление действия фенитоина и замедление его выведения

### **10.5. Синтетические аналоги простагландинов**

Препараты этой группы обладают двумя механизмами действия. В низких дозах оказывают цитопротективный эффект (стимулируют выработку бикарбонатов и слизи в желудке, увеличивают толщину защитного слизистого геля, улучшают микроциркуляцию в желудке и 12-перстной кишке), а в высоких — ингибируют секрецию хлористоводородной кислоты.

#### **Мизопростол (международное название — misoprostol)**

**Фирменное название:** Сютотес.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,0002 г.

**Фармакологические свойства.** Синтетический аналог простагландина E<sub>1</sub>. Как известно, ПГ E и A обладают антисекреторным действием, которое проявляется в ингибировании базальной и стимулированной секреции соляной кислоты. Также

простагландины способствуют усилению кровотока в слизистой гастродуоденальной зоны, увеличивают образование защитной слизи и секрецию бикарбонатных ионов (цитопротективное действие).

**Показания к применению.** Эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки, предотвращение их образования, например, при длительном приеме НПВП.

**Применение.** При эрозиях и язвах гастродуоденальной зоны назначают по 0,0002 г 3-4 раза в сутки во время еды и на ночь; продолжительность курса лечения 4-8 недель. Для профилактики ulcerогенного действия НПВП назначают по 0,0002 г 2-4 раза в сутки.

**Противопоказания.** Выраженные нарушения функции печени, воспалительные заболевания кишечника, беременность, лактация.

**Побочные эффекты.** Прием препарата может сопровождаться болями в животе, метеоризмом, тошнотой, диареей, аллергическими реакциями (кожная сыпь, отек Квинке).

**Особые указания.** С осторожностью назначают больным со склонностью к гипотонии, так как ПГ E<sub>1</sub> способствует снижению тонуса артериальных сосудов и падению САД.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Снижение биодоступности мизопростола
Антациды, содержащие ионы магния	Возможно усиление диареи

### **10.6. Лекарственные средства, оказывающие противомикробное действие в отношении *Helicobacter pylori***

Начиная с 1982 года, когда было доказано участие *H. pylori* в патогенетических механизмах развития гастродуоденальных язв, ведутся поиски средств, оказывающих антибактериальное

действие в отношении этих микроорганизмов. Следует отметить, что специфических антибиотиков, активных к *H. pylori*, до сих пор не существует. В то же время, отмечена противобактериальная активность в отношении этих микроорганизмов ряда лекарственных препаратов, используемых в комплексном лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. К ним относятся производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол), амоксициллин (антибиотик широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов), препараты висмута (висмута субцитрат, висмута субцитрат коллоидный и висмута субсалицилат), а также некоторые другие. В частности, исследуется антибактериальная активность омепразола. Вероятно, для успешного удаления *H. pylori* нужны значительно большие дозы омепразола, чем используемые для монотерапии обострения язвы. Наименьшей антибактериальной активностью из названных лекарственных средств обладают препараты висмута; монотерапия с их использованием не дает значительного процента больных, у которых бы отмечалось полное исчезновение *H. pylori*. В связи с этим препараты коллоидного висмута (см. ниже) используют в комбинации с метронидазолом или амоксициллином. Метронидазол в составе комбинированной терапии с препаратами коллоидного висмута назначают в дозе 0,25 г 3 раза в сутки; амоксициллин — в дозе 0,5 г 4 раза в день. Возможно комбинированное использование сразу трех препаратов (препарат коллоидного висмута + метронидазол + амоксициллин). Сегодня доказано, что надежная эрадикация (т.е. уничтожение) *H. pylori* резко сокращает частоту рецидивов язвенной болезни желудка и особенно 12-перстной кишки.

### **10.7. Лекарственные средства, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки (гастропротекторы)**

**Висмута субцитрат коллоидный** (международное название — bismuth subcitrat colloidal)

**Фирменное название:** De-Nol.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,12 г.

**Фармакологические свойства.** Действующим веществом висмута субцитрата коллоидного является трехокись висмута в форме коллоидного субцитрата. Оказывает цитопротекторное действие. В кислой среде препарат образует на поверхности язвы или эрозии защитную пленку, которая способствует ее рубцеванию и предохраняет от воздействия желудочного сока. Висмута субцитрат коллоидный активизирует синтез простагландина  $E_2$ , стимулирующего образование слизи и секрецию бикарбонат-ионов. Кроме того, оказывает бактерицидное действие в отношении *H. pylori*.

Препарат не всасывается из пищеварительного тракта, однако в течение всего периода лечения незначительное количество висмута может отщепляться от коллоида и поступать в кровь. Висмут, поступающий в кровь, экскретируется с мочой.

**Показания к применению.** Пептическая язва желудка и 12-перстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*; гастрит, ассоциированный с *H. pylori*; диспепсия, не обусловленная органическими заболеваниями пищеварительного тракта, ассоциированная с *H. pylori*.

**Применение.** Назначают по 1 таблетке 4 раза в день (за 30 мин до еды; последний прием — перед сном). Лечение проводят в течение 4-6 недель, в случае необходимости — 8 недель.

**Противопоказания.** Выраженное нарушение функции почек, беременность и лактация.

**Побочные эффекты.** Возможны тошнота, рвота, частый стул, редко — кожная сыпь, зуд.

**Особые указания.** В период лечения не следует принимать молоко и алкогольные напитки. Не рекомендуется длительное применение препарата в высоких дозах из-за возможного развития обратимой энцефалопатии. Образующийся в результате приема препарата сульфид висмута может окрашивать кал в черный цвет.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Тетрациклин	Уменьшение всасывания тетрациклина
Препараты, содержащие висмут	Возрастает риск повышения концентрации висмута в крови

**Сукральфат** (международное название — sucralfate)

**Фирменные названия:** Alsucral, Ancrusal, Venter, Keal, Sucralfat-Ratiopharm, Sucrace, Sucrat, Sucraphil.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,5 и 1,0 г; гранулят для приема внутрь в пакетиках по 1,0; гель для приема внутрь по 1,0 в пакетиках.

**Фармакологические свойства.** Сукральфат, как и препараты висмута, вступает во взаимодействие с гликопротеинами некротизированной ткани язвы. Образовавшийся преципитат защищает изъязвленную поверхность от дальнейшего разрушающего действия пепсина, соляной кислоты и желчных кислот. Препарат оказывает слабое антацидное действие, адсорбирует желчные кислоты, пепсин. Кроме того, сукральфат активирует эндогенные физиологические факторы защиты, способствуя секреции простагландинов, слизи и бикарбонатов в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки.

**Показания к применению.** Пептическая язва желудка и 12-перстной кишки, профилактика обострений пептической язвы, гастрит, рефлюкс-эзофагит.

**Применение.** Назначают по 1,0 г 4 раза в сутки или по 2,0 г 2 раза в сутки за 1 ч до еды и перед сном. Максимальная суточная доза — 8,0 г. Продолжительность курса лечения — 4-6 недель, при необходимости — до 12 недель.

**Противопоказания.** Беременность, выраженные нарушения функции почек, детский возраст (до 4 лет).

**Побочные эффекты.** Редко наблюдаются запоры, тошнота, головная боль, сухость во рту.

**Особые указания.** Антациды следует принимать за 30 мин до или через 30 мин после приема сукральфата.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды, содержащие ионы алюминия	Увеличение токсичности антацидов, содержащих ионы алюминия (особенно у больных с почечной недостаточностью)
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	Уменьшение действия сукральфата
Витамины А, D, Е, К	Уменьшение абсорбции витаминов
Дигоксин	Уменьшение всасывания дигоксина; необходимо принимать за 2 ч до приема сукральфата

**Даларгин** (международное название — dalargin)

**Фирменное название:** Dalargin.

**Форма выпуска:** сухое лиофилизированное вещество для инъекций по 0,001 г в ампулах или флаконах.

**Фармакологические свойства.** Пептидное соединение, состоящее из остатков 6 аминокислот. Для даларгина характерна антисекреторная активность, что способствует уменьшению продукции соляной кислоты. Препарат способствует продукции слизи в желудке, а также ускоряет регенерацию слизистой оболочки, нормализует микроциркуляцию и лимфоток в зоне повреждения.

**Показания к применению.** Комплексная терапия язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

**Применение.** Вводят внутривенно или внутримышечно по 0,001 г, предварительно растворив в изотоническом растворе хлорида натрия. При необходимости разовая доза может быть увеличена до 0,002 г, а суточная — до 0,005 г. Курсовая доза составляет 0,03-0,05 г.

**Противопоказания.** Беременность, склонность к гипотонии.

**Побочные эффекты.** Может наблюдаться гипотония, гиперемия кожи, аллергические реакции.

### **10.8. Комбинированные препараты, содержащие висмута субнитрат**

**Викаир** (Vicair) обладает антацидным и вяжущим действием за счет входящих в его состав компонентов (0,35 г висмута нитрата основного, 0,4 г магния карбоната основного, 0,2 г натрия бикарбоната, по 0,025 г корневища аира и коры крушины). Назначают по 1-2 таблетки 3 раза в сутки через 1-1,5 ч после еды. Курс лечения 1-3 мес.

**Викалин** (Vicalin) отличается по составу от викаира наличием рутозида и келлина (каждого — по 0,005 г), что обуславливает противовоспалительные и спазмолитические свойства препарата. Назначают в том же режиме, что и викаир.

### **10.9. Принципы комбинированного использования лекарственных средств для лечения гастродуоденальных язв**

Достаточно долгое время в качестве основных средств для лечения гастродуоденальных язв использовали неселективные М-холиноблокаторы и антациды. В такое лечение, помимо диетотерапии, включались также средства, которые считали способными усиливать регенерацию слизистой оболочки (экстракт алоэ, витамин U, метилурацил и др.). Такая терапия считалась традиционной и была популярной, начиная с 50-60-х гг. XX столетия. Надо думать, что и по сей день имеются сторонники такого подхода к лечению язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Многочисленные данные литературы свидетельствуют, что суммарный процент рубцевания язв при использовании такого лечения весьма низкий. В связи с этим такой подход к лечению гастродуоденальных язв не может найти сегодня поддержку.

Успехи последних десятилетий в создании высокоэффективных антисекреторных лекарственных средств ( $H_2$ -гистаминоблокаторы, ингибиторы  $H^+ - K^+$ -АТФ-азы) способствовали коренному пересмотру базисной терапии этой патологии.

Комбинированное лечение гастродуоденальных язв предполагает использование, как правило, одного из базисных антисекреторных средств ( $H_2$ -гистаминоблокаторы, селективные М-холиноблокаторы (пирензепин), ингибиторы  $H^+ - K^+$ -АТФ-азы (омепразол)), гастропротективных средств (сукральфат, синтетические аналоги простагландинов) и антацидов. Следует помнить, что использование препаратов коллоидного висмута эффективно только при кислой реакции желудочного содержимого, поэтому их не следует комбинировать с антисекреторными и антацидными средствами. Обычно применение такого лечения в течение 4-6 недель дает высокий процент рубцевания язв гастродуоденальной зоны (более 90 %). При отсутствии эффекта увеличивается либо продолжительность курса лечения, либо суточная доза препаратов. Нет убедительных данных высокой эффективности комбинированного использования  $H_2$ -гистаминовых блокаторов и селективных М-холиноблокаторов, хотя теоретические предпосылки позволяют считать целесообразным такое сочетание. В насто-

ящее время, принимая во внимание участие Н. рyлогі в этиопатогенезе язвообразования, редко лечение обходится без использования средств, оказывающих противомикробное действие в отношении этих микроорганизмов. Последние рекомендации в плане воздействия на Н. рyлогі включают в схемы лечения омепразол в сочетании с амоксициллином или метронидазолом.

Контроль эффективности медикаментозного лечения при гастродуоденальных язвах должен основываться на учете динамики жалоб больного, а также данных фиброгастродуоденоскопии. Как известно, основными жалобами, предъявляемыми больными при язвах желудка и 12-перстной кишки, являются боли в гастродуоденальной зоне, а также диспептические расстройства (изменение аппетита, изжога, отрыжка и др.). Уменьшение либо исчезновение жалоб не может быть достаточным критерием для оценки эффективности проведенного лечения. Отсутствие “ниши” при рентгенологическом исследовании также не является надежным критерием для оценки эффективности лечения. Окончательное решение об эффективности проводимых лечебных мероприятий (в том числе медикаментозных) следует принимать после фиброгастродуоденоскопии, которая с большей степенью достоверности позволяет определить наличие процесса рубцевания язвенного дефекта.

### **Вопросы и задания для самоконтроля**

*1. К антисекреторным препаратам относятся все перечисленные ниже, кроме:*

- а) омепразола;
- б) маалокса;
- в) пирензепина;
- г) ранитидина;
- д) атропина сульфата.

*2. При каком рН желудка наиболее эффективны препараты висмута субцитрата коллоидного:*

- а) кислом;
- б) щелочном;

- в) нейтральном;
- г) рН не имеет значения;
- д) во всех случаях?

*3. При энцефалопатии, вызванной длительным приемом антацидов, содержащих соли алюминия, препаратом выбора является:*

- а) сукральфат;
- б) фосфалюгель;
- в) Ренни;
- г) маалокс;
- д) альмагель.

*4. Какой из перечисленных ниже препаратов может маскировать признаки кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта (окрашивать стул в черный цвет):*

- а) висмута субцитрат коллоидный;
- б) фамотидин;
- в) сукральфат;
- г) альмагель;
- д) пирензепин?

## Глава 11

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей; приобрести навыки анализа и представления информации о препаратах, влияющих на функцию печени с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Нарушение отделения желчи может быть следствием недостаточного ее образования либо следствием дискинезии желчевыводящих путей за счет их спазма или атонии, а нарушение тонуса мышц сфинктеров желчных протоков — следствием нарушения иннервации, а также рефлекторного влияния при заболеваниях желчных путей и органов пищеварительного тракта.

#### **11.1. Лекарственные средства, улучшающие желчеобразование и желчевыведение (желчегонные)**

Выделяют следующие группы желчегонных средств: усиливающие секрецию желчи (холеретики, холесекретики), а также способствующие выходу желчи из желчного пузыря в кишечник

за счет стимуляции сокращения желчного пузыря (холекинетики, холагога). Однако не всегда то или иное ЛС можно отнести к определенной группе желчегонных медикаментов, так как эффект многих из них оказывается сложным, комбинированным.

### **11.1.1. Лекарственные средства, стимулирующие образование желчи (холесекретики)**

К холеретикам относятся препараты, содержащие желчные кислоты и желчь (аллохол, холензим и др.), ряд средств растительного происхождения (цветки бессмертника, кукурузные рыльца и др.), а также некоторые синтетические препараты (ацетилсалициловая кислота и др.). Холеретики усиливают холесекреторную функцию гепатоцитов, а также осмофильтрационную фазу желчеобразования, что способствует увеличению объема образующейся желчи и скорости желчетока. При этом в желчи увеличивается содержание желчных кислот, но не холестерина, т.е. повышается холатохолестериновый коэффициент. Это уменьшает вероятность образования желчных камней. Холеретики назначают при холангитах, холангиогепатитах, хронических холециститах, гепатитах и циррозах печени.

<b>Аллохол</b> (международное название — <i>Allocholum</i> )
--

**Фирменное название:** *Allocholum*.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки, покрытые оболочкой (содержат 0,08 г желчи сгущенной в пересчете на сухое вещество, 0,04 г экстракта чеснока густого в пересчете на сухое вещество, 0,005 г экстракта крапивы густого в пересчете на сухое вещество, 0,025 г угля активированного).

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Содержащаяся сухая желчь вызывает усиление секреции желчи, при этом содержание желчных кислот в ней увеличивается. Подавляет процессы брожения в кишечнике. Усиливает перистальтику толстой кишки.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Хронические гепатиты, холангиты, холециститы и привычный запор, связанный с атонией кишечника.

**Применение.** Внутрь после еды взрослым по 1-2 таблетки 3-4 раза в день. Курс лечения — 3-4 недели. При обострении заболеваний назначают по 1 таблетке 2-3 раза в день (в течение 1-2 мес.).

**Противопоказания.** Острый гепатит, острая и подострая дистрофия печени, обтурационная желтуха.

**Побочные эффекты.** Аллергические реакции, диарея.

### **11.1.2. Лекарственные средства, способствующие выделению желчи (холекинетики)**

Холекинетические средства используются как с диагностической, так и с лечебной целью при холециститах. К ним относятся сульфат магния и невсасывающиеся в кишечнике сахара (сорбит и ксилит). Сами по себе холекинетики не влияют на процессы желчеобразования. Однако за счет значительной концентрации их растворов создается высокое осмотическое давление в просвете двенадцатиперстной кишки, что вызывает высвобождение энтерохромоглиновыми клетками слизистой оболочки кишки холецистокинина. Последний поступает в кровь и за счет воздействия на рецепторы гладких мышц, вызывает расслабление сфинктеров Люткенса и Одди. Одновременно вызывается сокращение мышц дна и тела желчного пузыря, что способствует эвакуации пузырной желчи в кишечник.

**Магния сульфат** (международное название — *Magnesii sulfas*)

**Фирменное название:** Магния сульфат.

**Форма выпуска:** порошок, раствор для инъекций.

**Фармакологические свойства.** При приеме внутрь оказывает желчегонное и слабительное действие. Обладает спазмолитическим эффектом при задержке мочеиспускания. Выводится преимущественно с мочой.

**Показания к применению.** Хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей в качестве желчегонного, спазмолитического и слабительного средства.

**Применение.** В качестве желчегонного средства назначают внутрь по 1 столовой ложке 20-25 % раствора 3 раза в сутки.

Для дуоденального зондирования вводят через зонд 50 мл теплого 25 % раствора или 100 мл 10 % раствора.

**Противопоказания.** Нарушение функции почек, острые гастроэнтериты, беременность, состояния, обусловленные дефицитом кальция и угнетением дыхательного центра, кахексия, гипотония.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, полиурия, угнетение дыхания.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Препараты, содержащие кальций	Уменьшение эффективности сульфата магния

## 11.2. Холелитолитические лекарственные средства

Холестериновые желчные камни образуются из-за повышенной секреции холестерина в желчные пути. Для изменения состава желчи с целью уменьшения образования и растворения холестериновых конкрементов применяют желчные кислоты — производные деоксихолевоы кислоты: хенодеоксихолевоую и урсодеоксихолевоую кислоты. В физиологических условиях эти кислоты синтезируются печенью и в значительных количествах находятся в кишечнике.

**Урсодеоксихолевоая кислота** (международное название — Ursodeoxycholic acid)

**Фирменные названия:** Ursosan, Ursofalk.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,25.

**Фармакологические свойства.** Оказывает мембраностабилизирующее и гепатопротекторное действие, защищая гепатоциты от действия повреждающих факторов, а также холелитолитическое. Встраивается в мембрану гепатоцита, стабилизирует ее структуру и защищает гепатоцит от повреждающих факторов. При холестазае активирует  $Ca^{2+}$ -зависимую  $\alpha$ -протеиназу и стимулирует экзоцитоз, уменьшает концентрацию желчных кислот (холевоы, литохолевоы, деоксихолевоы и др.). Конку-

рентно ингибирует всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, повышает их “фракционный” оборот при гепатоэнтеральной циркуляции, индуцирует холерез, стимулирует пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через кишечник. Экранирует неполярные желчные кислоты (хенодеоксихолевую), в результате чего формируются смешанные (нетоксичные) мицеллы. Тормозит синтез холестерина в печени. Образует с молекулами холестерина жидкие кристаллы и препятствует его всасыванию в кишечнике, снижает холатоксистериновый коэффициент, литогенность желчи; предупреждает образование холестериновых желчных камней и способствует растворению существующих. Модулирует иммунологическую активность: уменьшает экспрессию антигенов гистосовместимости HLA-1 на гепатоцитах и HLA-2 на холангиоцитах, активацию цитотоксичных Т-лимфоцитов, подавляет “атаку” иммунокомпетентных иммуноглобулинов (в первую очередь Ig M).

При приеме внутрь хорошо всасывается.  $C_{max}$  достигается через 0,5-1 ч. В кишечнике частично расщепляется до литохолевой кислоты. Последняя подвержена гепатоэнтеральной циркуляции и, попадая в печень, вновь превращается в хено- и урсodeоксихолевые кислоты. Выводится с фекалиями.

**Показания к применению.** Желчнокаменная болезнь, гепатит (хронический, в том числе атипичные формы хронического аутоиммунного, острый вирусный), неалкогольный стеатогепатит, токсические (в том числе алкогольные, лекарственные) поражения печени, первичный билиарный цирроз и муковисцидоз печени, первичный склерозирующий холангит, атрезия внутрипеченочных желчных путей, холестаза при парентеральном питании, дискинезия желчевыводящих путей, билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит; хронический описторхоз; профилактика повреждений печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков.

**Применение.** Назначают внутрь, перед сном (не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости). Режим дозирования и длительность лечения устанавливаются индивидуально; средняя доза — 8-10 мг/кг/сут.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника, полная обструкция желчных путей, обезызвествленные желчные камни, цирроз печени в

стадии декомпенсации, выраженное нарушение функции почек, поджелудочной железы, период беременности.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Диарея или запор, тошнота, боль в эпигастральной области, кожные высыпания и кожный зуд.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** При длительном применении препарата необходим ежемесячный контроль уровня печеночных трансаминаз в крови (особенно в первые 3 мес. терапии). Эффективность лечения должна подтверждаться рентгенологическим исследованием и УЗИ желчевыводящих путей (каждые полгода). С целью профилактики рецидивов холелитиаза следует продолжать лечение еще несколько месяцев после растворения камней.

Позитивный холелитолитический эффект можно получить лишь при наличии холестериновых желчных камней (рентгено-негативных) размером не более 15-20 мм.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Снижение всасывания урсодеоксихолевой кислоты в ЖКТ
Холестирамин	Снижение всасывания урсодеоксихолевой кислоты в ЖКТ
Пероральные противодиабетические средства	Повышение гипогликемического действия пероральных противодиабетических средств

### 11.3. Гепатопротекторы

**Гепатопротекторы** — это разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов.

К гепатопротекторам относят средства, повышающие устойчивость печени к патологическим воздействиям и различным повреждениям (в том числе при алкогольной интоксикации), а также усиливающие ее дезинтоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем — монооксигеназной (цитохрома P<sub>450</sub> и других микросомальных энзимов) и других.

Гепатопротекторными свойствами в той или иной степени обладают различные вещества, улучшающие метаболические процессы в организме, например, витамины, ингибиторы перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также антигипоксанты (препараты эссенциале, диизопропиламин и др.).

Гепатопротекторными свойствами обладают препараты:

- ❖ растительного происхождения (легалон, силибор, фламин);
- ❖ животного происхождения (сирепар, эрбисол);
- ❖ содержащие аминокислоты (цитраргинин, орнитин, гептрал);
- ❖ содержащие “эссенциальные” фосфолипиды (лиолив, эссенциале, липин);
- ❖ синтетического происхождения (антраль, тиотриазолин);
- ❖ желчных кислот (урсофальк, урсосан, литофальк).

Наибольшую группу составляют растительные гепатопротекторы.

<b>Силимарин</b> (международное название — Silimarinum)
---

**Фирменные названия:** Легалон, Карсил, Дарсил, Силегон, Гепарсил.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,035 г, драже по 0,035 г, капсулы по 0,07 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Оказывает гепатопротекторное действие, механизм которого обусловлен антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью. Тормозит ПОЛ, стимулирует синтез белка, нормализует обмен фосфолипидов, стабилизирует мембраны гепатоцитов.

Медленно всасывается в пищеварительном тракте (период полуабсорбции — 2,2 ч), метаболизируется в печени путем конъюгации. Выводится преимущественно с желчью в форме глюкуронидов и сульфатов. Включается в энтерогепатическую циркуляцию. Период полувыведения — 6 ч. Не кумулирует.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Острый и хронический гепатит, состояния после инфекционного и токсического гепатита, дистрофия и жировая инфильтрация печени, цирроз печени (в комплексном лечении). Профилактика токсического, химического поражения печени (алкогольное, медикаментозное и др.)

**Применение.** Внутрь после еды, на прием — 0,035-0,07 г силимарина. Назначают 3 раза в сутки. Курс лечения — не менее 3 мес.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату.

**Побочные эффекты.** Редко — слабительное действие, повышение диуреза.

**Особенности указания.** В период беременности препарат применяют только под врачебным контролем при условии, что ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

**Эссенциале Н** (международное название — Essentiale N)

**Фирменные названия:** Essentiale Forte N, Essentiale Forte.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,3 г, раствор для инъекций по 250 мг в 5 мл раствора.

**Фармакологические свойства.** Активным веществом Эссенциале Н являются так называемые эссенциальные фосфолипиды (субстанция ЭФЛ), которые представляют собой высокоочищенную фракцию фосфатидилхолина. В количественном и терапевтическом аспектах определяющим компонентом этой фракции является дилинолеоилфосфатидилхолин. ЭФЛ по химической структуре подобны эндогенным мембранным фосфолипидам, превосходя их по своим функциональным свойствам за счет высокого содержания в них полиненасыщенных жирных кислот, особенно линолевой кислоты. Фосфолипиды являются основными структурными элементами клеточных мембран и органелл, принимают участие в дифференциации, размножении и регенерации клеток. Функциональное значение фосфолипидов основывается на их амфифильных свойствах, которые позволяют регулировать проницаемость клеточной оболочки. Они улучшают функцию мембран, в частности ионный транспорт, процесс внутриклеточного дыхания, биологического окисления, влияют на связывание ферментов внутриклеточного дыхания в митохондриях, а также на процесс окислительного фосфорилирования в энергетическом обмене клеток. Таким образом, Эссенциале Н способствует регенерации клеточных мембран, реактивирует нарушенные мембранно-связанные ферментные системы и

рецепторы, повышает детоксикационную функцию печени и таким образом нормализует ее.

Период полувыведения холинового компонента составляет 66 ч, насыщенных жирных кислот — 32 ч. Не менее 5 % препарата выводится с калом.

**Показания к применению.** Жировая дегенерация печени (в том числе поражение печени при сахарном диабете), хронический гепатит, цирроз печени, острый гепатит (реабилитационный период), токсические поражения печени, токсикоз беременных, псориаз, радиационный синдром, нарушение функций печени вследствие других заболеваний.

**Применение.** Внутрь взрослым назначают по 2 капсулы 2-3 раза в день во время еды с небольшим количеством воды. Поддерживающая доза — по 1 капсуле 3 раза в сутки.

Внутривенно взрослым и подросткам вводят медленно содержимое 1-2 ампул в сутки, а в тяжелых случаях — содержимое 2-4 ампул в сутки. Нельзя превышать разовую дозу 2 ампулы.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Побочные эффекты.** Редко — ощущение дискомфорта в эпигастральной области, диарея.

**События указания.** Лечение рекомендуется начинать с одновременного парентерального назначения препарата Эссенциале Н и перорального применения препарата Эссенциале Форте Н.

Для разведения препарата рекомендуется использовать собственную кровь пациента в соотношении 1 : 1.

Для разведения Эссенциале Н в целях приготовления инфузионного раствора следует использовать следующие безэлектролитные растворы: 5 % или 10 % раствор декстрозы, 5 % раствор ксилитола.

### **Вопросы и задания для самоконтроля**

*1. В качестве раствора для инфузионного введения Эссенциале Н можно использовать все, кроме:*

- а) 5 % раствора декстрозы;
- б) 10 % раствора декстрозы;

- в) 5 % раствора ксилитола;
- г) 0,9 % раствора натрия хлорида;
- д) раствора Рингера.

2. Из перечисленных ниже выберите гепатопротектор, который не содержит эссенциальных фосфолипидов:

- а) Эссенциале Н;
- б) липин;
- в) глутаргин;
- г) лиолив;
- д) ни один из перечисленных.

3. Больной М. находится на лечении в стационаре по поводу хронического гепатита с синдромом холестаза.

1. Ему в качестве гепатопротектора можно назначать все, кроме:
  - а) ливолина;
  - б) глутаргина;
  - в) легалона;
  - г) Эссенциале Н;
  - д) липина.
2. Назовите препарат выбора для данного больного, если холестаз обусловлен желчнокаменной болезнью:
  - а) ливолин;
  - б) урсоедоксихолевая кислота;
  - в) легалон;
  - г) Эссенциале Н;
  - д) липин.

## Глава 12

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной психофармакологической терапии; приобрести навыки анализа и представления информации о психофармакологических препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Психофармакологическими средствами называются ЛС, используемые для коррекции нарушений психической деятельности человека. Из современных психофармакологических средств выделяют: седативные, транквилизаторы (анксиолитики), нейролептики (антипсихотические средства), соли лития (антиманиакальные, нормотимические средства), антидепрессанты (тимолептики), нейрометаболические церебропротекторы (ноотропы) и психостимуляторы.

#### **12.1. Нейролептики (антипсихотические лекарственные средства)**

К **нейролептикам** относятся лекарственные средства, оказывающие угнетающее действие на ЦНС и способные подавлять бред и галлюцинации (либо устранять их эмоциональное переживание).

Нейролептики предназначены для лечения психозов. За способность подавлять главные проявления психозов их также называют антипсихотическими средствами. В группу нейролептических препаратов входят ряд производных: фенотиазина (хлорпромазин и др.), бутирофенона (галоперидол, дроперидол и др.), бензамида (сульпирид), дибензодиазепина (клозапин), дифенилбутилпиперидина (флуспирилен) и др. Имеется, по меньшей мере, 11 химических классов нейролептиков. Исходя из особенностей действия нейролептики можно разделить на две группы: нейролептики-антипсихотики (трифтазин, галоперидол, сульпирид) и нейролептики-атарактики (аминазин, дроперидол, клозапин).

Для нейролептиков-антипсихотиков характерно устранение нарушения восприятий (галлюцинации — зрительные, слуховые, тактильные и др.), а также нарушения мышления (бред). Для этой группы нейролептиков свойственно и влияние на эмоции, так как они устраняют тревогу, страх, напряжение. При этом они практически не влияют на положительные эмоции и не вызывают безразличия к окружающей действительности. Длительное (курсовое) лечение больных шизофренией способствует устранению замкнутости, повышению общительности, включению в посильную трудовую деятельность.

Нейролептики-атарактики главным образом угнетают эмоции, подавляя страх, тревогу, агрессивность. При этом угнетаются также и положительные эмоции (радость, удовольствие), т.е. они вызывают атараксию (безразличие). Человек становится неспособным эмоционально реагировать на окружающий мир.

Общим для обеих групп нейролептиков является то, что они в большей степени, чем транквилизаторы, снижают концентрацию внимания, скорость мышления, ухудшают запоминание. Данная группа ЛС обладает противорвотным действием за счет угнетающего действия на рвотный центр, в частности его триггерную зону.

Антипсихотическое действие нейролептиков объясняется влиянием на модулирующие ДА-ергические системы мозга, посредством которых изменяется функциональное состояние неокортекса (височной и лобной долей, поясничной извилины), старой (nucleus accumbens) и древней (striatum) коры. Это действие развивается медленно, по истечении 3–6 недель применения ЛС.

В результате длительного воздействия нейролептиков на ДА-ергические системы мозга усиливается ДА-ергическое торможение собственных нейронов неокортекса. Также уменьшается ДА-ергическое торможение нейронов ядра перегородки и хвостатого ядра; эти структуры оказывают тормозящее влияние на кору мозга. При этом происходит растормаживание стриопалидарной системы мозга, что объясняет развитие явлений паркинсонизма (тремор, ригидность мышц, гипокинезия), а это требует назначения антипаркинсонических средств.

<b>Галоперидол</b> (международное название — Haloperidol)
---

**Фирменные названия:** Аро-Haloperidol, Haloper, Haloperidol, Haloperidol Ratiopharm, Novo Peridol, Senorm, Haloperidol decanoat.

**Форма выпуска:** активное вещество — галоперидол: таблетки по 0,0005 г; 0,001 г; 0,0015 г; 0,002 г; 0,0025 г; 0,005 и 0,01 г; раствор для инъекций 0,5 %; раствор для приема внутрь, содержащий 0,002 г активного вещества в 1 мл; активное вещество — галоперидола деканоат; раствор для внутримышечных инъекций 5 %.

**Фармакологические свойства.** Устраняет стойкие изменения личности, бред, галлюцинации, мании, усиливает интерес к окружающему. Влияет на вегетативные функции (снижает тонус полых органов, моторику и секрецию ЖКТ, устраняет спазмы сосудов) при заболеваниях, сопровождающихся возбуждением, беспокойством, страхом смерти. Длительный прием сопровождается изменением эндокринного статуса, в передней доле гипофиза увеличивается продукция пролактина и снижается продукция гонадотропных гормонов. Эффективен у пациентов, резистентных к другим нейролептическим средствам. Оказывает некоторое активирующее действие. У гиперактивных детей снижает избыточную двигательную активность, поведенческие расстройства (импульсивность, затрудненную концентрацию внимания, агрессивность).

При приеме внутрь всасывается около 70 %. В крови на 92 % связывается с белками плазмы. Интенсивно распределяется в ткани, так как легко проходит гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический. Метаболизируется в печени, подвер-

гается печеночной рециркуляции. После перорального приема концентрация в плазме ниже, чем после внутримышечного введения, из-за эффекта первого прохождения через печень. Строгой взаимосвязи между концентрацией в плазме и выраженностью эффектов не установлено.  $T_{1/2}$  составляет 13-40 ч. Выводится с мочой, желчью и фекалиями, проникает в грудное молоко. После внутримышечного введения пролонгированной лекарственной формы (галоперидола деканоата) происходит медленная и постоянная абсорбция галоперидола за счет либерации из депо. Его концентрация в плазме постепенно растет, достигая пика через 6 дней после инъекции. Равновесная плазменная концентрация достигается после 3-4 инъекций.

**Показания к применению.** Психомоторное возбуждение различного генеза (мания, деменция, олигофрения, психопатия, острая и хроническая шизофрения, хронический алкоголизм), бред и галлюцинации (параноидальные состояния, острый психоз), хорей Гентингтона, неукротимая рвота, психосоматические нарушения, расстройства поведения в пожилом и детском возрасте, заикание, длительно сохраняющиеся и устойчивые к терапии рвота и икота.

**Применение.** Назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно. При острых психозах взрослым инъекционно вводят 0,005-0,01 г внутримышечно или внутривенно с возможным 1-2-кратным повторным введением через 30-40 мин (максимальная суточная доза — 0,03-0,04 г). При остром алкогольном психозе — внутривенно 0,005-0,01 г (повторяя при необходимости), алкогольном делирии — внутривенно 0,01-0,02 г со скоростью 0,005-0,01 г в минуту.

Таблетки и раствор для приема внутрь взрослым назначают в средней суточной дозе 0,00225-0,0018 г, увеличивая ее до получения устойчивого терапевтического эффекта, с последующим переходом к более низкой, поддерживающей дозе.

При лечении психозов у детей до 5 лет начинают с 2 капель раствора для приема внутрь 2 раза в сутки, у детей старше 5 лет — 5 капель 2 раза в сутки с возможным увеличением дозы до достижения эффекта. При отсутствии клинического улучшения в течение 1 мес. продолжать терапию не рекомендуется.

**Противопоказания.** Детский возраст (до 3 лет) — для парентерального введения, повышенная чувствительность к препарату (в том числе и к другим производным бутирофенона, кунжутному маслу), заболевания ЦНС, сопровождающиеся пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой, депрессия, истерия, кома, беременность, кормление грудью.

**Ограничения к применению.** Сердечно-сосудистые заболевания с явлениями декомпенсации, нарушения проводимости сердечной мышцы и функции почек.

**Побочные эффекты.** Головная боль, бессонница или сонливость (особенно в начале лечения), возбуждение, беспокойство, тревога, страхи, эйфория или депрессия, летаргия, приступы эпилепсии, экзacerbация психоза и галлюцинации. При более длительном применении — экстрапирамидные нарушения (повышение мышечного тонуса, тремор, акинезия), в том числе злокачественный нейролептический синдром, сопровождаемый гипертермией, мышечной ригидностью, потерей сознания. При использовании высоких доз — гипосаливация, тошнота, рвота, запор или диарея, артериальная гипотония, тахикардия, аритмия, иногда — нарушения функции печени вплоть до развития желтухи, макулопапулезные и акнеобразные изменения кожи; редко — нарушения зрения (в том числе остроты), катаракта, ретинопатия, ларингоспазм, бронхоспазм, боли в молочных железах, гинекомастия, нарушение менструального цикла, импотенция, повышение либидо, задержка мочи, приапизм, потливость, алопеция, временная лейкопения или лейкоцитоз, эритропения, гиперпролактинемия, гипер- и гипогликемия, гипонатриемия, фотосенсибилизация.

**Особенности указания.** При развитии поздней дискинезии рекомендуется постепенное снижение дозы (вплоть до полной отмены). Во время терапии пациентам необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, быстрых психических и двигательных реакций.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Усиление действия алкоголя

Клиническая фармакология

Антигипертензивные средства	Усиление действия антигипертензивных средств
Антидепрессанты	Усиление действия антидепрессантов
Барбитураты	Усиление действия барбитуратов
Наркотические анальгетики	Усиление действия наркотических анальгетиков
Непрямые антикоагулянты	Снижение действия непрямых антикоагулянтов

**Дроперидол** (международное название — Droperidol)

**Фирменные названия:** Дроперидол, Дроперидола раствор для инъекций 0,25 %.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций 0,25 %.

**Фармакологические свойства.** При внутримышечном введении  $C_{max}$  в плазме достигается через 15 мин. С белками плазмы связывается 85-90 %.  $T_{1/2}$  составляет в среднем 134 мин. Выделяется в виде метаболитов и в неизменном виде (1 %) через почки и кишечник (11 %). Расширяет периферические сосуды, снижая ОПСС и АД. Уменьшает давление в легочной артерии, снижает прессорное и аритмогенное действие адреналина. Обладает сильной каталептогенной активностью. После парентерального введения действие наступает через 3-10 мин и достигает максимума через 30 мин. Седативный эффект продолжается 2-4 ч. Совместное применение с фентанилом вызывает быстрый нейролептический и анальгезирующий эффект, мышечную релаксацию, предупреждает шок, оказывает противорвотное действие. Во время использования на фоне проводниковой анестезии (спинальная, перидуральная) возможно развитие блокады межреберных нервов и симпатической нервной системы, что затрудняет дыхание, способствует расширению периферических сосудов и развитию гипотензии.

**Показания к применению.** Нейролептанальгезия (обычно в комбинации с фентанилом) для подготовки к инструментальным исследованиям, в том числе эндоскопическим и хирургическим вмешательствам, наркозу; боль и шок при

травмах, инфаркт миокарда, тяжелые приступы стенокардии, отек легких, гипертонический криз, психомоторное возбуждение, галлюцинации, тошнота и рвота во время диагностических и хирургических манипуляций.

**П р и м е н е н и е.** Назначают внутривенно и внутримышечно. Для премедикации взрослым — 0,0025-0,005 г (1-2 мл) внутримышечно за 15-45 мин до начала хирургического вмешательства; детям — 0,0001 г/кг. Для вводного наркоза взрослым — внутривенно 0,015-0,02 г (6-8 мл), детям — внутривенно 0,0002-0,0004 г/кг или внутримышечно 0,0003-0,0006 г/кг. В послеоперационном периоде взрослым назначают 0,0025-0,005 г (1-2 мл) внутримышечно с интервалом 6 ч.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, экстрапирамидные нарушения, кесарево сечение, ранний детский возраст (до 3 лет).

**О г р а н и ч е н и я к п р и м е н е н и ю.** В период беременности используется в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Дисфория, сонливость, галлюцинации, депрессия, артериальная гипотензия, экстрапирамидная симптоматика, при повышенных дозах — беспокойство, повышенная возбудимость, страх. Редко — головокружение, дрожь, ларингоспазм, бронхоспазм, анафилактические реакции. При комбинированном введении с фентанилом возможно развитие артериальной гипотензии.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Пациентам, принимающим гипотензивные средства, за несколько дней до применения дроперидола необходимо постепенное снижение дозы этих препаратов, а затем — их полная отмена. У больных с феохромоцитомой после введения дроперидола может наблюдаться тяжелая гипертензия и тахикардия. Для предотвращения ортостатической гипотензии следует соблюдать осторожность при транспортировке пациента (нельзя быстро менять положение тела). Пожилым и физически ослабленным больным рекомендуется уменьшать начальные дозы. С осторожностью используют при нарушениях функции печени и почек.

Препарат применяют только в условиях стационара.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Средства для наркоза	Усиление действия средств для наркоза средств
Наркотические анальгетики	Усиление действия наркотических анальгетиков
Производные бензодиазепина	Усиление действия дроперидола
Снотворные средства	Усиление действия снотворных средств

**Клозапин** (международное название — Clozapine)

**Фирменные названия:** Azaleptin, Leronex, Alemohan.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,025 г; 0,05 и 0,1 г; раствор для инъекций 2,5 %.

**Фармакологические свойства.** Эффективно купирует возбужденное состояние, поведенческие и мнестические расстройства, ослабляет остроту эмоциональных переживаний, агрессивности и импульсивности поведенческих реакций. Не влияет на интеллектуальные функции, практически не вызывает экстрапирамидных расстройств. Быстро и достаточно полно всасывается после приема внутрь. Выводится с желчью, мочой.

**Показания к применению.** Острые и хронические формы шизофрении, маниакальные состояния, маниакально-депрессивный психоз, различные психотические состояния, психомоторное возбуждение при психозах, агрессивности, расстройствах сна.

**Применение.** Назначают внутрь (после еды) по 0,05-0,2 г 2-3 раза в день, суточная доза для взрослых: начальная — 0,15-0,3 г; средняя терапевтическая — 0,2-0,4 г; высшая — 0,6 г. Для поддерживающей терапии и амбулаторным больным назначают по 0,025-0,2 г. Разовая доза для детей 6-8 лет — 0,005-0,01 г; 8-15 лет — 0,01-0,02 г; суточная доза для детей 6-8 лет — 0,015-0,03 г; 8-15 лет — 0,03-0,06 г; дозу делят на 2-3 приема; высшая суточная доза для детей — 0,1 г.

**Противопоказания.** Заболевания кроветворной системы, алкогольный и токсический психоз, миастения, беременность, лактация.

**Ограничения к применению.** Тяжелые заболевания печени, почек и сердечно-сосудистой системы, повышенная склонность к судорогам, эпилепсия, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы, атония кишечника, интеркуррентные заболевания с лихорадочным синдромом.

**Побочные эффекты.** Мышечная слабость, сонливость, спутанность сознания, сухость во рту, иногда гиперсаливация, парез аккомодации, тахикардия, снижение АД и головокружение (ортостатическая гипотония), уплощение зубца Т на ЭКГ, гипертермия центрального генеза, обострение хронических или латентных очагов инфекции (тонзиллит, перитонит, пиодермия), гранулоцитопения (вплоть до агранулоцитоза).

**Особые указания.** Во время лечения не следует управлять транспортными средствами или выполнять работу, требующую повышенного внимания и быстрой психической и двигательной реакции; необходим периодический (вначале ежедневный, а затем каждые 3–4 мес.) контроль периферической крови — при появлении гранулоцитопении лечение немедленно прекращают.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Усиление действия алкоголя
Антациды	Снижение всасывания клозапина в ЖКТ
Леводопа	Снижение действия леводопы
Наркотические анальгетики	Усиление действия наркотических анальгетиков
Седативные средства	Усиление действия седативных средств
Снотворные средства	Усиление действия снотворных средств
Холестирамин	Снижение всасывания клозапина в ЖКТ

**Сульпирид (международное название — Sulpiride)****Фирменные названия:** Betamac, Sulpirid, Eglonil.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,05 г; 0,1 и 0,2 г; капсулы по 0,05 и 0,2 г; раствор для приема внутрь, содержащий 0,05 г активного вещества в 5 мл; раствор для инъекций 5 % и 10 %.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Эффективен при лечении острых маниакальных и маниакально-бредовых состояний; дает быстрый и стабильный эффект, не вызывая при этом заторможенности, сонливости, эмоциональной индифферентности. Особенно эффективен при патологии, сопровождающейся вялостью, заторможенностью, в том числе и при депрессиях, вялотекущей шизофрении, клинически характеризуется “регулирующим” влиянием на ЦНС. В дозе 0,6 г/сут оказывает растормаживающее действие, свыше 0,6 г/сут проявляет антипсихотическую активность, уменьшает продуктивную симптоматику. При приеме внутрь быстро и полно всасывается, однако биодоступность не превышает 25-35 % (эффект “первого прохождения” через печень). В крови связывается с белками на 40 %. Легко проходит гистогематические барьеры и проникает во все ткани организма, плаценту и в грудное молоко. При парентеральном введении  $C_{max}$  достигается через 30 мин, при пероральном — через 4,5 ч. Проникает в плаценту и грудное молоко. Выводится в основном почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации (92 %). Общий клиренс (как правило, равный почечному) составляет 126 мл/мин,  $T_{1/2}$  — около 7 ч.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Шизофрения (в том числе вялотекущие формы, сопровождающиеся вялостью, заторможенностью), острые и хронические психозы с преобладанием аграмматизма, абулия, спутанность сознания, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, мигрень, головокружения, посттравматическая энцефалопатия, нарушения поведения у детей, рвота у онкологических больных, получающих лучевую и химиотерапию (в качестве противорвотного средства).

**П р и м е н е н и е.** Назначают внутрь в первой половине дня (не позднее 16 ч) в 2-3 приема. При психозах — по 0,8-1,6 г в сутки, при невротических состояниях — по 0,4-0,6 г в сутки, при головокружении — 0,15-0,3 г в сутки (курс лечения — не менее

14 дней), при язве желудка и 12-перстной кишки — 0,15 г в сутки; суточная доза для детей составляет 0,005-0,01 г/кг. Внутримышечно — 0,1-0,8 г в сутки.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, феохромоцитомы, гипертензия, состояние тревоги и психомоторное возбуждение, кормление грудью.

**Побочные эффекты.** Бессонница, сухость во рту, возбуждение, ранние дискинезии (спастическая кривошея, спазм жевательной мускулатуры, глазодвигательные нарушения), экстрапирамидный синдром, поздние дискинезии, галакторея и гинекомастия, нарушения менструального цикла, фригидность, импотенция, увеличение массы тела, злокачественный нейролептический синдром (гипертермия и др.), ортостатическая гипотония.

**Особенности указания.** Во время беременности можно применять только низкие дозы и короткими курсами (обязателен контроль неврологической симптоматики). С осторожностью назначают пациентам с почечной недостаточностью, эпилепсией, паркинсонизмом, пожилым и новорожденным, а также людям, работающим с потенциально опасными механизмами. Во время терапии не следует управлять транспортными средствами.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Снижение биодоступности сульпирида
Антигипертензивные средства	Повышение вероятности ортостатической гипотензии
Барбитураты	Усиление действия барбитуратов
Блокаторы H <sub>1</sub> -рецепторов	Усиление действия блокаторов H <sub>1</sub> -рецепторов
Леводопа	Взаимное ослабление действия (антагонизм)
Наркотические анальгетики	Усиление действия наркотических анальгетиков
Производные бензодиазепина	Усиление действия производных бензодиазепина

## 12.2. Транквилизаторы (анксиолитики)

**Транквилизаторы** — лекарственные средства, которые нормализуют избыточную функциональную активность ЦНС, т.е. являются седативными (успокаивающими).

Однако особенность этих препаратов состоит в том, что они устраняют страх и тревогу (отсюда и название — анксиолитики (anxius — тревожный, охваченный страхом).

Классическими анксиолитиками являются производные 1,4-бензодиазепина, механизм действия которых обусловлен влиянием на структуры лимбического мозга и коры больших полушарий. Бензодиазепины усиливают ГАМК-ергическое торможение нервных клеток этих структур за счет прямого влияния на ГАМК-ергические синапсы в них. Бензодиазепины взаимодействуют с аллостерическим участком (этот участок также называют бензодиазепиновым рецептором) ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, в результате чего сродство рецепторов к медиатору (ГАМК) возрастает, т.е. активация ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов достигается при более низких концентрациях медиатора. Это сопровождается усиленным поступлением ионов  $Cl^-$  внутрь нейронов и их гиперполяризацией, что эквивалентно тормозному состоянию нейронов, так как затрудняет их возбуждение при воздействии на них возбуждающих медиаторов.

Оказывая седативное, а также угнетающее действие на ЦНС бензодиазепины устраняют тревогу, раздражительность, состояния эмоциональной неустойчивости, возбудимости и внутреннего напряжения.

Транквилизаторы обладают также вегетотропным свойством, что определяет их место в лечении различных дистоний.

Препараты этой группы оказывают определенное действие на сердечно-сосудистую систему. Они вызывают артериальную гипотензию, коронарную дилатацию, обладают антиаритмическими свойствами, улучшают мозговое кровообращение.

Для бензодиазепиновых транквилизаторов также характерны следующие эффекты: понижение тонуса скелетной мускулатуры (за счет усиления ГАМК-ергического торможения полисинаптических рефлексов спинного мозга), атаксия, снижение концентрации внимания, замедление скорости мыслительных процессов

и ухудшение памяти. Особенно эти эффекты проявляются при длительном применении препарата. Такое нежелательное действие бензодиазепинов ограничивает их применение у лиц операторских профессий. Важно подчеркнуть, что их длительное применение способствует развитию психической зависимости (в форме устойчивой тревоги и страха), депрессии (вплоть до самоубийства).

Таким образом, длительное применение бензодиазепиновых анксиолитиков крайне нежелательно. Их следует применять однократно или короткими курсами для устранения тревоги, судорог, для премедикации перед операцией.

Эталонным препаратом этой группы ЛС является диазепам. Остальные, не отличаясь по механизму действия, имеют лишь некоторые фармакокинетические различия, определяющие скорость и продолжительность их действия.

Представителем относительно новой группы небензодиазепиновых анксиолитиков является буспирон. Буспирон понижает активность нейронов (за счет гиперполяризации) ядер моста посредством активации (подобно серотонину) серотониновых рецепторов подтипа 1A (5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов) в соматодендритных синапсах. Он не оказывает общеугнетающего (седативно-гипнотического) действия, а также не вызывает миорелаксации и атаксии, характерные для бензодиазепинов.

<b>Диазепам</b> (международное название — Diazepam)
---

**Фирменные названия:** Aраурин, Apo-Diazepam, Valium, Diazepam-bene, Diazepam, Diazepam Nycomed, Diazepam Rivopharm, Diazepam-Ratiopharm, Diazepam-Teva, Diazepex, Diapam, Dicam, Calmpose, Novo-Dipam, Relanium, Sibazon, Sycotreat, Faustan.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,0025 г; 0,002 г; 0,005 и 0,01 г; драже по 0,002 и 0,005 г; сироп, содержащий 0,002 г активного вещества в 5 мл; раствор для инъекций 0,5 % в ампулах.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Анксиолитическая активность диазепама проявляется способностью купировать внутреннее беспокойство, страх, тревогу, напряжение. Препарат оказывает антипаническое и амнестическое (преимущественно при парентеральном применении) действие. Седативный эффект наблюдается через несколько минут после внутривенного

введения и через 30-40 мин после внутримышечного. После снятия острых проявлений заболевания диазепам назначают внутрь.

При лечении нарушений сна применение диазепама в качестве снотворного средства целесообразно в тех случаях, когда одновременно желательно получить анксиолитическое действие в течение всего дня. Обладает выраженным противосудорожным эффектом, применяется при эпилепсии для лечения судорожных пароксизмов, психических эквивалентов, для купирования эпилептического статуса. При острой алкогольной абстиненции облегчает такие симптомы, как возбуждение, нервное напряжение, беспокойство, тревога, тремор, а также уменьшает вероятность развития или признаки возникшего острого делирия, в том числе галлюцинации.

Эффективен в условиях парентерального введения у взрослых при острых состояниях, сопровождающихся психомоторным возбуждением, судорогами и др.

В анестезиологической практике применяется для уменьшения страха, тревоги, напряжения и снижения острой стрессовой реакции в предоперационном периоде и при сложных, в том числе диагностических, вмешательствах в терапии и хирургии. В последнем случае может ослаблять воспоминания больного о проведенной процедуре (электроимпульсная терапия, катетеризация сердца, эндоскопические процедуры, вправление вывихов и репозиция костных обломков, биопсия, перевязка ожоговых ран и др.).

Диазепам способствует повышению эффективности вводного наркоза (премедикация с использованием диазепама может уменьшать дозу фентанила, необходимую для того, чтобы вызвать эффект при вводном наркозе, и сокращать время до выключения сознания с помощью индукционных доз).

Увеличивает порог болевой чувствительности, оказывает антиаритмическое действие, понижает АД (при быстром внутривенном введении). Уменьшает ночную секрецию желудочного сока. Обладает способностью затруднять отток внутриглазной жидкости либо повышать ее секрецию, увеличивая внутриглазное давление.

После приема внутрь быстро и хорошо (около 75 % дозы) всасывается из ЖКТ. После внутримышечного введения абсор-

бируется полностью, но медленнее, чем при приеме внутрь (скорость всасывания зависит от места введения, наибольшая — при введении в дельтовидную мышцу). При ректальном введении раствор диазепама быстро всасывается.  $C_{\text{max}}$  в крови достигается через 0,5-2 ч (при приеме внутрь), 0,5-1,5 ч (при внутримышечном введении). Равновесная концентрация в крови при ежедневном приеме достигается через 5-14 дней. Подвергается биотрансформации (98-99 % диазепама) в печени с образованием фармакологически активных метаболитов: дезметилдиазепама (нордиазепама), оксазепама и темазепама. Диазепам и его активные метаболиты связываются с белками плазмы крови (диазепам на 98 %), проходят через гематоэнцефалический барьер, плаценту, проникают в грудное молоко (в грудном молоке обнаруживаются в концентрациях, составляющих 1/10 от концентраций в плазме матери). Объем распределения диазепама в равновесном состоянии 0,8-1,0 л/кг.  $T_{1/2}$  у взрослых составляет: диазепам — 20-70 ч, нордиазепам — 30-100 ч, темазепам — 9,5-12,4 ч, оксазепам — 5-15 ч.  $T_{1/2}$  может удлиняться у новорожденных, пациентов пожилого и старческого возраста, больных с заболеваниями печени.  $T_{1/2}$  не изменяется при почечной недостаточности. Клиренс диазепама составляет 20-30 мл/мин. Выводится преимущественно почками (0,5-2 % в неизменном виде, около 70 % в виде глюкуронидов метаболитов) и с фекалиями (около 10 %).

При повторном применении отмечается кумуляция диазепама и его активных метаболитов в плазме крови. Описаны случаи бензодиазепиновой наркомании.

**Показания к применению.** Используют в качестве седативного, анксиолитического и снотворного средства:

- ❖ *в неврологии и психиатрии:* все виды тревожных расстройств, в том числе неврозы, психопатии, неврозоподобные и психопатоподобные состояния, сопровождающиеся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, эмоциональным напряжением; тревожный синдром при эндогенных психических заболеваниях, в том числе при шизофрении (вспомогательное средство в составе комплексной терапии), при органических поражениях головного мозга, в том числе при цереброваскулярных заболеваниях (в составе комбинированной терапии в качестве дополнительного средства); сенесто-ипохондрические, навязчивые

- и фобические расстройства, параноидально-галлюциаторные состояния; соматовегетативные нарушения, двигательное возбуждение различной этиологии в неврологии и психиатрии; головная боль напряжения; нарушения сна; вертебральный синдром; абстинентный синдром (алкоголь, наркотики), в том числе алкогольный делирий (в составе комплексной терапии). У детей: невротические и неврозоподобные состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, головной болью, нарушениями сна, энурезом, расстройствами настроения и поведения и др.;
- ❖ *в кардиологии*: стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия и др.;
  - ❖ *в анестезиологии и хирургии*: премедикация накануне и непосредственно перед оперативными вмешательствами и эндоскопическими процедурами, вводный наркоз, в качестве компонента комбинированного наркоза (при атаралгезии в сочетании с анальгетиками);
  - ❖ *в акушерстве и гинекологии*: эклампсия, облегчение родовой деятельности (для парентерального введения), преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты (для парентерального введения); климактерические и менструальные психосоматические расстройства;
  - ❖ *в дерматологической практике*: экзема и другие заболевания, сопровождающиеся зудом, раздражительностью (комплексная терапия);
  - ❖ в качестве противосудорожного средства при эпилепсии (вспомогательное средство, в составе комбинированной терапии), эпилептическом статусе или тяжелых повторных эпилептических припадках, столбняке;
  - ❖ в качестве миорелаксирующего средства при спастических состояниях центрального генеза, связанных с поражением головного или спинного мозга (церебральный паралич, атетоз); спастических состояниях при заболеваниях опорно-двигательного аппарата — миозите, бурсите, артрите, ревматическом спондилите, прогрессирующем хроническом полиартрите; артрозе, сопровождающемся напряжением периартикулярных мышц.

**Применение.** Назначают: внутрь, внутримышечно и внутривенно. Режим дозирования устанавливают строго индивидуально, в зависимости от показаний, течения заболевания, переносимости и др. Лечение необходимо начинать с наименьшей эффективной дозы.

Обычные дозы для взрослых при приеме внутрь: начальная — 0,005–0,01 г; суточная — 0,005–0,02 г; максимальная разовая — 0,02 г; максимальная суточная 0,06 г.

При внутримышечном и внутривенном введении средняя разовая доза для взрослых — 0,01 г; средняя суточная — 0,03 г; максимальная разовая — 0,03 г; максимальная суточная 0,07 г. Длительность лечения при парентеральном введении не должна составлять более 3–5 дней (после чего, при необходимости, переходят на прием внутрь), общая продолжительность лечения должна быть как можно короче и не должна превышать 2–3 мес. (включая период постепенного уменьшения дозы препарата). Увеличение продолжительности лечения свыше 2–3 мес. возможно только после повторной и тщательной оценки состояния больного. Перед повторным курсом перерыв должен быть не менее 3 недель.

Дозу и продолжительность курса лечения для детей подбирают индивидуально, в зависимости от характера заболевания, возраста, массы тела ребенка.

Пациентам пожилого и старческого возраста, а также пациентам с нарушением функции печени лечение необходимо начинать с меньших доз.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, острые заболевания печени и почек, выраженная печеночная недостаточность, тяжелая миастения, суицидальные настроения, наркотическая или алкогольная зависимость (за исключением лечения острого абстинентного синдрома), выраженная дыхательная недостаточность, выраженная гиперкапния, церебральная и спинальная атаксия, острый приступ глаукомы, закрытоугольная глаукома, беременность (I триместр), кормление грудью, ранний детский возраст (до 30 дней).

**Ограничения к применению.** Хроническая дыхательная недостаточность, синдром апноэ во время сна, выраженные нарушения функции почек, открытоугольная глаукома (на фоне адекватной терапии), возраст до 6 мес. (только по

жизненным показаниям в условиях стационара), беременность (II и III триместр).

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы:**

- ❖ *со стороны нервной системы и органов чувств:* вялость, сонливость, повышенная утомляемость; атаксия, притупление эмоций, нечеткость зрения, диплопия, нистагм, тремор, снижение скорости реакций и концентрации внимания, ухудшение кратковременной памяти, дизартрия, смазанная речь; спутанность сознания, депрессия, обморок, головная боль, головокружение; парадоксальные реакции (острое возбуждение, тревога, галлюцинации, кошмарные сновидения, приступы ярости, неадекватное поведение); антероградная амнезия;
- ❖ *со стороны сердечно-сосудистой и системы крови* (кровотечение, гемостаз): брадикардия, нейтропения;
- ❖ *со стороны органов ЖКТ:* нарушение слюноотделения (сухость во рту или гиперсаливация), тошнота, запор;
- ❖ *прочие:* аллергические реакции (крапивница, сыпь), недержание мочи, задержка мочеиспускания, изменение либидо, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, желтуха. При парентеральном введении: реакции в месте введения (тромбоз, флебит, формирование инфильтратов); при быстром внутривенном введении — гипотензия, сердечно-сосудистый коллапс, нарушение функции внешнего дыхания, икота.

Возможно развитие привыкания, лекарственной зависимости, синдрома отмены, синдрома последействия (мышечная слабость, снижение работоспособности), rebound-синдрома (см. Особые указания).

**П е р е д о з и р о в к а.** Угнетение ЦНС различной степени выраженности: выраженная сонливость, вялость, слабость, снижение мышечного тонуса, атаксия, длительная спутанность сознания, угнетение рефлексов, кома; возможны также гипотензия, угнетение дыхания. Лечение: индукция рвоты и назначение активированного угля (если пациент в сознании), промывание желудка через зонд (если пациент без сознания), симптоматическая терапия, мониторинг жизненно важных функций, внутривенное введение больших объемов жидкостей (форсированный диурез), при необходимости ИВЛ. При развитии возбуждения не

следует применять барбитураты. В качестве специфического антидота используют антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил (в условиях стационара). Гемодиализ малоэффективен.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Не рекомендуется проводить монотерапию бензодиазепинами при сочетании тревоги с депрессией (возможны суицидальные попытки). В связи с возможностью развития парадоксальных реакций, в том числе агрессивного поведения, с осторожностью назначать пациентам с личностными и поведенческими нарушениями. Парадоксальные реакции чаще наблюдаются у детей и больных старческого возраста. При возникновении парадоксальных реакций диазепам следует отменить. В период лечения диазепамом недопустимо употребление алкогольных напитков. Не следует применять во время работы водителям транспортных средств и людям, деятельность которых требует быстрой психической и физической реакции, а также связана с повышенной концентрацией внимания.

Применение диазепамов у детей до 14 лет допустимо только в четко обоснованных случаях, продолжительность лечения должна быть минимальной.

При приеме диазепамов (даже в терапевтических дозах) возможно развитие привыкания, формирование физической и психической зависимости. Риск возникновения зависимости возрастает при использовании больших доз и с увеличением продолжительности приема, а также у пациентов с лекарственной и алкогольной зависимостью в анамнезе. Отмену диазепамов следует проводить постепенно, путем снижения дозы, чтобы уменьшить риск синдрома отмены и rebound-синдрома. При резкой отмене после длительного приема или приема высоких доз возникает синдром отмены (головная и мышечная боль, беспокойство, тревога, спутанность сознания, тремор, судороги), в тяжелых случаях — деперсонализация, галлюцинации, эпилептические припадки (резкая отмена при эпилепсии). Транзиторный синдром, при котором симптомы, послужившие причиной назначения диазепамов, возобновляются в более выраженной форме (rebound-синдром), может сопровождаться также изменениями настроения, беспокойством и др.

При длительном применении необходимо периодически контролировать картину периферической крови и функцию печени.

Применение в дозах выше 30 мг (особенно внутримышечно или внутривенно) в течение 15 ч до родов может вызвать у новорожденного апноэ, гипотензию, гипотермию, отказ от груди и др.

Следует учитывать, что тревога или напряжение, связанные с повседневным стрессом, обычно не требуют лечения анксиолитиками.

Не допускается смешивание в одном шприце диазепама с другими препаратами (возможно выпадение осадка). При внутривенном введении следует вводить в крупные вены и медленно, контролируя функцию дыхания. Необходимо избегать попадания раствора в артерию и экстравазальное пространство.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Усиление действия алкоголя
Аналептики	Снижение действия диазепама
Антациды	Снижение скорости и полноты всасывания диазепама
Антигипертензивные средства	Усиление действия антигипертензивных средств
Изониазид	Снижение выведения диазепама
Наркотические анальгетики	Усиление действия наркотических анальгетиков
Нейролептики	Усиление действия нейролептиков
Ненаркотические анальгетики	Усиление действия ненаркотических анальгетиков
Омепразол	Увеличение продолжительности действия диазепама
Психостимуляторы	Снижение действия диазепама
Рифампицин	Уменьшение концентрации диазепама в плазме крови
Снотворные средства	Усиление действия снотворных средств
Средства для общей анестезии	Усиление действия средств для общей анестезии
Трициклические антидепрессанты	Усиление действия трициклических антидепрессантов
Эритромицин	Замедление метаболизма диазепама в печени

**Буспирон** (международное название — Buspirone)

**Фирменное название:** Buspar.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,005 и 0,01 г.

**Фармакологические свойства.** Обладает высокой аффинностью к пре- (агонист) и постсинаптическим (частичный агонист) серотониновым рецепторам подтипа  $5HT_{1A}$ . Уменьшает синтез и высвобождение серотонина, активность серотонинергических нейронов. Селективно блокирует пре- и постсинаптические  $D_2$ -дофаминовые рецепторы (имеет умеренное сродство) и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга. Некоторые данные свидетельствуют о наличии влияния на другие нейромедиаторные системы. Не обладает сродством к бензодиазепиновым рецепторам, не влияет на связывание ГАМК.

Эффект развивается постепенно, проявляется через 7-14 дней и достигает максимума через 4 недели. Не оказывает отрицательного влияния на психомоторные функции, не вызывает толерантности, лекарственной зависимости и симптомов отмены. Не потенцирует действие алкоголя. Исследования показали эффективность буспирона при аутизме, обсессивно-компульсивных расстройствах, предменструальном синдроме, сексуальной дисфункции и для ослабления симптомов при отказе от курения.

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ и подвергается экстенсивному пресистемному метаболизму. При первом прохождении через печень гидроксилируется и деалкилируется (биодоступность — 4 %). N-деалкилированный метаболит — 1-пиримидинилпиперазин является фармакологически активным (анксиолитическая активность составляет 1/4 таковой буспирона). После приема дозы 0,02 г  $C_{max}$  достигается через 40-90 мин и составляет 1-6 нг/мл. Связывание с белками плазмы — 95 %. Одновременный прием пищи уменьшает скорость всасывания, но увеличивает количество неизмененного препарата, достигшего системного кровотока ( $AUC$  и  $C_{max}$  буспирона увеличивается на 84 и 116 % соответственно) вследствие торможения пресистемного клиренса). Выводится почками (29-63 %) в виде метаболитов и в неизмененном виде (1 %), а также через ЖКТ (18-38 %).  $T_{1/2}$  буспирона — 2-3 ч,  $T_{1/2}$  активного метаболита — 4,8 ч.

**Показания к применению.** Генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, вегетативная дистония, синдром алкогольной абстиненции (вспомогательная терапия), депрессия (вспомогательная терапия).

**Применение.** Назначают буспирон внутрь. Рекомендуемая начальная доза — по 0,005 г 3 раза в сутки, при необходимости ее можно увеличивать на 0,005 г каждые 2-3 дня. Средняя суточная доза — 0,02-0,03 г. Максимальная разовая доза — 0,030 г; суточная — 0,06 г.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, тяжелые нарушения функции почек и печени, глаукома, миастения gravis, беременность, кормление грудью.

Безопасность и эффективность применения не определены для лиц в возрасте до 18 лет.

**Побочные эффекты:**

- ❖ *со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, сонливость, головная боль, нервозность, усталость, нарушение сна, снижение способности к концентрации внимания; экстрапирамидные расстройства (очень редко); нечеткость зрения, спутанность сознания или депрессия, слабость, онемение; неврологические симптомы (слабость мышц, покалывание, боль или слабость в руках или ногах, неконтролируемые движения туловища);
- ❖ *со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия;
- ❖ *со стороны органов ЖКТ:* тошнота, сухость во рту, диарея, рвота, запор; понижение аппетита;
- ❖ *прочие:* миалгия, спазмы, судороги или ригидность мышц, сыпь, потливость.

**Передозировка.** Тошнота, рвота и другие гастроинтестинальные расстройства, головокружение, миоз, сонливость.

**Особые указания.** С осторожностью применять одновременно с нейролептиками, антидепрессантами, сердечными гликозидами, антигипертензивными и антидиабетическими средствами, пероральными контрацептивами. При почечной и печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести, циррозе печени назначают в меньших дозах и под строгим контролем врача. В период лечения следует исключить употребление алкоголя. В начале лечения с осторожностью применять во время

работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Следует учитывать, что тревога или напряжение, связанные с повседневным стрессом, обычно не требуют лечения анксиолитиками.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Ингибиторы МАО	Возможно развитие гипертонического криза

### **12.3. Седативные лекарственные средства**

**Седативные лекарственные средства** (от лат. *sedatio* — успокоение) — лекарственные средства, оказывающие успокаивающее (седативное) действие на ЦНС.

В результате действия седативных ЛС уменьшаются раздражительность, речевая и эмоциональная несдержанность, избыточное эмоциональное реагирование на жизненные ситуации, эмоциональная лабильность (быстрый переход от радости к печали и наоборот). Перечисленные нарушения являются следствием преобладания возбуждения над торможением в высших отделах ЦНС и признаком пограничных с нормой нарушений высшей нервной деятельности — неврозов (неврастения, психастения и истерия). Для неврозов также характерны тревога, бессонница и др.

Бромиды (натриевая и калиевая соли бромистоводородной кислоты) оказывают успокаивающее действие на ЦНС. Эффективная доза зависит от типа высшей нервной деятельности: у лиц со слабым типом эффективны низкие дозы и наоборот. Считают, что бромиды усиливают торможение в коре головного мозга, но механизмы этого действия специально не исследовались. Большие дозы бромидов оказывают угнетающее действие на ЦНС и вызывают апатию, замедляют мышление, снижают концентрацию внимания. В этих дозах бромиды оказывают противосудорожное действие, что позволяет использовать их в этом качестве.

Однако длительное назначение бромидов в высоких дозах может привести к хроническому отравлению — “бромизму”.

В качестве седативных средств также используют настойку и экстракт валерианы, их действие сходно с действием бромидов.

**Экстракт валерианы** (международное название — Extract of Valerian)

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,02 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Корневища и корни валерианы содержат эфирное масло, основным компонентом которого является сложный эфир борнеола и изовалериановой кислоты, а также свободную валериановую кислоту и борнеол, органические кислоты (в том числе валериановую кислоту  $C_{15}H_{22}O_2$ , оказывающую спазмолитическое действие), алкалоиды (валерин и хатинин), дубильные вещества, сахара и другие биологически активные вещества.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Повышенная нервная возбудимость, бессонница, невроз, вегетососудистая дистония.

**П р и м е н е н и е.** Назначают в разовой дозе 1-2 таблетки при состоянии возбуждения, расстройстве сна, обусловленном перевозбуждением.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Возможно развитие вялости и слабости (чаще при применении высоких доз).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Снотворные средства	Повышение действия снотворных средств

**12.4. Антидепрессанты (тимолептики)**

Термин “тимолептик” в буквальном переводе означает “оживляющий душу” и подчеркивает важнейшее свойство антидепрессантов — улучшать настроение. Депрессия может быть проявле-

нием психоза (например, маниакально-депрессивного) — “эндогенная” депрессия или имеет невротическое происхождение — реактивная депрессия. Некоторые тимолептики оказывают психостимулирующее действие, что проявляется повышением психической и физической активности, эйфорией, нарушением сна (бессонницей); другие — седативное действие.

В основе механизма действия антидепрессантов лежит их влияние на функцию моноаминергических синапсов (НА-ергических и 5-НТ-ергических). Антидепрессанты подразделяют на:

- ❖ *ингибиторы МАО* (моноаминоксидазы — фермента, ответственного за окислительное дезаминирование моноаминов);
- ❖ *ингибиторы обратного захвата моноаминов* (ингибиторы транслоказ НА- и 5-НТ).

Из ингибиторов МАО выделяют неселективные, ингибирующие МАО типов А и Б, а также селективные — ингибирующие преимущественно один тип МАО. В качестве антидепрессантов используют селективные ингибиторы МАО типа А (например, пирлиндол). Ингибиторы МАО типа Б (депренил) не применяют в качестве тимолептиков, а используют для лечения паркинсонизма.

За счет этих механизмов антидепрессанты увеличивают концентрацию моноаминов в синаптических щелях соответствующих синапсов. Изменение пластичности НА- и/или 5-НТ-ергических структур конечного мозга происходит в два этапа. Избыток НА в синапсах ведет к утрате способности активироваться медиатором (десенситизация)  $\beta$ -адренорецепторов нейронов конечного мозга и уменьшению тормозного влияния НА на них. В результате же активации пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов и 5-НТ<sub>1В</sub>-рецепторов уменьшается высвобождение нейронами НА и 5-НТ. Одновременно активируются  $\alpha_2$ - и 5-НТ<sub>1А</sub>-ауторецепторы в соматодендритных синапсах соответствующих нейронов, что ведет к снижению частоты возникновения ПД в них. Из этого следует, что на первом этапе антидепрессанты уменьшают влияние НА- и 5-НТ-ергических нейронов на клетки конечного мозга. Это ведет к компенсаторному увеличению сродства и увеличению количества  $\alpha_1$ -, 5-НТ<sub>2А</sub>- и НТ<sub>2С</sub>-рецепторов в нейронах конечного мозга, что увеличивает их чувствительность к возбуждающему влиянию НА и 5-НТ. Одновременная десенси-

тизация  $\alpha_2$ - и 5-НТ<sub>1А</sub>-ауторецепторов в соматодендритных синапсах соответствующих нейронов устраняет их ауто торможение, что ведет к восстановлению их нормальной спайковой активности.

Результатом этого многогранного действия антидепрессантов, вероятно, является преобладание активирующих воздействий в модулирующем влиянии НА- и/или 5-НТ-ергических нейронов на структуры лимбического мозга и неокортекс.

Для лечения депрессий чаще используют трициклические антидепрессанты, неизбирательно ингибирующие обратный захват НА, ДА и 5-НТ (амитриптилин, имизин). У ингибиторов МАО очень выражен психостимулирующий компонент, что определяет возможность их использования при астенических формах депрессии, которые протекают с явлениями апатии и заторможенности.

#### **Амитриптилин** (международное название — Amitriptyline)

**Фирменные названия:** Amyzol, Amineurin, Amitriptylin, Apo-Amitriptylin, Novo-Triptyn, Eliwel.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,01 г; 0,025 г; 0,05 и 0,075 г; фильм-таблетки по 0,01 г; 0,025 и 0,05 г; драже по 0,01 и 0,025 г; раствор для инъекций 1 % и 2,5 %.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Трициклический антидепрессант, ингибирует обратный захват моноаминов (НА и 5-НТ) и блокирует М-холино- и гистаминовые рецепторы. При тревожно-депрессивных состояниях уменьшает тревогу, агитацию и депрессивные проявления. Антидепрессивное действие развивается в течение 2-3 недель после начала лечения. При внезапном прекращении приема после длительного лечения возможно развитие синдрома “отмены”.

Быстро и хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность амитриптилина при разных путях введения составляет 30-60 %, его метаболита — нортриптилина — 46-70 %.  $C_{max}$  в крови после приема внутрь достигается через 2,0-7,7 ч. Терапевтические концентрации в крови для амитриптилина — 50-250 нг/мл, для нортриптилина — 50-150 нг/мл. В сосудистом русле на 95 % связывается с белками. Легко проходит, как и нортриптилин, через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический и плацентарный, проникает в грудное молоко.  $T_{1/2}$  амитриптилина — 10-26 ч, у

нортриптилина — 18-44 ч. В печени подвергается биотрансформации (деметилирование, гидроксилирование, N-окисление) и образует активные — нортриптилин, 10-гидрокси-амитриптилин и неактивные метаболиты. Выводится почками (в основном в виде метаболитов) в течение нескольких дней.

**Показания к применению.** Депрессии (эндогенные, инволюционные, реактивные, невротические, при органических повреждениях мозга, медикаментозные), депрессивный синдром, шизофренические психозы, тревожно-депрессивные состояния различного генеза, смешанные эмоциональные расстройства, нарушения поведения, психогенная анорексия, ночной энурез (вспомогательное лечение), сильные боли неврогенного характера.

**Применение.** Назначают внутрь (не разжевывая, после еды). Взрослым в начальной дозе — по 0,025 г 2-4 раза в сутки. Максимальные дозы для амбулаторного лечения — до 0,15 г в сутки; в стационаре — до 0,3 г в сутки, у пожилых больных — до 0,1 г в сутки; внутримышечно или внутривенно (вводить медленно) в дозе 0,02-0,04 г 4 раза в сутки. Инъекции постепенно заменяют приемом внутрь. Курс лечения — не более 6-8 мес.

Детям как антидепрессант: 6-12 лет — 0,01-0,03 г или 0,001-0,005 г/кг в сутки (дробно); в подростковом возрасте — по 0,01 г 3 раза в сутки (при необходимости до 0,1 г в сутки); для лечения ночного энуреза детям до 6 лет — 0,01 г на ночь; 6-10 лет — по 0,01-0,02 г в сутки; 11-16 лет — по 0,025-0,05 г в сутки.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, глаукома, эпилепсия, гиперплазия предстательной железы, атония мочевого пузыря, паралитическая непроходимость кишечника, пилоростеноз, инфаркт миокарда в анамнезе, применение ингибиторов MAO в предшествующие 2 недели, беременность, кормление грудью, детский возраст (до 6 лет).

**Побочные эффекты:**

- ❖ *за счет блокады периферических M-холинорецепторов:* сухость во рту, задержка мочеиспускания, запор, нарушение зрения, усиленное потоотделение;
- ❖ *со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, ортостатическая гипотензия, повышение давления, нарушение проводимости, изменения ЭКГ (особенно комплекса QRS);

- ❖ *со стороны ЦНС*: сонливость, головокружение, тремор;
- ❖ *аллергические реакции*: кожная сыпь.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Прием амитриптилина возможен не ранее чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО. Пожилым и детям рекомендуются сниженные дозы. Не следует назначать маниакальным больным и пациентам с суицидальными наклонностями. С осторожностью применяют при ИБС, аритмиях, сердечной недостаточности. Во время лечения следует избегать употребления алкоголя, а также отказаться от деятельности, требующей повышенного внимания и быстроты реакций.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Усиление действия алкоголя
Антигипертензивные средства	Снижение действия антигипертензивных средств
Барбитураты	Снижение концентрации амитриптилина в плазме крови
Ингибиторы МАО	Недопустимо совместное применение
Карбамазепин	Снижение концентрации амитриптилина в плазме крови
Противосудорожные средства	Снижение действия противосудорожных средств
Седативные средства	Усиление действия седативных средств

**Имипрамин (международное название — Imipramine)**

**Фирменные названия:** Аро-Imipramin, Imipramin, Melipramine.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,01 г; 0,025 г; 0,05 и 0,075 г; драже по 0,01 и 0,025 г; капсулы по 0,075 г; раствор для инъекций 1,25 %.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Ингибитор обратного захвата моноаминов. Также обладает М-холино- и α-адреноблокирующим действием.

Хорошо абсорбируется из ЖКТ, биодоступность составляет 29-77 %.  $C_{max}$  достигается через 1-2 ч после приема внутрь и через

30-60 мин после внутримышечного введения.  $T_{1/2}$  варьирует от 4 до 24 ч (9-20 ч). Связывается с белками плазмы на 76-95 %. Равномерно распределяется в тканях. Легко проходит гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический, и накапливается в головном мозге, почках, печени. В печени подвергается интенсивной биотрансформации. Соотношение между дезметилимипрамином — метаболитом, обладающим выраженной антидепрессивной активностью, и имипрамином в крови составляет приблизительно 1 : 10. В течение 24 ч до 40 % имипрамина выводится с мочой в виде неактивных метаболитов и в неизмененном виде (1-2 %), около 20 % выводится с желчью.

**Показания к применению.** Депрессивные состояния различной этиологии: астенодепрессивный синдром, депрессия (эндогенная, инволюционная, климактерическая, реактивная, алкогольная), депрессивные состояния при психопатии и неврозах, функциональный энурез у детей.

**Применение.** Назначают препарат внутрь, в течение 10-14 дней дозу постепенно повышают до 0,15-0,25 г в сутки и после достижения клинического эффекта постепенно снижают до поддерживающей — 0,050-0,15 г. При неглубоких депрессиях — 0,075-0,15 г в сутки; поддерживающая доза — 0,025-0,05 г в сутки. Детям 3-6 лет за 1 ч до сна — 0,005 г; 7-12 лет — 0,025 г.

Внутримышечно по 0,025 г 3 раза в день в сочетании с пероральным приемом 0,025 г, ежедневно дозу можно увеличивать на 0,025 г. Через 7 дней начинают снижение дозы до поддерживающей (по 0,025 г в сутки) и внутрь назначают 0,05 г. С 13-го дня только пероральное назначение — 0,35 г в сутки в 3 приема.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, печеночно-почечная недостаточность, ИБС, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, ранний постинфарктный период, склонность к судорогам, шизофрения, эпилепсия, глаукома, аденома предстательной железы, атония мочевого пузыря, беременность, детский возраст (до 2 лет).

**Побочные эффекты.** Головная боль, головокружение, чрезмерная седация, парестезии, тремор, судороги, дизартрия, нарушение координации, нарушение сна, возбуждение, галлюцинации, сухость в полости рта, запор, гепатит, тахикардия, аритмия, ортостатическая гипотония, задержка мочеиспускания,

нарушение аккомодации, лейкоцитоз или лейкопения, агранулоцитоз, гинекомастия, галакторея, снижение либидо, импотенция, увеличение массы тела, фотосенсибилизация, выпадение волос, лихорадка, гипергидроз.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** В начальном периоде терапии обязательно постоянное врачебное наблюдение за пациентами с суицидальными тенденциями. Во время лечения запрещается употребление алкогольных напитков и рекомендуется контроль клеточного состава периферической крови и функции печени. Назначать следует через 2 недели (не раньше) после отмены ингибиторов МАО, начинать с малых доз — 0,025 г в сутки. Следует иметь в виду, что раствор для инъекций содержит сульфиты, которые могут вызывать или усиливать реакции типа анафилаксии. В начальном периоде терапии следует отказаться от управления транспортными средствами и выполнения потенциально опасных видов работ.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Алкоголь	Недопустимо совместное применение
Ингибиторы МАО	Недопустимо совместное применение
Производные бензодиазепина	Усиление седативного действия имипрамина
Производные фенотиазина	Усиление седативного действия имипрамина
Фенитоин	Снижение действия фенитоина

**Моклобемид** (международное название — Moclobemide)

**Фирменное название:** Аугогих.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,1 и 0,15 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Избирательно и обратимо ингибирует МАО типа А, тормозит преимущественно метаболизм 5-НТ, а также НА и ДА, вызывая их накопление в синаптической щели. Оптимальный антидепрессивный эффект развивается при угнетении МАО на 60-80 %.

После приема внутрь быстро и полностью всасывается.  $C_{max}$  достигается через 1 ч. Биодоступность составляет 40-80 %. Равновесная концентрация в плазме создается через 1 неделю постоянного приема. В крови связывается на 80 % с белками (в основном с альбуминами). Легко проходит тканевые барьеры, кажущийся объем распределения — около 1,2 л/кг. Почти полностью биотрансформируется (окисляется). Выводится почками преимущественно в виде метаболитов (в неизменном виде — менее 1 %). Общий  $Cl$  — 20-50 л/ч.  $T_{1/2}$  — 1-4 ч. Основные эффекты проявляются в течение первой недели терапии.

**Показания к применению.** Депрессии различной этиологии (при маниакально-депрессивном психозе, различных формах шизофрении, хроническом алкоголизме, сенильные и инволюционные, реактивные и невротические), социофобия.

**Применение.** Принимают внутрь (после еды) по 0,3-0,6 г за 2-3 приема. Начальная суточная доза — 0,3 г; при тяжелых депрессиях может быть увеличена до 0,6 г. Повышение дозы рекомендуется проводить не ранее, чем через 1 неделю после начала терапии. При достижении клинического эффекта дозу снижают.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, острое нарушение сознания, беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают), детский возраст.

**Побочные эффекты.** Головокружение, головная боль, расстройство сна, ажитация, тревога, раздражительность, спутанность сознания, парестезии, нечеткость зрения, сухость во рту, тошнота, изжога, чувство переполнения желудка, диарея, запор, кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница, приливы).

**Особые указания.** С осторожностью назначают при тиреотоксикозе и феохромоцитоме (возможно развитие гипертензии). Не рекомендуется пациентам, у которых возбуждение является главным клиническим проявлением заболевания. При шизофреническом или шизоаффективном психозе возможно усиление шизофренических симптомов (необходимо в этом случае перейти на нейролептики). Больным с повышенным АД следует воздержаться от избыточного употребления пищевых продуктов, содержащих тирамин. В начале терапии рекомендуется контролировать быстроту реакций.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
$\alpha$ - и $\beta$ -адреномиметики	Повышение действия $\alpha$ - и $\beta$ -адреномиметиков
Наркотические анальгетики	Повышение действия наркотических анальгетиков
Циметидин	Снижение скорости биотрансформации моклобемида

**12.5. Соли лития (нормотимики)**

Соли лития подавляют психотическое возбуждение при маниакальном возбуждении. Длительное применение (в течение нескольких месяцев, лет) оказывает профилактическое действие как при маниакальной, так и депрессивной фазах маниакально-депрессивного психоза, уменьшая повторяемость и продолжительность этих фаз.

Считают, что механизм антимианкального действия ионов лития обусловлен ингибирующим влиянием на фермент инозитол-1-фосфатаза. В результате этого нарушается внутриклеточное образование иноzitола, необходимого нейронам для синтеза фосфоинозитидов. При гидролизе последних фосфолипазой С образуются 1,4,5-инозитолтрифосфат и диацилглицерин, которые являются вторичными посредниками, обеспечивающими возбуждение нервных клеток медиаторами, активирующими рецепторы, сопряженные с G<sub>q</sub> белком. Невозможность образования 1,4,5-инозитолтрифосфата и диацилглицерина ведет к утрате нейронами чувствительности к медиаторам.

**Лития карбонат** (международное название — Lithium carbonate)

**Фирменное название:** Lithosun-SR.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,3 и 0,4 г.

**Фармакологические свойства.** Достаточно полно абсорбируется в ЖКТ — время достижения C<sub>max</sub> составляет 6-12 ч;

$T_{1/2}$  увеличивается от 1,3 суток после первой дозы до 2,4 суток через 1 год регулярного приема.

**Показания к применению.** Маниакальная фаза биполярного психоза, профилактика обострений маниакально-депрессивного психоза, агрессивность при психопатиях и хроническом алкоголизме, привыкание к психотропным препаратам, сексуальные отклонения, синдром Меньера, мигрень.

**Применение.** Назначают внутрь (во время еды, запивая водой или молоком). Взрослым назначают в начальной дозе 0,4-0,6 г в сутки с постепенным повышением дозы (в течение 4-5 дней) до 1,5-2,6 г в 2-3 приема. Регулярный прием препарата должен обеспечивать равновесную концентрацию в крови в пределах 0,6-1,0 ммоль/л. Назначают в течение 6 мес. и более. Даже при выраженном улучшении не следует прерывать лечение во избежание рецидива. У детей концентрация лития в крови должна быть в пределах 0,5-1,0 ммоль/л. С профилактической целью применяют 0,6-1,2 г в сутки (под контролем концентрации препарата в плазме крови). Пропущенные дозы не возмещают.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, тяжелые заболевания почек и/или печени, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, беременность, кормление грудью.

**Побочные эффекты.** Диарея, тошнота, рвота, сухость во рту, умеренная полиурия, дисфункция почек, нарушение сердечного ритма, торможение гемопоэза, угнетение функции щитовидной железы, слабый тремор рук, сонливость, алоpecia, акне.

**Особые указания.** Рекомендуется постепенно отменять лечение путем увеличения интервалов между приемами и постепенным снижением дозы. Нельзя применять при нарушениях водно-солевого баланса (бессолевой диете, дефиците натрия, диарее, рвоте). До лечения необходимо определить клиренс креатинина (должен быть не более 0,17 мл/с) и величину остаточного азота, провести ЭКГ-исследование и общий анализ крови, а затем регулярно не менее 1 раза в месяц, контролировать уровень лития в крови через 12 ч после приема последней дозы.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Нейролептики	Увеличение массы тела
Антидепрессанты	Увеличение массы тела
НПВП	Замедление экскреции лития
Салуретические диуретики	Снижение канальцевой реабсорбции натрия. Создается опасность развития гипонатриемии

### **12.6. Ноотропы (нейрометаболические церебропротекторы)**

**Ноотропы** (греч. *noos* — мышление, разум) — лекарственные средства, оказывающие влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие умственную деятельность, стимулирующие познавательные функции, обучение и память, нарушенные повреждающими мозг факторами (инфекцией, травмой, интоксикацией, гипоксией).

Выделяют группу “истинных” ноотропных препаратов, для которых способность улучшать мнестические функции является основным, а иногда и единственным эффектом, и группу ноотропных препаратов смешанного действия (“нейропротекторы”), у которых мнестический эффект дополняется, а нередко и перекрывается другими, не менее значимыми проявлениями действия. Так, эффективность циннаризина, скорее всего, обусловлена его позитивным влиянием на мозговое кровообращение.  $\gamma$ -аминомасляная кислота (аминолон) представляет собой не только тормозной медиатор, но также является субстратом клеточного дыхания и активатором ферментов цикла Кребса. Это способствует оптимизации обмена веществ в нейронах и обуславливает антигипоксическое действие.

Для основного представителя ноотропов — пирацетама свойственно влияние на межнейрональные связи в мозге, в частности на глутаматергические синапсы, что является основой его мнестического действия.

мотропной активности. Улучшение функции глутаматергических синапсов является, в первую очередь, следствием метаболического модулирования средства глутаматных рецепторов за счет усиления их фосфорилирования внутриклеточными протеинкиназами ( $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин-зависимой и диацилглицерин-зависимой). В результате облегчается межполушарная передача и долговременная потенциация в гиппокампе.

Способность улучшать познавательные (когнитивные) функции дала основание обозначать препараты ноотропного ряда как “стимуляторы познания”. Стимулирующее влияние ноотропов на психическую деятельность не сопровождается речевым и двигательным возбуждением, истощением функциональных возможностей организма, развитием привыкания и пристрастия, хотя в некоторых случаях они могут вызывать беспокойство и расстройство сна. Положительным свойством ноотропов является их малая токсичность, хорошая сочетаемость с препаратами других фармакологических групп и практическое отсутствие побочных эффектов и осложнений. Следует, однако, отметить, что фармакологическая активность большинства средств этой группы невысока, эффекты развиваются постепенно (как правило, после нескольких недель приема), что обуславливает необходимость назначения их в больших дозах и в течение длительного времени.

Первоначально ноотропы использовались в основном при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов с органическим поражением мозга. В последние годы их стали широко применять в разных областях медицины, в том числе в гериатрической, акушерской и педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии.

**Гамма-аминомасляная кислота** (международное название — Gamma-aminobutyric acid)

**Фирменные названия:** Aminalon, Gammalon.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,25 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Способствует восстановлению речевых и двигательных функций после нарушения мозгового кровообращения. Оказывает умеренное гипотензивное действие, уменьшает исходно повышенное АД и выраженность обусловленных гипертонией симптомов (головокру-

жение, бессонница), незначительно урежает ЧСС. У больных сахарным диабетом снижает уровень глюкозы в крови, при нормальной гликемии нередко вызывает гипергликемию, обусловленную стимуляцией гликогенолиза.

Концентрация в плазме достигает максимума через 60 мин, затем быстро снижается; через 24 ч в плазме крови не определяется. По экспериментальным данным, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

**Показания к применению.** Поражение сосудов головного мозга (атеросклероз, артериальная гипертензия и др.), цереброваскулярная недостаточность и дисциркуляторная энцефалопатия, нарушение памяти, внимания, речи, головокружение, головная боль, последствия инсульта и черепно-мозговой травмы, алкогольная энцефалопатия, алкогольный полиневрит, умственная отсталость у детей, слабоумие, детский церебральный паралич, эндогенная депрессия с преобладанием астеноипохондрических явлений и затруднением умственной деятельности, симптомокомплекс укачивания (морская и воздушная болезнь).

**Применение.** Назначают внутрь до еды. Взрослым — 1,5-3,75 г в сутки; детям 1-3 лет — 0,5-2,0 г в сутки; 4-6 лет — 2,0-3,0 г в сутки; старше 7 лет — 3,0 г в сутки. Суточную дозу делят на 3 приема; курс лечения — от 2-3 недель до 2-4 мес.

При синдроме укачивания: взрослым — 0,5 г; детям — 0,25 г 3 раза в день в течение 3 суток; для профилактики — в той же дозе в течение 3 дней до возможного укачивания.

**Противопоказания.** Детский возраст (до 1 года), острая почечная недостаточность, беременность (I триместр).

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, бессонница, колебания АД (в первые дни лечения), диспепсия, гипертермия, ощущение жара.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Производные бензодиазепина	Повышение действия гамма-аминомасляной кислоты

**Пирацетам** (международное название — Piracetam)

**Фирменные названия:** Nootropil, Oikamid, Pirabene, Piramem, Piracetam, Piracetam-ratiopharm, Stamin.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,2 г; 0,4 и 0,5 г; капсулы по 0,4 г; сироп, содержащий 0,2 г активного вещества в 1 мл; раствор для инъекций 20 %.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Быстро и практически полностью всасывается при приеме внутрь. Биодоступность — 100 %. Через 30 мин после дозы 2,0 г (внутри) в плазме достигается  $C_{max}$  — 40-60 мкг/мл. С белками плазмы не связывается. Максимальная концентрация в ликворе создается через 2-8 ч. Проникает во все органы и ткани, проходит плацентарный барьер. Избирательно накапливается в коре головного мозга, в основном в лобных, теменных и затылочных долях, мозжечке и базальных ганглиях. Практически не метаболизируется.  $T_{1/2}$  плазмы — 4-5 ч; ликвора — 6-8 ч. Через 30 ч более 95 % выводится почками. У пациентов с почечной недостаточностью  $T_{1/2}$  удлиняется. Выраженные клинические эффекты развиваются после 5-дневного приема.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Психоорганические расстройства сосудистого, травматического и токсического генеза (коматозные состояния, острая фаза травматических поражений мозга и др.), психоорганические синдромы с преобладанием астении, снижения внимания и мыслительных способностей (церебральный атеросклероз, интоксикации, алкоголизм и др.), алкогольная абстиненция и купирование алкогольного делирия, острое отравление морфином и барбитуратами, психозы и астенодепрессивные состояния, вялоапатические дефектные состояния при шизофрении, депрессивные состояния резистентные к антидепрессантам;

*в геронтологии:* нарушение памяти, головокружение, изменение черт личности, болезнь Альцгеймера, атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия, постинсультные умственные и физические дефекты;

*в педиатрии:* профилактика и лечение асфиксии новорожденных, родовая травма и ее последствия, период реконвалесценции после менингита, энцефалита, черепно-мозговой травмы, задержка психического развития, затруднение обучения, расстройства памяти и интеллектуальная недостаточность; коррек-

ция побочных явлений и осложнений терапии психотропными средствами (астении, адинамии, нейролептических кризов с гиперкинезами), кортикальная миоклония, вирусные нейроинфекции (для уменьшения явлений гипоксии и ишемии мозга).

**П р и м е н е н и е.** Взрослым назначают внутрь по 0,8-1,2 г в сутки (до 1,6-2,4 г) в 3 приема; внутривенно струйно или путем инфузии — от 3,0-4,0 г (до 12,0 г) в сутки. При инсульте — 12,0 г в день в течение 2 недель, поддерживающая доза — 4,8 г в сутки; при длительной терапии психоорганического синдрома у пожилых пациентов — 4,8 г в сутки в течение нескольких недель, затем — 1,2-2,4 г в день. При хроническом алкоголизме — 12,0 г в день в период манифестации абстинентного синдрома, поддерживающая доза — 2,4 г. При кортикальной миоклонии начинают с 7,2 г в день, увеличивая дозу на 4,8 г каждые 3-4 дня до достижения 24,0 г в сутки.

Детям в возрасте 3-7 лет назначают внутрь начиная с 0,4 г; средняя терапевтическая доза — 0,8 г; максимальная — 1,0 г; детям 7-12 лет — 0,4 г; 0,8-1,2 г; 1,2-2,0 г соответственно; детям 12-16 лет — 0,8 г; 1,2-1,6 г; 2,4 г соответственно.

При коррекции пониженной обучаемости у детей назначают 3,3 г в сутки, что составляет 8 мл 20 % раствора два раза в сутки (перед завтраком и ужином), терапия продолжается в течение всего учебного года. В случае применения у пациентов с клиренсом креатинина 60-40 мл/мин (концентрация креатинина в сыворотке крови от 1,25 мг/100 мл до 1,7 мг/100 мл) дозу снижают в 2 раза, при клиренсе креатинина 40-20 мл/мин — в 4 раза. Длительность курса в психиатрической практике — 4-6 недель. Курсы рекомендуется повторять 2-3 раза в год как с лечебной, так и с профилактической целью.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Детский возраст (до 1 года), повышенная чувствительность к препарату, геморрагический инсульт, выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин), беременность, кормление грудью.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Головокружение, тремор, нервозность, возбуждение в том числе сексуальное (в единичных случаях), раздражительность, беспокойство, нарушение сна, слабость, сонливость, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, усиление коронарной недостаточности.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Осторожность необходима при назначении пациентам с нарушением гемостаза, во время больших хирургических операций или пациентам с симптомами тяжелого кровотечения. При лечении больных кортикальной миоклонией следует избегать резкого прекращения лечения (риск возобновления приступов). Следует иметь в виду, что развитие побочных явлений наиболее характерно для пациентов с психическими расстройствами, обострение коронарной недостаточности чаще возникает у пожилых больных; в этих случаях необходимо снизить дозу или прекратить терапию. При возникновении нарушений сна рекомендуется отменить вечерний прием, увеличив дневную дозу препарата. С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антиангинальные средства	Повышение действия антиангинальных средств. Снижение потребности в нитроглицерине
Антидепрессанты	Повышение действия антидепрессантов

## 12.7. Психостимуляторы

**Психостимуляторы** — лекарственные средства, устраняющие утомление, повышающие умственную и физическую работоспособность, а также временно уменьшающие потребность во сне.

К психостимуляторам относятся производные сидномимина (сиднокарб) и метилксантина (кофеин). Подобными свойствами обладают препараты из некоторых растений: жень-шеня, китайского лимонника, элеутерококка.

Психостимулирующий механизм действия кофеина связан с конкурентной блокадой аденозиновых рецепторов (типа A1). Вследствие этого устраняется угнетающее влияние аденозина на нейроны.

Действие фенамина объясняется возбуждающим влиянием на восходящую ретикулярную формацию ствола мозга за счет усиления высвобождения нейронами НА. Это приводит к возбуждению коры головного мозга, а также к повышению АД и развитию тахикардии. К фенамину развивается психическая зависимость (абстиненция), проявляющаяся снижением работоспособности и плохим настроением. Это определило запрет на производство фенамина для медицинского применения.

Психостимулирующее действие мезокарба менее выражено, чем у фенамина; также отсутствуют возбуждающее действие на ССС и абстинентный синдром.

**Мезокарб** (международное название — Mesocarb)

**Фирменные названия:** Mesocarb, Sydnocarb.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,005 и 0,01 г.

**Фармакологические свойства.** Стимулирующее действие развивается постепенно (отсутствует резкий начальный активирующий эффект), не сопровождается выраженной эйфорией и двигательным возбуждением. При приеме внутрь хорошо всасывается.

**Показания к применению.** Астенические состояния, сопровождающиеся заторможенностью, вялостью, апатией, снижением работоспособности, повышенной сонливостью; ступорозные, субступорозные и апатобулические состояния; астеноневротические расстройства после перенесенных интоксикаций, инфекций, черепно-мозговых травм, при физическом и психическом переутомлении, невротические расстройства с заторможенностью, вялотекущая шизофрения с астеническими и апатобулическими расстройствами (при отсутствии продуктивной симптоматики); коррекция побочных эффектов нейролептиков (астенические явления) и транквилизаторов бензодиазепинового ряда (сонливость, миорелаксация); алкоголизм, алкогольная адинамическая депрессия, абстинентный синдром. У детей применяют при задержке умственного развития, адинамии, органических заболеваниях ЦНС с преобладанием вялости, заторможенности, астении, а также при энурезе.

**Применение.** Назначают внутрь (до еды) 1-2 раза в сутки в первой половине дня. Взрослым: начальная доза — 0,005 г в

сутки; при необходимости — до 0,015-0,05 г в сутки; поддерживающая доза — 0,005-0,01 г в сутки, высшая разовая доза — 0,075 г; суточная — 0,15 г. Детям, ослабленным пациентам и людям пожилого возраста — 0,0025-0,005 г в сутки в 2 приема.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, психомоторное возбуждение, атеросклероз, артериальная гипертензия.

**Ограничения к применению.** Беременность, кормление грудью.

**Побочные эффекты.** Головная боль, раздражительность, беспокойство, снижение аппетита, анорексия, повышение АД, аллергические реакции; у пациентов с имевшейся ранее продуктивной психопатологической симптоматикой — обострение бреда и галлюцинаций.

**События указания.** Не следует принимать в вечерние часы (возможно нарушение сна). Не рекомендуется длительное непрерывное применение. При отсутствии лечебного эффекта в течение 3-4 суток дальнейшее применение нецелесообразно.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антиангинальные средства	Повышение действия антиангинальных средств. Снижение потребности в нитроглицерине

#### **Вопросы и задания для самоконтроля**

1. Для проведения нейролептанальгезии совместно с фентанилом используют:

- а) галоперидол;
- б) клозапин;
- в) дроперидол;
- г) сульпирид;
- д) все перечисленное выше.

2. Укажите показания к применению солей лития:

- а) привыкание к психотропным препаратам;
- б) мигрень;

- в) синдром Меньера;
- г) предупреждение приступов маниакально-депрессивного психоза;
- д) все перечисленные выше.

3. К психостимуляторам относятся следующие препараты:

- а) настойка лимонника;
- б) настойка элеутерококка;
- в) сиднокарб;
- г) кофеин;
- д) все перечисленные выше.

## Глава 13

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной анальгезии; приобрести навыки анализа и представления информации об анальгетических препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Обезболивающим (анальгезирующим) действием в известной степени обладают многие ЛС. К ним относятся представители различных фармакологических групп. В частности, нитроглицерин устраняет боль при стенокардии; атропин — при различных коликах (кишечной, почечной и т.п.). В первом случае это происходит за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и улучшения его доставки, во втором — за счет снижения тонуса гладкой мускулатуры кишечной трубки, мочеточников (спазмолитическое действие). Тем не менее к анальгезирующим могут быть отнесены только те ЛС, которые подавляют болевую чувствительность и не угнетают другие виды чувствительности (слуховую, тактильную и др.).

Выделяют две группы обезболивающих средств (анальгетиков):

- ❖ *наркотические (опиоидные) анальгетики* — наряду с обезболивающим действием влияют на сознание, эмоции и способны вызывать привыкание и наркотическую зависимость (пристрастие, физическая зависимость, наркомания). Из-за способности вызывать наркоманию эта группа ЛС получила название “наркотические” анальгетики;

- ❖ *ненаркотические (неопиоидные) анальгетики* — обезболивающее действие обычно сочетается с жаропонижающим и выраженным в разной степени противовоспалительным действием, к препаратам этой группы не развивается привыкание.

### 13.1. Наркотические анальгетики

Наркотические анальгетики называют опиоидными потому, что одним из основных представителей этой группы является препарат морфин — алкалоид опия, выделяемого из снотворного мака (*Papaver somniferum*). Опиум впервые получен аптекарем В. Сертюрнером (1806), хотя о действии снотворного мака знали еще в Древней Греции.

Наркотические анальгетики получают из природного сырья (морфин, кодеин), а также синтетическим путем — синтетические опиаты. Обезболивающее действие наркотических анальгетиков обусловлено их способностью имитировать влияние эндогенных опиоидов ( $\beta$ -эндорфина, энкефалинов, динорфина). Важным элементом антиноцицептивной системы мозга являются опиодергические нейроны, которые образуют на других нейронах, имеющих отношение к проведению болевых (ноцицептивных) импульсов, синапсы (аксо-аксональные и аксо-дендритные). На постсинаптической мембране нейронов, образующих такие синапсы, имеются опиатные рецепторы ( $\mu$ -,  $\delta$ - и/или  $\kappa$ -типов). Любой тип этих рецепторов сопряжен с потенциалзависимыми  $K^+$ - или  $Ca^{2+}$ -каналами мембран нейронов. Активация эндо- и/или экзогенными опиатами опиатергических нейронов (т.е. опиаты являются агонистами), локализованных на терминалах нейрона входа, прекращает процесс высвобождения терминального медиатора, а следовательно, и передачу ноцицептивного импульса с С-афферента на спиноталамический нейрон. Так как в А-афферентах опиатные рецепторы отсутствуют, то передача импульсов другой модальности (тактильные) не нарушается. Активация же локализованных на дендритах опиатных рецепторов приводит к усилению выхода  $K^+$  и гиперполяризации дендрита, что также нарушает передачу ноцицептивных импульсов (передача импульсов другой модальности при этом не изме-

няется). Описанные механизмы антиноцицепции осуществляются на уровне гипоталамуса, неспецифических ядер таламуса, лимбических образований мозга и спинного мозга. Многоуровневое влияние наркотических анальгетиков на синапсы, переключающие ноцицептивные импульсы с нейрона на нейрон в спинном мозге и внелемнисковой системе, способствует устранению не только восприятия (перцепция) боли, повышая порог болевой чувствительности, но также вегетативного и эмоционального компонентов ноцицептивной реакции. Это также делает их эффективными при болях различного генеза: травматических, ишемических, воспалительных и спастических. Не эффективны наркотические анальгетики при невропатических (фантомных) болях.

Основной социальной проблемой применения наркотических анальгетиков является наркотическая зависимость, проявлением которой выступает абстинентный синдром. Клинически проявляется тошнотой, рвотой, диареей, беспокойством (затем депрессией), абдоминальными болями, болями в мышцах, суставах и др. Специфической является триада признаков: расширение зрачка (мидриаз), пиломоторная реакция (“гусиная кожа”) и дегидратация (из-за рвоты, усиленного потовыделения и диареи). Чем выше сродство препарата к  $\mu$ -опиатным рецепторам (например, морфин) и/или чем больше его  $T_{1/2}$ , тем значительней выражено влечение к его повторному применению (соответственно выше вероятность развития наркомании). Агонисты же  $\kappa$ -опиатных рецепторов (буторфанол), активирующие их в терминалях аксонов мезолимбических нейронов, нарушая высвобождение ими ДА, не вызывают наркотической зависимости. Морфин и сходные с ним по действию препараты вызывают возбуждение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к сужению зрачка и замедлению ЧСС. Дыхательный же центр угнетается, в результате чего уменьшается частота и глубина дыхания. Токсические дозы морфина могут привести к развитию дыхания Чейна-Стокса. В качестве антидота используют конкурентные антагонисты морфина (налоксон), блокирующие опиатные рецепторы. Наркотические анальгетики, имеющие свойства агонистов/антагонистов опиатных рецепторов (пентазоцин) практически не угнетают дыхательный центр.

Основными показаниями к применению наркотических анальгетиков является облегчение боли (душевной и физической) у

онкологических больных в терминальном периоде, а также боли травматического (в том числе послеоперационные), ишемического (инфаркт миокарда, эндартериит), спастического (различные колики) генеза, профилактика болевого шока.

Следует отметить, что для опиоидных анальгетиков характерно достаточно быстрое развитие привыкания (снижение эффективности при введении прежней дозы). Обычно такой феномен развивается через 1-2 недели систематического применения препарата. Это является причиной вынужденного постепенного увеличения дозы для достижения необходимого эффекта. С увеличением дозы препарата выраженность его первоначального действия восстанавливается.

Общие противопоказания для морфина и других наркотических анальгетиков, лишенных антагонистических свойств, являются абсолютными: состояния, сопровождающиеся угнетением дыхательного центра (при бронхиальной астме, травмах головы или повреждениях головного мозга, сопровождающихся повышением внутричерепного давления). Нецелесообразно применение морфина для обезболивания родов из-за угнетения родовой деятельности и дыхательного центра у плода.

Комбинирование наркотических анальгетиков с другими ЛС осуществляется для потенцирования обезболивающего эффекта. Целесообразной является комбинация наркотических и ненаркотических анальгетиков, так как они имеют различные механизмы обезболивающего действия. Недопустимой является комбинация агонистов (морфин) с агонистами/антагонистами (пентазоцин). Это может привести к ослаблению обезболивающего действия из-за блокады пентазоцином  $\mu$ -рецепторов, а также может индуцировать абстинентный синдром.

<b>Морфин</b> (международное название — Morphine)
---

**Фирменные названия:** Morphine hydrochloride, Morphilong.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** раствор для инъекций 1 % в ампулах.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Возбуждает опиатные рецепторы ЦНС ( $\mu$ -,  $\delta$ -, и  $\kappa$ -), понижает возбудимость болевого и кашлевого центров: оказывает противошоковое действие при травмах. Вызывает снотворный эффект, эйфорию, активацию блуждающего нерва и появление брадикардии. Инги-

бирует условные рефлексy, понижает суммационную способность ЦНС, потенцирует действие депримирующих средств. Стимулирует нейроны глазодвигательных нервов, суживает зрачок (миоз). Может возбуждать хеморецепторные пусковые зоны продолговатого мозга и индуцировать рвоту (у некоторых пациентов угнетает рвотный центр). Повышает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов: сфинктеров Одди, мочевого пузыря, антральной части желудка, кишечника, желчевыводящих путей, бронхов. Ослабляет перистальтику, замедляет движение пищевых масс, способствует развитию запора. Тормозит секрецию ЖКТ, стимулирует выделение антидиуретического гормона и уменьшает мочеотделение. Понижает основной обмен и температуру тела. Угнетает дыхательный центр (малые дозы урежают и увеличивают глубину дыхательных движений, большие — усугубляют урежение и делают дыхание менее глубоким, снижая легочную вентиляцию; токсические дозы индуцируют периодическое дыхание Чейна-Стокса и последующую остановку дыхания). Понижает возбудимость кашлевого центра.

Быстро всасывается в системный кровоток при пероральном и парентеральном введении, имеет невысокую биодоступность (метаболизируется при “первом прохождении” через печень). Большая часть дозы конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени и кишечнике, образуя неактивный морфин-3-глюкуронид и активный морфин-6-глюкуронид; сохраняют активность и продукты биотрансформации (норморфин, кодеин и сложный эфир морфина и серной кислоты). В крови около 35 % связано с белками. Проникает через гистогематические барьеры. Распределяется по всему организму, преимущественно в почки, печень, легкие и селезенку, менее — в мозг и мышцы. Определяется в спинномозговой жидкости (в том числе в форме активного морфин-6-глюкуронида), плаценте, грудном молоке. В среднем  $T_{1/2}$  — 1,7 ч для морфина и 2,4-6,7 ч для морфина-3-глюкуронида. Около 10 % экскретируется с желчью и фекалиями, остальное — с мочой в виде конъюгатов. За 24 ч выделяется 90 % дозы, следовые количества определяются в моче через 48 ч. Действие развивается через 10-15 мин при подкожной инъекции и продолжается 3-5 ч.

**Показания к применению.** Боль, интенсивная хроническая, не купируемая другими анальгетиками (например, при онкологических заболеваниях), премедикация, бессонница, обусловленная сильными болями, выраженный сухой кашель,

одышка при острой сердечной недостаточности; рентгенологическое исследование желудка, 12-перстной кишки и желчного пузыря (повышает тонус желудка, усиливает его перистальтику, ускоряет опорожнение и вызывает растяжение 12-перстной кишки контрастным веществом).

**Применение.** Назначают морфин внутримышечно или подкожно по 1 мл. Максимальная разовая доза — 0,02 г; суточная — 0,05 г.

**Противопоказания.** Дыхательная недостаточность, абдоминальная боль неясной этиологии, тяжелая печеночная недостаточность, травма головного мозга или внутричерепная гипертензия, эпилептический статус, острая алкогольная интоксикация, делирий, детский возраст (до 2,5 лет).

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, запор, диарея, холестаза, задержка мочи, угнетение дыхания, галлюцинации, делирий, повышение внутричерепного давления, физическая и психическая зависимость (после 1-2 недель регулярного приема), синдром “отмены”: зевота, мидриаз, слезотечение, выделения из носа, чихание, мышечные подергивания, головная боль, астения, потливость, беспокойство, раздражительность, бессонница, анорексия, снижение массы тела, дегидратация, боль в конечностях, абдоминальные и мышечные боли, тахикардия, неровное дыхание, гипертермия, гипертензия.

**Передозировка.** Показано поддержание жизненно важных функций, введение специфических антагонистов (налоксон, налорфин, левалорфан).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Нейролептики	Взаимное усиление терапевтического и побочных эффектов
Транквилизаторы	Взаимное усиление терапевтического и побочных эффектов

**Бупренорфин** (международное название — Buprenorphine)

**Фирменные названия:** Bupranal, Buprenorphin hydrochlorid, Noran.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций 0,03 %; таблетки подъязычные по 0,0002 и 0,0004 г.

**Фармакологические свойства.** Частичный агонист опиоидных рецепторов подтипа  $\mu$ - и антагонист  $\kappa$ -рецепторов. В меньшей степени, чем морфин, вызывает привыкание и лекарственную зависимость.

При сублингвальной аппликации  $C_{max}$  в плазме достигается в среднем через 1 ч.  $T_{1/2}$  при внутримышечном и сублингвальном применении — 3-6 ч. Равномерно распределяется по тканям, проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени, продукты метаболизма выделяются с желчью, незначительное количество экскретируется почками.

**Показания к применению.** Болевой синдром высокой интенсивности (после оперативных вмешательств, у онкологических больных, при инфаркте миокарда, почечная колика, ожоги).

**Применение.** Назначают внутривенно, внутримышечно и сублингвально. Разовая доза для взрослых при внутривенном и внутримышечном введении — 0,00015-0,0003 г/кг. При необходимости инъекции повторяют каждые 3-4 ч. Разовая доза для детей — 0,00025 г/кг, максимальная суточная — 0,002 г/кг. При сублингвальном приеме — 0,0002-0,0004 г с интервалом между приемами 6-8 ч.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, физическая зависимость.

**Ограничения к применению.** Дыхательная и печеночно-почечная недостаточность, черепно-мозговые травмы, беременность, кормление грудью (кормящие матери должны прекратить грудное вскармливание).

**Побочные эффекты.** Головная боль, головокружение, потливость, сухость во рту, тошнота, рвота.

**Передозировка.** Угнетение дыхательного центра. Лечение: вводят налоксон, а также симптоматические средства.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Нейролептики	Взаимное усиление терапевтического и побочных эффектов
Транквилизаторы	Взаимное усиление терапевтического и побочных эффектов

**Буторфанол** (международное название — Butorphanol)

**Фирменные названия:** Beforal, Butorphanol, Moradol, Stadol, Stadol NS.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** раствор для инъекций 0,2 %; дозированный аэрозоль для интраназального применения, одна доза содержит 0,001 г активного вещества.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Обладает агонист-антагонистическими свойствами по отношению к опиоидным рецепторам: стимулирует κ- и блокирует μ-рецепторы.

Стимулирует рвотный центр, вызывает сужение зрачков, повышает системное АД, давление в легочной артерии, конечное диастолическое давление в левом желудочке и ОПСС. Незначительно влияет на гладкую мускулатуру кишечника; не угнетает диурез, не вызывает спазм сфинктера Одди.

Абсорбируется в системный кровоток при внутримышечном введении через 10-15 мин, со слизистой носа — через 15 мин. Связывание с белками плазмы — 80 %. Проходит гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический и плацентарный. Метаболизируется в печени. Выводится (преимущественно в виде метаболитов) с мочой (70-80 %) и с калом (15 %); в неизменном виде с мочой выделяется лишь 5 %. Концентрация в грудном молоке матери, получающей препарат внутримышечно в дозе 0,002 г 4 раза в сутки, составляет 4 мкг/л.  $T_{1/2}$  у молодых пациентов составляет 4,7 ч, у пожилых — 6,6 ч, у больных с выраженными нарушениями функции почек — 10,5 ч.

После внутривенного введения действие наступает сразу, при внутримышечном — через 10 мин. Максимальный анальгезирующий эффект развивается через несколько минут после внутривенного и через 30-60 мин после внутримышечного введения, сохраняется в течение 3-4 ч.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Болевой синдром средней и сильной выраженности: в послеоперационном периоде, для обезболивания родов, при мигрени, для премедикации и общей анестезии.

**П р и м е н е н и е.** Дозы устанавливаются индивидуально. Для купирования болевого синдрома назначается внутривенно или внутримышечно в средних дозах — 0,001 и 0,002 г (соответственно) однократно, при необходимости (в зависимости от интенсивности болей) — по 0,0005-0,002 г внутривенно или

0,001-0,004 г внутримышечно каждые 3-4 ч. В период предоперационной подготовки — 0,002 г внутривенно за 60-90 мин, во время операции — 0,0005-0,001 г внутривенно в несколько введений. У рожениц — по 0,001-0,002 г внутривенно или внутримышечно однократно, при необходимости — повторно через 4 ч.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, беременность (за исключением болевого синдрома при родах), период лактации.

**Побочные эффекты.** Сонливость, головокружение, тошнота и рвота, головные боли, ощущение жара, тахикардия, сухость во рту, гастралгия, тревога, спутанность сознания, эйфория, нервозность, парестезии, нарушение остроты зрения, лабильность АД, нарушение мочеиспускания, привыкание, лекарственная зависимость, аллергические реакции (крапивница, зуд).

**Передозировка.** Гипервентиляция, кома, сердечная и/или сосудистая недостаточность. Лечение: непрерывное наблюдение за легочной вентиляцией, системной гемодинамикой, температурой тела; при развитии комы — искусственная вентиляция легких. Специфическим антагонистом является налоксон.

**Сособые указания.** С осторожностью назначают в период подготовки к родам, при черепно-мозговых травмах, угнетении дыхания, эмоциональной неустойчивости, больным с наркотической зависимостью в анамнезе, при нарушениях функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы, престарелым, при работе с механизмами и вождении транспортных средств.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Усиление угнетающего действия на ЦНС
Антигистаминные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС
Нейролептики	Взаимное усиление терапевтического и побочных эффектов
Транквилизаторы	Взаимное усиление терапевтического и побочных эффектов

**Трамадол** (международное название — Tramadol)

**Фирменные названия:** Mabron, Mengesic, Sintradon, Tradol, Tramadol, Gramal.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** раствор для инъекций 5 % в ампулах; капсулы по 0,05 г; раствор для приема внутрь, содержащий 0,1 г активного вещества в 1 мл; свечи ректальные по 0,1 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Активирует опиатные рецепторы ( $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -) на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы, в головном мозге и ЖКТ; способствует открытию калиевых и кальциевых каналов, вызывает гиперполяризацию мембран и тормозит проведение нервного импульса. Замедляет разрушение катехоламинов и стабилизирует их содержание в ЦНС. Анальгезирующий эффект обусловлен снижением активности ноцицептивной и увеличением антиноцицептивной систем организма. Седативно влияет на кору головного мозга, угнетает кашлевой и дыхательный центры, возбуждает пусковую зону рвотного центра, ядра глазодвигательного нерва; вызывает спазм гладких мышц сфинктеров.

После приема внутрь быстро и полно всасывается (90 %), абсолютная биодоступность — 68 %.  $C_{max}$  достигается через 2 ч. Связан с белками плазмы на 20 %. Объем распределения зависит от способа введения и составляет 306 и 203 л после перорального или внутривенного введения соответственно. Проходит через гематоэнцефалический и другие гистогематические барьеры, включая плацентарный, секретируется в грудное молоко. Биотрансформация осуществляется в печени путем деметилирования и конъюгации с образованием 11 метаболитов (1 из них — активный). Экскретируется преимущественно почками (90 %) и кишечником (около 10 %). При нарушении функций печени и почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин) замедляется элиминация.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Болевой синдром средней интенсивности при злокачественных новообразованиях, острый инфаркт миокарда, травма, диагностические и терапевтические процедуры, невралгия.

**П р и м е н е н и е.** Назначают: внутрь взрослым и детям старше 14 лет — 0,05 г (повторно — не раньше чем через 30–60 мин). Парентерально — 0,05–0,1 г; ректально — 0,1 г (повторное введение свечей возможно через 3–5 ч). Максимальная суточная

доза — 0,4 г. Детям в возрасте 2-14 лет внутрь (капли) или парентерально — 0,001-0,002 г/кг массы тела.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, острое алкогольное отравление и интоксикация депримирующими средствами и препаратами, угнетающими ЦНС, эпилепсия, нарушение функций печени и почек, беременность, период лактации, ранний детский возраст (до 2 лет).

**Побочные эффекты.** Развитие зависимости, синдрома отмены, привыкание, головокружение, заторможенность, угнетение дыхания, дисфория, эйфория, снижение когнитивных способностей, судороги, рвота, тахикардия, сердцебиение, гипотония, коллапс, тошнота, боли в эпигастрии, запоры, затрудненное мочеиспускание, аллергические реакции.

**Передозировка.** Угнетение дыхания, вплоть до апноэ, судороги, сужение зрачка, анурия, кома. Лечение: вводят налоксон (специфический антагонист) внутривенно, промывают желудок, поддерживают жизненно важные функции.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Усиление действия алкоголя
Аналептики	Уменьшение действия трамадола
Средства для наркоза	Усиление действия средств для наркоза
Нейролептики	Возможно появление судорог
Психостимуляторы	Уменьшение действия трамадола
Седативные средства	Усиление действия седативных средств
Снотворные средства	Усиление действия снотворных средств
Транквилизаторы	Усиление действия транквилизаторов

**Тримеперидин (международное название — Trimeperidine)**

**Фирменное название:** Promedol.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций 1 % и 2 % в ампулах.

**Фармакологические свойства.** По сравнению с морфином оказывает более слабое и кратковременное обезболивающее действие, меньше влияет на дыхательный, рвотный и

вагусный центры, не вызывает спазма гладкой мускулатуры (кроме миометрия), оказывает умеренное спазмолитическое и снотворное действие. При внутривенном введении  $C_{\max}$  (9 мкг/мл) достигается через 15 мин, затем наблюдается быстрое снижение содержания в плазме, и через 2 ч определяются лишь следовые концентрации. При подкожном и внутримышечном введении действие начинается через 10-20 мин и продолжается 3-4 ч и более; прием внутрь вызывает анальгезирующий эффект в 1,5-2 раза слабее, чем инъекционное введение аналогичной дозы.

**Показания к применению.** Выраженный болевой синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты, тромбоз почечной артерии, тромбоэмболия артерий конечностей и легочной артерии, острый перикардит, воздушная эмболия, инфаркт легкого, острый плеврит, спонтанный пневмоторакс, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, перфорация пищевода, хронический панкреатит, печеночная и почечная колики, паранефрит, острая дизурия, инородные тела мочевого пузыря, прямой кишки, уретры, парафимоз, приапизм, острый простатит, острый приступ глаукомы, каузалгия, острые невриты, пояснично-крестцовый радикулит, острый везикулит, таламический синдром, ожоги, травмы, протрузия межпозвоночного диска, злокачественные новообразования, послеоперационный период), острая левожелудочковая недостаточность, отек легких, кардиогенный шок, подготовка к операции (премедикация), роды (обезболивание и стимуляция), высокая лихорадка, посттрансфузионные осложнения, отравления атропином, барбитуратами, бензином, борной кислотой, крепкими кислотами, окисью углерода, скипидаром, формалином, укусы змей, каракурта.

**Применение.** Назначают подкожно, внутримышечно и внутривенно — по 1 мл 1 % или 2 % раствора; максимальная доза для взрослых: разовая — 0,04 г, суточная — 0,16 г.

**Противопоказания.** Дыхательная недостаточность, общее истощение, ранний детский (до 2 лет) и старческий возраст.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, слабость, головокружение, угнетение дыхательного центра, привыкание, физическая зависимость.

**Особенности применения.** В комбинации с дроперидолом и другими нейролептиками тримеперидин используют для нейролептанальгезии.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Холинолитики	Усиление действия холинолитиков
Миотропные спазмолитики	Усиление действия миотропных спазмолитиков

**Пентазоцин (международное название — Pentazocine)**

**Фирменные названия:** Fortwin, Fortral.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** раствор для инъекций 3 % в ампулах; таблетки по 0,05 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Взаимодействует с опиатными рецепторами, расположенными во многих отделах ЦНС, включая кору мозга, лимбическую систему, таламус, гипоталамус и в периферических тканях, что вызывает активацию антиноцицептивной системы и изменение эмоционального восприятия боли. Наряду с этим способен вытеснять морфин из связи с опиатными рецепторами, обуславливая развитие абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам. Другие эффекты препарата, такие как активация рвотного центра, угнетение дыхания, обстипирующее действие, брадикардия, снижение АД и миоз также связаны с воздействием на опиатные рецепторы.

Хорошо всасывается после орального, внутримышечного и подкожного введения. Связь с белками плазмы составляет 50-60 %. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов.  $T_{1/2}$  — 2-3 ч. Экскретируется почками, 5-13 % выводится в неизменном виде. Начало эффекта и его максимальная выраженность отмечаются соответственно через 2-3 мин и 15-30 мин после внутривенного введения; через 15-30 мин и 30-60 мин после внутримышечного и энтерального введения. Продолжительность действия — до 3 ч.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Выраженный болевой синдром, инфаркт миокарда.

**П р и м е н е н и е.** Внутрь, взрослым по 0,05 г 3-4 раза в день перед едой, при необходимости разовую дозу увеличивают до 0,1 г; максимальная суточная доза внутрь — 0,35 г; подкожно и внутримышечно: взрослым — по 0,03-0,045 г, при необходимости повтор-

ное введение через 3-4 ч; детям 1-6 лет — из расчета 0,001 г/кг массы тела в сутки; внутривенно: взрослым — по 0,03 г, при необходимости повторное введение через 2-3 ч; детям — не более 0,0005 г/кг в сутки.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, черепно-мозговая травма, органические поражения мозга, эпилепсия, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, печеночно-почечная недостаточность.

**Ограничения к применению.** Беременность, кормление грудью, с осторожностью применяют у детей до 2 лет.

**Побочные эффекты.** Привыкание, лекарственная зависимость, синдром “отмены”, угнетение дыхания, бронхоспазм, тошнота, рвота, запоры, атония мочевого пузыря, состояние наркотического опьянения, аритмии, колебания АД, аллергические реакции.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Усиление действия алкоголя
Средства для наркоза	Усиление действия средств для наркоза
Седативные средства	Усиление действия седативных средств
Снотворные средства	Усиление действия снотворных средств
Транквилизаторы	Усиление действия транквилизаторов

**13.2. Конкурентные антагонисты наркотических анальгетиков**

**Налоксон** (международное название — Naloxone)

**Фирменные названия:** Internon, Naloxon hydrochlorid.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций 0,04 % в ампулах.

**Фармакологические свойства.** Блокатор опиатных рецепторов. Предупреждает или купирует вызванные агонистами угнетение дыхания и ЦНС, гипотонию, а также дисфорический и психотические эффекты агонистов-антагонистов.

Анальгезирующей активностью не обладает, не вызывает эйфорию, угнетение дыхания, обстипацию. К нему не развивается толерантность и лекарственная зависимость. У наркоманов провоцирует абстинентный синдром.  $T_{1/2}$  — 30-80 мин. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой. После введения эффект развивается через 2 мин и продолжается 30-240 мин (в зависимости от дозы и способа введения).

**Показания к применению.** Лечение и диагностика острого отравления наркотическими анальгетиками, гипотония при септическом шоке, кома при остром алкогольном отравлении.

**Применение.** Назначают внутривенно по 0,0004-0,002 г препарата, при отсутствии эффекта инъекции повторяют с интервалом в 2-3 мин. Если самостоятельное дыхание не восстанавливается после введения 0,01 г вещества, диагноз отравления наркотическими анальгетиками как причина дыхательной супрессии, ставится под сомнение.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату.

**Ограничения к применению.** Органические заболевания сердца, лекарственная зависимость к наркотическим анальгетикам, беременность, кормление грудью (следует прекратить грудное вскармливание), детский возраст.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, тахикардия, гипертензия, тремор, нарушение сердечной проводимости.

### **13.3. Ненаркотические анальгетики**

Высокая эффективность НПВП при болях воспалительного генеза не означает, что анальгетическое действие является следствием противовоспалительного, поскольку обезболивающее действие развивается через 20-30 мин после приема препарата, а противовоспалительное через 2-12 ч. К тому же некоторые ненаркотические анальгетики (парацетамол) обладают слабо выраженным противовоспалительным действием.

В пользу различных механизмов анальгетического действия наркотических и ненаркотических обезболивающих средств свидетельствуют различия в спектре их применения (соответственно эффективности). Также ненаркотические анальгетики в отличие

от наркотических не влияют на эмоциональные и вегетативные (в частности, гемодинамические) проявления болевой реакции. Полагают, что ненаркотические анальгетики угнетают проведение от ноцицепторов импульсов на уровне спинного мозга и релейных ядер таламуса, не оказывая существенного влияния на участвующие в ноцицептивной реакции внелемнисковые структуры мозга.

Уровень возбудимости нейронов релейных ядер вентробазального таламуса и спинного мозга, скорее всего, модулируется простагландинами (в частности, ПГ), так как при наличии источника боли уровень ПГ в спинном мозге повышается. Ненаркотические анальгетики, так же как и НПВП, ингибируют ЦОГ и уменьшают образование ПГ из арахидоновой кислоты. Вероятнее всего, именно это является основой центрального компонента анальгетического действия ненаркотических анальгетиков.

Уменьшение образования простагландинов в очаге воспаления способствует снижению возбуждающего влияния ПГ на окончание дендритов С-афферентных нейронов, а дефицит ПГ E<sub>2</sub> сопровождается понижением их чувствительности к раздражающему действию медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин), вызывающих боль.

Влиянием на синтез простагландинов в гипоталамусе объясняется жаропонижающее действие НПВП и ненаркотических анальгетиков. Известно, что микробные пирогены увеличивают свободную фракцию простагландинов (ПГ E<sub>2</sub>) в мозге; снижая его концентрацию в области терморегулирующего центра гипоталамуса, эти ЛС не столько понижают теплопродукцию при лихорадке, сколько усиливают теплоотдачу за счет расширения сосудов кожи, усиления потоотделения и дыхания.

### 13.3.1. Производные парааминофенола

**Парацетамол** (международное название — Paracetamol)

*Фирменные названия:* Acamol-Teva, Aminadol, Aldolor, Acetaminophen, Dafalgan, Deminofen, Depon, Dolipran, Calpol, Lekadol, Mexalen, Miralgin, Panadol, Panadol baby and infant, Panadol junior, Paramol, Paracet, Paracetamol, Paracetamol Berlin-Chemie, Paracetamol Rivopharm, Paracetamol-ratiopharm, Pyremol, Tylenol, Efferalgan.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,08 г; 0,325 и 0,5 г; таблетки “шипучие” по 0,5 г; капсулы по 0,5 г; раствор для приема внутрь, содержащий 0,12 г; 0,15 или 0,2 г активного вещества в 5 мл раствора; сироп, содержащий 0,12; 0,125; 0,15 или 0,2 г активного вещества в 5 мл; раствор для инъекций 15 % в ампулах; свечи ректальные по 0,08 г; 0,1 г; 0,125 г; 0,15 г; 0,17 г; 0,25 г; 0,5 г; 0,6 и 1,0 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Парацетамол — ненаркотический анальгетик/антипиретик, обладает анальгезирующим, антипиретическим и незначительно выраженным противовоспалительным эффектом. Ингибирует ЦОГ преимущественно в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции. Незначительное влияние на образование простагландинов в периферических тканях обуславливает отсутствие у препарата негативного влияния на водно-солевой обмен (задержка натрия и воды в организме) и слизистую оболочку пищеварительного тракта.

Быстро всасывается из ЖКТ, связывается с белками плазмы.  $T_{1/2}$  из плазмы — 1-4 ч. Метаболизируется в печени с образованием глюкуронида и сульфата парацетамола. Выводится почками преимущественно в виде продуктов конъюгации, менее 5 % экскретируется в неизменном виде.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Боль слабой и умеренной интенсивности (головная и зубная боль, мигрень, боль в спине, артралгия, миалгия, невралгия, альгоменорея), лихорадочный синдром при простудных заболеваниях.

**П р и м е н е н и е.** Назначают внутрь и ректально: взрослым и детям старше 12 лет — по 0,5-1,0 г 4 раза в сутки; максимальная суточная доза — 4,0 г; курс лечения — 5-7 дней. Детям 6-12 лет — 0,24-0,48 г; 1-6 лет — 0,12-0,24 г; от 3 мес. до 1 года — 0,024-0,120 г до четырех раз в сутки в течение 3 дней. Растворимые таблетки перед приемом растворяют в 1/2 стакана воды.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, нарушение функций почек и печени.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Аллергические реакции (кожный зуд, сыпь, крапивница, отек Квинке), тошнота, анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, при длительном применении в высоких дозах — гепатотоксическое действие, гемолитическая анемия, апластическая анемия, панцитопения, нефротоксические действие.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Риск передозировки возрастает у больных с алкогольными заболеваниями печени нецирротического характера.

Парацетамол может искажать результаты лабораторных исследований при количественном определении содержания глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Барбитураты	Снижение жаропонижающего действия парацетамола
Метоклопрамид	Повышение всасывания парацетамола в ЖКТ
Непрямые антикоагулянты	Повышение действия непрямых антикоагулянтов
Холестирамин	Снижение всасывания парацетамола в ЖКТ

### **13.3.2. Производные пиразолона**

В настоящее время использование в клинической практике производных пиразолона является нецелесообразным. В бывшем СССР еще в начале 70-х гг. были опубликованы результаты исследований, обращающие внимание на ПД метамизола: сыпания на коже — 38 % больных, депрессия — 12 %, повышение температуры тела — 9 %, анафилактический шок — 7 %, бронхоспазм — 4 %. В эти же годы проблему ПД метамизола начали тщательно изучать в зарубежных странах. Результатом этого изучения стало исключение с 1977 года из продажи препаратов анальгина и содержащих его препаратов в таких странах, как Австралия, США, Великобритания, Швеция, Израиль и др. или значительное ограничение его применения и введение продажи только по рецепту (Германия, Дания, Швейцария, Япония и др.) На сегодняшний день более 40 стран провели такие мероприятия. В Украине наметилась та же тенденция. Метамизол натрия (анальгин) предложено перевести в разряд рецептурных ЛС.

**Метамизол натрия** (международное название — *Metamizole sodium*)

**Фирменные названия:** Analgin, Анальгин-Дарница, Анальгин-КМП.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,5 г; раствор для инъекций 25 % или 50 % в ампулах.

**Фармакологические свойства.** Механизм противовоспалительного, анальгезирующего и жаропонижающего действия обусловлен ингибированием ЦОГ и блокированием синтеза простагландинов и арахидоновой кислоты, а также нарушением проведения болевых экстра- и проприорецептивных импульсов, повышением порога возбудимости таламических центров болевой чувствительности, увеличением теплоотдачи.

При приеме внутрь быстро и полно абсорбируется. В стенке кишечника гидролизуется с образованием активного метаболита — неизмененный метамизол в крови отсутствует (только после внутривенного введения незначительные его концентрации обнаруживаются в плазме). Уровень связывания активного метаболита с белками составляет 50-60 %. Разрушается в печени. Экскреция проходит через почки.

Действие развивается через 20-40 мин и достигает максимума через 2 ч.

**Показания к применению.** Артралгии, головная, зубная, менструальная боль, невралгия, ишиалгия, миалгия, колики (почечная, печеночная, кишечная), инфаркт легкого, инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты, тромбоз магистральных сосудов, воспалительные процессы (плеврит, пневмония, люмбаго, миокардит), травмы, ожоги, декомпрессионная болезнь, опоясывающий лишай, опухоли, орхит, панкреатит, пневмоторакс, посттрансфузионные осложнения, приапизм; лихорадочный синдром при острых инфекционных заболеваниях, укусы насекомых (комары, пчелы, оводы и др.).

**Применение.** Внутримышечно или внутривенно (при сильных болях) — по 1-2 мл 50 % или 25 % раствора 2-3 раза в день; максимальная суточная доза — 2,0 г; детям вводят по 0,1-0,5 мл.

Внутри после еды — по 0,250-0,5 г 2-3 раза в день, максимальная разовая доза — 1,0 г; суточная — 3,0 г.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, угнетение кроветворения (агранулоцитоз, цитостати-

ческая или инфекционная нейтропения), тяжелые нарушения функции печени или почек, “аспириновая” бронхиальная астма, наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность, период лактации.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Гранулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, геморрагии, гипотония, интерстициальный нефрит, аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса-Джонсона, Лайелла, бронхоспазм, анафилактический шок).

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Необходим врачебный контроль (высокая частота аллергических реакций, в том числе с летальным исходом, особенно при парентеральном введении). Не рекомендуется регулярный длительный прием вследствие миелотоксичности. Исключается использование для снятия острых болей в животе (до выяснения причины). При назначении больным с острой сердечно-сосудистой патологией необходим тщательный контроль за гемодинамикой. С осторожностью применяют у пациентов с уровнем сАД ниже 100 мм рт. ст., с анамnestическими указаниями на заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит) и у пациентов с алкоголизмом.

При применении метамизола возможно окрашивание мочи в красный цвет за счет выделения метаболита.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Усиление седативного действия алкоголя
Анаприлин	Замедление выведения метамизола натрия
Барбитураты	Замедление выведения метамизола натрия
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	Замедление выведения метамизола натрия
Мерказолил	Увеличение вероятности развития лейкопении
Пероральные гипогликемические средства	Повышение гипогликемического действия пероральных противодиабетических средств

**Вопросы и задания для самоконтроля**

1. Какой препарат из группы наркотических анальгетиков вызывает спазм сфинктера Одди:

- а) морфин;

- б) промедол;
- в) буторфанол;
- г) ни один из перечисленных выше;
- д) все перечисленные выше?

2. К какому из нижеперечисленных препаратов не развивается наркотическая зависимость:

- а) морфин;
- б) налоксон;
- в) тримепиридин;
- г) буторфанол;
- д) бупренорфин?

3. Какому препарату из группы ненаркотических анальгетиков не свойственно влияние на водно-солевой обмен (задержка натрия и жидкости в организме):

- а) парацетамолу;
- б) метамизолу натрия;
- в) фенилбутазону;
- г) аминофеназону;
- д) всем перечисленным выше?

## Глава 14

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной противовоспалительной терапии; приобрести навыки анализа и представления информации о противовоспалительных препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Лекарственные средства, оказывающие угнетающее действие на патогенетические механизмы воспаления, а именно на его фазы — альтерации, экссудации и/или пролиферации называются **противовоспалительными**.

Воспаление может быть асептическим (вызывается физическими, химическими факторами или аллергического происхождения) и септическим (инфекционного происхождения). Противовоспалительные ЛС наиболее эффективны при асептическом воспалении. При септическом же воспалении их используют как вспомогательные средства, основными в этом случае являются этиотропные (противомикробные) ЛС.

Выделяют местно-действующие (вяжущие, обволакивающие, некоторые ферменты — трипсин, рибонуклеаза) и резорбтивно-действующие противовоспалительные ЛС. Препараты резорбтивного действия представлены стероидными (СПВП), не-

стероидными (НПВП) противовоспалительными препаратами и ингибиторами протеолиза.

### **14.1. Нестероидные противовоспалительные препараты**

НПВП обладают противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим действием. В отличие от ненаркотических анальгетиков их обезболивающий эффект не является ведущим, но во многом эти группы препаратов имеют сходные механизмы действия.

По химической природе НПВП преимущественно являются кислотами. Это производные салициловой (ацетилсалициловая кислота), антраниловой (мефенамовая кислота), пропионовой (ибупрофен), фенилуксусной (диклофенак натрия), индолуксусной (индометацин) кислот, а также эноловые кислоты — пиразолоны (фенилбутазон) и оксикамы (мелоксикам, пироксикам) и др.

#### ***Классификация НПВП по химической структуре (В.А. Насонова, Я.А. Сигидин, 1985)***

---

##### **I. Производные кислот**

---

###### *Арилкарбоновые кислоты*

###### ***А. Производные салициловой кислоты (салицилаты)***

Ацетилсалициловая кислота  
Дифлунисал  
Трисалицилат  
Бенорилат  
Салицилат натрия

###### ***Б. Производные антраниловой кислоты (фенаматы)***

Флуфенамовая кислота  
Мефенамовая кислота  
Меклофенамовая кислота  
Нифлумовая кислота  
Толфенамовая кислота

*Арилалкановые кислоты*

***А. Производные арилуксусной кислоты***

Диклофенак натрия  
Фенклофенак  
Аклофенак  
Фентиазак

***Б. Производные гетероарилуксусной кислоты***

Толметин  
Зомепирак  
Клоперак  
Кеторолак  
Триметамин

***В. Производные индол/инденуксусной кислоты***

Индометацин  
Сулиндак  
Этодолак  
Ацеметацин

***Г. Производные арилпропионовой кислоты***

Ибупрофен  
Флурбипрофен  
Кетопрофен  
Напроксен  
Тиапрофеновая кислота  
Фенопрофен  
Фенбуфен  
Супрофен  
Индопрофен  
Пирпрофен

*Эноликовые кислоты*

***А. Производные пиразолина (пиразолидиндионы)***

Фенилбутазон  
Оксифенилбутазон  
Азапропазон  
Фепразон

***Б. Оксикамы***

Пироксикам  
Изоксикам

Судоксикам  
Мелоксикам

---

## II. Некоторые производные

---

Флурпроквазон  
Флуфизон  
Тиноридин  
Колхицин  
Набуметон  
Проквазон  
Тиармид  
Буфексамак  
Эпипразол

---

## III. Комбинированные препараты

---

Артротек (диклофенак + мизопростол)  
Абене (фенилбутазон + дексаметазон)  
Аспифат (ацетилсалициловая кислота + сукральфат) и др.

Механизм противовоспалительного действия НПВП связан, прежде всего, с подавлением фазы экссудации и частично с угнетением альтернативных процессов (рис. 14.1). Влияние на экссудацию обеспечивается за счет уменьшения проницаемости капилляров, что в свою очередь является результатом ингибирования ЦОГ и, как следствие, подавления синтеза ПГ, а именно ПГ E<sub>2</sub> — мощного стимулятора капиллярной проницаемости. ПГ E<sub>2</sub> обладает не только собственным, повышающим проницаемость капилляров, действием, но также усиливает действие брадикинина и гистамина, которые также повышают проницаемость капилляров.

В начале 1990-х гг. Дж. Вейном было установлено, что в организме одновременно существуют две изоформы фермента ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые ингибируются НПВП:

- ❖ *ЦОГ-1* (конститутивный, существующий в норме) контролирует выработку ПГ, регулирующих функцию тромбоцитов и почечный кровоток, а также защищающих слизистую оболочку пищеварительного тракта;
- ❖ *ЦОГ-2* (индуцированный) образуется в процессе воспалительной реакции и участвует в синтезе ПГ, которые в данных условиях играют роль медиаторов воспаления.

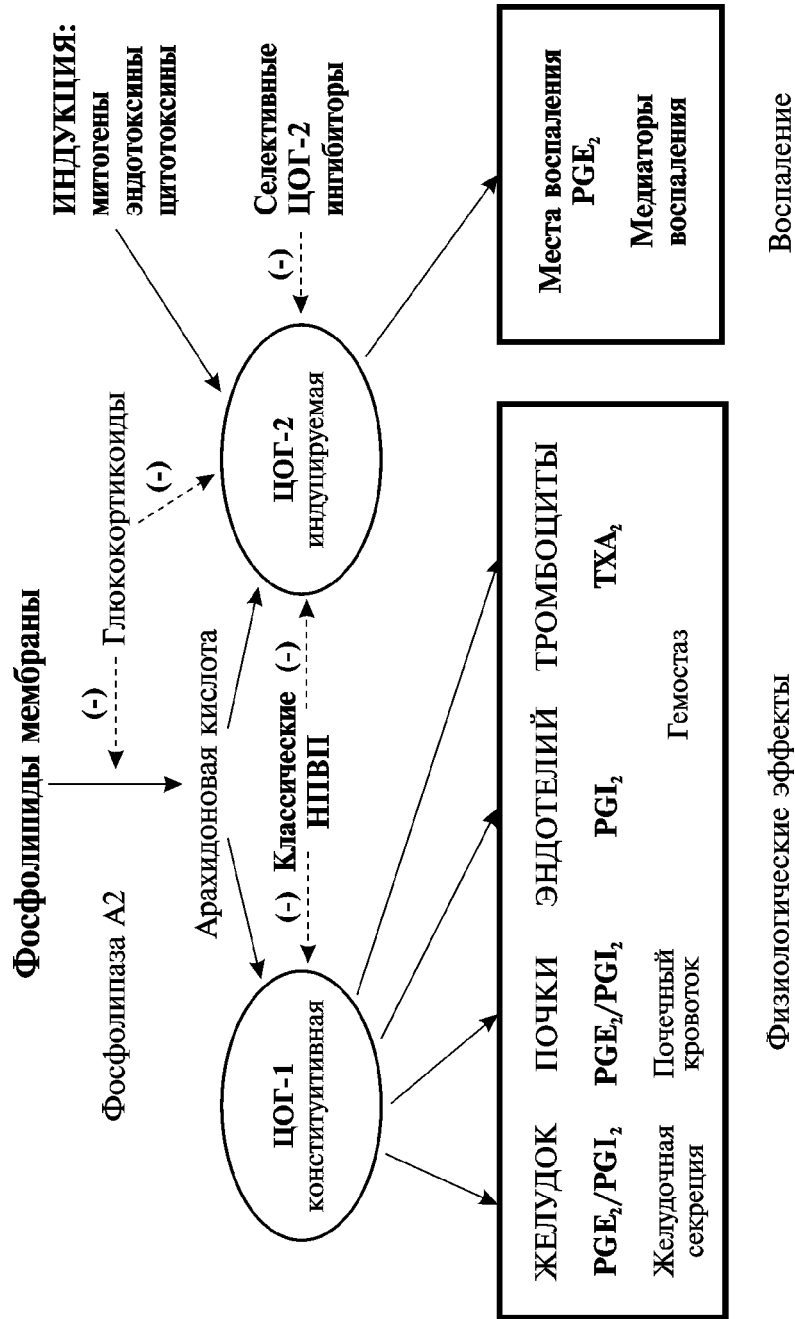


Рис. 14.1. Механизм действия НПВП (циклооксигеназная концепция)

Следует отметить, что в настоящее время в клинической практике преимущественно используются НПВП, неселективно ингибирующие обе изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2).

Активность конститутивной ЦОГ (ЦОГ-1) при воспалении возрастает в 2-3 раза, а индуцибельной ЦОГ (ЦОГ-2) в 20 раз. Также следует помнить, что ЦОГ-1 принимает участие в образовании тромбоксана  $A_2$  (в тромбоцитах) и простаглицлина (в кортикальном участке петли Генле и эпителиальных клетках слизистой желудка). В результате, помимо противовоспалительного действия (за счет подавления образования ПГ  $E_2$ ), у ингибиторов ЦОГ-1 наблюдаются побочные эффекты: ухудшение свертываемости крови (за счет уменьшения образования тромбоксана  $A_2$ ) — антиагрегантное действие, задержка  $Na^+$  и воды (из-за подавления образования ПГ  $E_2$  в петле Генле снижается почечный кровоток и реабсорбция  $Na^+$  и воды), а также ulcerогенное действие (за счет уменьшения образования ПГ  $E_2$  в слизистой желудка, выполняющего функцию защиты слизистой от агрессивного действия желудочного сока) — развитие НПВП-гастропатии, которая проявляется тошнотой, рвотой, болями и тяжестью в эпигастральной области, язвообразованием, кровотечениями и т.д. Наибольшим ulcerогенным действием обладает ацетилсалициловая кислота, индометацин.

Поскольку селективные и высокоселективные (специфические) ингибиторы ЦОГ-2 в меньшей степени оказывают влияние на ЦОГ-1, очевидно, что они имеют бóльшую безопасность.

---

***Классификация НПВП в зависимости от способности избирательно блокировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (J. Frolich, 1997, в модификации)***

- 1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.*
- 2. Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2: большинство НПВП.*
- 3. Селективные ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам, набуметон\*, нимесулид\*, этодолак\*.*
- 4. Высокоселективные (специфические) ингибиторы ЦОГ-2: целекоксиб, рофекоксиб.*

---

\* Результаты, касающиеся селективности этих НПВП по отношению к ЦОГ-2, противоречивы и зависят от дозы препарата.

Следует учитывать, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 в отличие от специфических (высокоселективных) при повышении дозы выше средней терапевтической теряют свою селективность в отношении ингибирования ЦОГ-2.

Общие показания к назначению НПВП обусловлены их эффектами:

- ❖ *противовоспалительным* (ревматоидный артрит, ревматизм, остеоартрит, синдром Рейтера и т.д.);
- ❖ *анальгетическим* (головная боль, миалгии, невралгии, артралгии, альгоменорея, зубная боль);
- ❖ *жаропонижающим* (лихорадка);
- ❖ *антиагрегантным* (профилактика инфаркта миокарда, тромбоза мозговых сосудов, тромбоза сосудов в послеоперационном периоде). Подробно об использовании НПВП в качестве антиагрегантных ЛС см. гл. 6.

Необходимо помнить, что при большинстве заболеваний (миокардит, эндокардит, заболевания суставов), при которых используются противовоспалительные свойства НПВП, они не способны предотвращать прогрессирование заболевания и дальнейшее повреждение тканей.

Одним из аспектов применения НПВП является их способность оказывать урикозурическое действие за счет вытеснения уратов из связей с альбуминами крови. При этом свободные ураты активнее выводятся из организма через почки. Урикозурическое действие НПВП проявляется в дозах, существенно превышающих терапевтические, которые рекомендованы для применения их в качестве НПВП. В частности, для ацетилсалициловой кислоты доза, позволяющая получить урикозурическое действие, составляет 5,0 г в сутки.

Поскольку НПВП применяют в основном при патологии суставов, на сегодняшний день при лечении суставного синдрома большое внимание уделяют влиянию назначаемого НПВП на метаболизм суставного хряща. При воспалении суставного хряща происходит избыточное разрушение молекул гликозаминогликанов (ГАГ) и коллагеновых волокон, в результате чего суставной хрящ истончается и не может эффективно выполнять свои биологические функции.

В отличие от глюкокортикоидов НПВП разнонаправленно влияют на биосинтез ГАГ, процессы пролиферации клеток, биосинтез коллагена, катаболические процессы в суставном хряще. И если не учитывать влияние НПВП на метаболизм суставного хряща, усугубляется течение суставного синдрома и мы попадаем в замкнутый круг: *снижение активности воспалительного процесса — нарушение метаболизма суставного хряща — активация воспаления.*

### **Действие некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов на метаболизм суставного хряща**

*Ингибируют биосинтез гликозаминогликанов*

- ◆ ацетилсалициловая кислота
- ◆ индометацин
- ◆ ибупрофен
- ◆ фенпрофен
- ◆ фенилбутазон

*Не оказывают влияния на биосинтез гликозаминогликанов*

- ◆ мелоксикам
- ◆ пироксикам
- ◆ диклофенак
- ◆ сулиндак

*Стимулируют биосинтез гликозаминогликанов*

- ◆ беноксапрофен
- ◆ тиaproфеновая кислота
- ◆ парацетамол

По данным отдела фармаконадзора ГФЦ МЗ Украины, в 1996-2003 гг. ПД НПВП составили 6,32 % количества зарегистрированных ПР всех фармакологических групп (табл. 14.1).

Таблица 14.1

#### **Количество случаев ПД некоторых НПВП в мире и в Украине**

<b>НПВП</b>	<b>WHO</b>	<b>Украина (1996-2003)</b>
Диклофенак	37164 (1997-2001)	98 (50,29 % *)

\* По отношению ко всем зарегистрированным случаям ПД НПВП.

<b>НПВП</b>	<b>ВНО</b>	<b>Украина (1996-2003)</b>
Мелоксикам	2967 (1991-2003)	2 (1,15 %)
Нимесулид	806 (1998-2003)	12 (6,95 %)
Целекоксиб	17336 (1999-2003)	3 (1,73 %)

Триггерными механизмами возникновения (как часто, так и редко) ПД НПВП являются разнообразные причины.

*1. Доказанные факторы риска:*

- ❖ возраст (старше 65 лет);
- ❖ наличие патологии ЖКТ в анамнезе (пептическая язва желудка и/или 12-перстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения);
- ❖ прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких НПВП;
- ❖ одновременное использование глюкокортикоидов;
- ❖ длительное (свыше 3 мес.) применение НПВП;
- ❖ одновременное использование антикоагулянтов и антиагрегантов.

*2. Вероятные факторы риска:*

- ❖ наличие ревматоидного артрита;
- ❖ женский пол;
- ❖ курение;
- ❖ прием алкоголя;
- ❖ инфицирование *H. Pylori*.

#### **14.1.1. Производные салициловой кислоты**

**Ацетилсалициловая кислота** (международное название — acetylsalicylic acid)

**Фирменные названия:** Anopyrin, Apo-Asa, ASS-ratiopharm, Aspilyte, Aspirin, Aspirin Direct, Aspirine UPSA, Acesal, Acenterin, Acetylin, Aspro 500, Acetylsalicylbene, Acetylsalicylic acid, Acetisal pH-8, Acylpyrin, Acylpyrin Effervescens, Bufferin, Colfarit, Micristin,

Novandol, Novasen, Novosan, Plidol 300, Rhonal, Salorin, Sprit-Lime, Кислота ацетилсалициловая-Дарница.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,1 г; 0,3 г; 0,325 и 0,5 г; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 0,5 г; таблетки растворимые по 0,35 г; таблетки “шипучие” по 0,3 и 0,5 г; сухое вещество для приготовления шипучего напитка в пакетице по 0,1 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Основной механизм противовоспалительного действия ацетилсалициловой кислоты — инактивация фермента ЦОГ, в результате чего нарушается синтез простагландинов, простаглицлинов и тромбксана. Анальгезирующее действие связано как с влиянием на центры болевой чувствительности, так и с уменьшением алгогенного действия брадикинина.

Противовоспалительный эффект ацетилсалициловой кислоты наступает через 1-2 дня приема (после создания в тканях постоянного терапевтического уровня салицилатов, который составляет 150-300 мкг/мл), достигает максимума при концентрации 20-30 мг% и сохраняется весь период применения. Острое воспаление полностью подавляется в течение нескольких дней, при хроническом течении эффект развивается на протяжении более длительного времени и не всегда является полным.

Антиагрегантное действие (при применении в малых дозах) сохраняется в течение 7 суток после однократного приема и более выражено у мужчин, чем у женщин. При лечении острого инфаркта миокарда оптимальной дозой считается 0,16 г. Снижает летальность и риск инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии. Эффективна при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, особенно инфаркта миокарда у мужчин старше 40 лет, и для вторичной профилактики инфаркта миокарда. В суточной дозе 0,5 г и выше снижает частоту ишемических инсультов и смертность от них, частоту рецидивов нарушений мозгового кровообращения у больных с завершенным инсультом. Учащает геморрагические осложнения при проведении коронарного шунтирования, увеличивает риск кровотечения на фоне полных доз гепарина или длительного лечения варфарином.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Корешковый синдром, люмбаго, мигрень, головная боль, невралгия, другие боле-

вые синдромы слабой и средней интенсивности; ИБС, наличие нескольких факторов риска ИБС, безболевого ишемия миокарда, повторная преходящая ишемия мозга и ишемический инсульт у мужчин, протезирование клапанов сердца (профилактика и лечение тромбоэмболий), баллонная коронарная ангиопластика и установка стента (снижение риска повторного стеноза и лечение вторичного расслоения коронарной артерии), а также при неатеросклеротических поражениях коронарных артерий (болезнь Кавасаки), аортоартериит (болезнь Такаясу), клапанные митральные пороки сердца и мерцательная аритмия, пролапс митрального клапана (профилактика тромбоэмболии), рецидивирующие тромбоэмболии легочной артерии, перикардит, синдром Дресслера, ревматизм, ревматическая хорея, ревматоидный артрит, прогрессирующий системный склероз, инфекционно-аллергический миокардит, лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях, инфаркт легкого, острый тромбофлебит.

**П р и м е н е н и е.** Внутрь по 0,5-1,0 г 3 раза в день (до 3,0 г). Детям в возрасте 7-9 лет — 0,3 г в сутки; старше 12 лет — 0,25 г два раза в сутки, суточная доза — не более 0,75 г.

При инфаркте миокарда, а также для вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда — 0,125-0,325 г 1 раз в сутки.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, в том числе “аспириновая” триада, “аспириновая” астма; геморрагические диатезы (гемофилии, болезнь Виллебранда, телеангиоэктазии), аневризма аорты, сердечная недостаточность, острые и рецидивирующие эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ, тяжелые нарушения функции печени и почек, острая почечная или печеночная недостаточность, гиперурикемия, нефролитиаз, исходная гипопротромбинемия, дефицит витамина К, тромбоцитопения, беременность (I триместр), грудное вскармливание (на время лечения прекращают).

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Шум в ушах, головокружение, снижение слуха, НПВП-гастропатия (диспепсия, боли в эпигастриальной области, изжога, тошнота и рвота, кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта), тромбоцитопения, анемия, лейкопения, синдром Рея, реакции гиперчувствительности (бронхоспазм, отек гортани и крапивница), формирование на основе гаптенного механизма “аспириновой” бронхиальной

астмы и “аспириновой” триады (эозинофильный ринит, рецидивирующий полипоз носа, гиперпластические синуситы); при длительном применении: интерстициальный нефрит, преренальная азотемия с повышением уровня креатинина крови и гиперкальциемией, папиллярный некроз, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, заболевания крови, асептический менингит, усиление симптомов застойной сердечной недостаточности, отеки, повышение уровня аминотрансфераз в крови, геморрагический синдром.

**П е р е д о з и р о в к а.** Может возникать после однократного приема большой дозы или при длительном употреблении. Если однократная доза меньше 0,150 г/кг, острое отравление считают легким; 0,15-0,3 г/кг — умеренным; при употреблении более высоких доз — тяжелым. Проявляется синдромом салицилизма (тошнота, рвота, шум в ушах, общее недомогание, лихорадка — плохой прогностический признак у взрослых); более тяжелое отравление — ступором, судорогами и комой, некардиогенным отеком легких, резкой дегидратацией, нарушениями кислотно-щелочного равновесия (вначале — респираторный алкалоз, затем — метаболический ацидоз), почечной недостаточностью и шоком. Наибольший риск развития хронической интоксикации отмечается у лиц пожилого возраста при приеме в течение нескольких суток более 0,1 г/кг в сутки. У детей и пациентов пожилого возраста начальные признаки салицилизма не всегда заметны, поэтому целесообразно периодически определять концентрацию салицилатов в крови. Уровень выше 70 мг% свидетельствует об умеренном или тяжелом отравлении; выше 100 мг% — о крайне тяжелом, прогностически неблагоприятном. При отравлении средней тяжести необходима госпитализация по крайней мере на 24 ч. Лечение: применяют провокацию рвоты, активированный уголь и слабительные, ощелачивание мочи (показано при уровне салицилатов выше 40 мг% и обеспечивается внутривенной инфузией 88 мэкв гидрокарбоната натрия на 1 л 5% раствора глюкозы, со скоростью 10-15 мл/кг/ч), восстановление ОЦК и индукцию диуреза (достигается введением гидрокарбоната в той же дозе и разведении, повторяют 2-3 раза). Следует иметь в виду, что интенсивная инфузия жидкости пожилым может привести к отеку легких. Не рекомендуется применение ацетозоламида для ощелачивания мочи (может вызывать ацидоз и усилить токсичес-

кое действие салицилатов). Гемодиализ показан при уровне салицилатов более 100-130 мг%.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** За 5-7 суток до хирургического вмешательства необходимо отменить прием (для уменьшения кровоточивости в ходе операции и в послеоперационном периоде). Раздражающее действие на ЖКТ снижается при использовании таблеток с буферными добавками или покрытых специальной кишечнорастворимой оболочкой. Во время длительной терапии рекомендуется регулярно производить анализ крови и исследовать кал на скрытую кровь. В связи с наблюдавшимися случаями гепатогенной энцефалопатии не рекомендуется для купирования лихорадочного синдрома у детей (синдром Рея).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкалоиды раувольфии	Снижение действия ацетилсалициловой кислоты
Алкоголь, кофеин	Усиление ulcerогенного действия ацетилсалициловой кислоты
Аллопуринол	Снижение действия аллопуринола
Анальгетики наркотические	Усиление действия опиоидных анальгетиков
Антацидные средства	Уменьшение всасывания ацетилсалициловой кислоты
Антиагреганты	Усиление действия антиагрегантов
Антигипертензивные средства	Снижение антигипертензивного действия
Антигистаминные средства	Повышение риска развития побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты
Антидепрессанты	Снижение антидепрессивного действия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Повышение антикоагулянтного действия за счет вытеснения салицилатами анти-тромботических средств, антагонистов витамина К, из связи с белками плазмы. Повышение риска кровотечений
Антихолинэстеразные средства	Снижение действия антихолинэстеразных средств

Клиническая фармакология  
противовоспалительных лекарственных средств

Аскорбиновая кислота	Возможно проявление токсического действия ацетилсалициловой кислоты при употреблении больших доз аскорбиновой кислоты
Барбитураты	Повышение концентрации барбитуратов в плазме крови за счет вытеснения их из связи с белками
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	Уменьшение вероятности развития язвенного действия ацетилсалициловой кислоты
Буметанид	Возможно проявление токсического действия ацетилсалициловой кислоты
Бутадион	Уменьшение урикозурического действия бутадиона
Вальпроевая кислота	Возможно усиление действия вальпроевой кислоты
Гепарины и непрямые антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного действия гепарина и непрямых антикоагулянтов. Повышение риска желудочных кровотечений
Глюкокортикоиды	Усиление язвенного действия ацетилсалициловой кислоты
Оральные контрацептивы	Снижение контрацептивного действия
Гризеофульвин	Снижение действия гризеофульвина
Дигитоксин	Снижение действия дигитоксина
НПВП	Возрастание риска образования язвы желудка
Диуретики (тиазидные)	Усиление диуретического действия
Доксициклин	Снижение действия доксициклина
Зидовудин	Усиление токсичности обоих препаратов
Индапамид	Усиление действия индапамида
Левамизол	Возрастание риска кровотечений
Метотрексат	Усиление токсического действия метотрексата. Метотрексат вытесняется из связи с белками, угнетается его секреция в проксимальных извитых почечных канальцах почек. Повышение риска развития побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты
Налтрексон	Снижение анальгетического действия

Клиническая фармакология

Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Повышение концентрации неселективных ингибиторов обратного нейронального захвата моноаминов в крови. Известны случаи смертельных исходов при приеме высоких доз ацетилсалициловой кислоты на фоне применения имипрамина
Натрия гидрокарбонат	Повышение почечного клиренса ацетилсалициловой кислоты
Натрия парааминосалицилат	Возможна токсичность ацетилсалициловой кислоты
Пенициллины	Усиление действия обоих препаратов
Пероральные гипогликемические средства	Усиление гипогликемического действия за счет вытеснения ацетилсалициловой кислотой пероральных гипогликемических препаратов из связи с белками
Препараты золота	Возрастание риска поражения почек
Пробенецид	Ослабление урикозурического действия пробенецида
Пропранолол	Снижение действия ацетилсалициловой кислоты
Психотропные средства	Развитие выраженной заторможенности при применении высоких доз ацетилсалициловой кислоты
Снотворные и седативные средства	Развитие выраженной заторможенности
Спиринолактон	Уменьшение диуретического действия спинолактона за счет способности ацетилсалициловой кислоты ингибировать натрийурез
Средства, применяемые для растворения мочевых конкрементов	Усиление урикозурического действия
Сульфинпиразон	Снижение действия сульфинпиразона
Тиклопидин	Усиление эффекта обоих препаратов
Тиопентал-натрий	Повышается концентрация тиопентал-натрия в плазме крови за счет вытеснения его из связи с белками
Фибринолитические средства	Усиление действия фибринолитических средств
Фуросемид	Возможно повышение токсичности ацетилсалициловой кислоты, а также снижение эффективности фуросемида
Этакриновая кислота	Возможно повышение токсичности ацетилсалициловой кислоты

### 14.1.2. Производные фенилуксусной кислоты

#### **Диклофенак** (международное название — Diclofenac)

**Фирменные названия:** Almiral, Betaren, Bioran, Blesin, Bioran, Vernac, Voltaren, Voltaren emulgel, Diclomen, Diclac, Diclofenac, Diclo, Diclobene, Dicloberl, Diclomag, Diclonac, Dicloron, Diclofen, Diclofenac sodium, Diclofenac-ratiopharm, Diclofenac Teva, Mobilac, Naklofen, Novo-Difenac, Ortophen, Rheumavek, Rewodina, Sanfinac, Skip, Feloran, Ecofenac.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,025 г; 0,05 г; 0,075 и 0,1 г; таблетки ретард по 0,075 и 0,1 г; капсулы ретард по 0,1 г; драже по 0,05 г; раствор для инъекций 2,5 % и 3,75 %; свечи ректальные по 0,025 г; 0,05 и 0,1 г; гель, крем, эмульгель, содержащие 0,01 г активного вещества в 1,0 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Выраженная противовоспалительная, анальгезирующая, антипиретическая активность обусловлена способностью тормозить биосинтез некоторых простагландинов в результате ингибирования фермента ЦОГ.

Важным является то, что при длительном применении диклофенак оказывает десенсибилизирующее действие.

После введения внутрь полностью резорбируется, пища может замедлять скорость всасывания, не влияя на его полноту.  $C_{max}$  в плазме достигается через 1-2 ч. В результате замедленного высвобождения активного вещества  $C_{max}$  диклофенака пролонгированного действия в плазме крови ниже той, которая образуется при введении препарата короткого действия; концентрация остается высокой в течение длительного времени после приема пролонгированной формы,  $C_{max}$  — 0,5-1 мкг/мл, время наступления  $C_{max}$  — 5 ч после приема 0,1 г диклофенака пролонгированного действия. Концентрация в плазме находится в линейной зависимости от величины вводимой дозы. При внутримышечном введении  $C_{max}$  в плазме достигается через 10-20 мин, при ректальном — через 30 мин. Биодоступность — 50 %; интенсивно подвергается пресистемной элиминации. Связь с белками плазмы крови — свыше 99 %. Хорошо проникает в ткани и синовиальную жидкость, где его концентрация растет медленно, через 4 ч достигает более высоких значений, чем в плазме. Примерно

35 % выводится в виде метаболитов с фекалиями; около 65 % метаболизируется в печени и выводится через почки в виде неактивных производных (в неизменном виде выводится менее 1 %).  $T_{1/2}$  плазмы — около 2 ч, синовиальной жидкости — 3-6 ч; при соблюдении рекомендуемого интервала между приемами не кумулирует. При местном нанесении проникает через кожу. При закапывании в глаз время наступления  $C_{max}$  в роговице и в конъюнктиве — 30 мин после инстилляций, проникает в переднюю камеру глаза, в системное кровообращение в терапевтических значимых количествах не поступает. Ослабляет боль в состоянии покоя и при движении, утреннюю скованность, припухлость суставов, улучшает их функциональную способность. При воспалительных процессах, возникающих после операций и травм, быстро облегчает как спонтанную боль, так и боль при движении, уменьшает воспалительный отек на месте раны. У пациентов с полиартритом, получавших курсовое лечение, концентрация в синовиальной жидкости и синовиальной ткани выше, чем в плазме крови. По противовоспалительной активности превосходит ацетилсалициловую кислоту, бутадион, ибупрофен; имеются данные о большей выраженности клинического эффекта и лучшей переносимости по сравнению с индометацином; при ревматизме и болезни Бехтерева эквивалентен преднизолону и индометацину.

**Показания к применению.** Воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, ревматизм, анкилозирующий спондилит, хронический подагрический артрит), дегенеративные заболевания (остеоартроз, остеохондроз), люмбаго, ишиас, невралгия, миалгия, заболевания внесуставных тканей (тендовагинит, бурсит, ревматическое поражение мягких тканей), посттравматические болевые синдромы, сопровождающиеся воспалением, послеоперационные боли, острый приступ подагры, первичная альгодисменорея, сальпингоофорит, приступы мигрени, почечная и печеночная колика, инфекции ЛОР-органов, остаточные явления пневмонии. Местно — травмы сухожилий, связок, мышц и суставов (для снятия боли и воспаления при растяжениях, вывихах, ушибах), локализованные формы ревматизма мягких тканей (устранение боли и воспаления). В офталь-

мологии — неинфекционный конъюнктивит, посттравматическое воспаление после проникающих и непроникающих ранений глазного яблока, болевой синдром при применении эксимерного лазера, при проведении операции удаления и имплантации хрусталика (до- и послеоперационная профилактика миоза, цистoidного отека зрительного нерва).

**П р и м е н е н и е.** Внутрь, не разжевывая, во время или после еды — по 0,025-0,075 г 2-3 раза в сутки; ретард-формы — 1 раз в сутки. По достижении клинического эффекта дозу снижают до минимальной, поддерживающей; ректально — по 1 суппозиторию перед сном. Внутримышечно или внутривенно (например, в послеоперационный период) — по 2-3 мл в сутки в течение не более 5 дней; при местном применении осторожно втирают в кожу 2,0-4,0 г геля (соответствует 2-2,5 см выдавливаемой полоски геля) 2-4 раза в сутки; после нанесения необходимо вымыть руки.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим НПВП), нарушение кроветворения неуточненной этиологии, язва желудка и 12-перстной кишки, воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения, “аспириновая” бронхиальная астма, детский возраст (до 6 лет), последний триместр беременности.

**О г р а н и ч е н и я к п р и м е н е н и ю.** Нарушение функции печени и почек, сердечная недостаточность, порфирия, работа, требующая повышенного внимания, беременность, период лактации.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Запоры, диарея, НПВП-гастропатия, желудочно-кишечные кровотечения, нарушение функции печени, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, лекарственный гепатит, панкреатит, интерстициальный нефрит (редко — нефротический синдром, папиллярный некроз, острая почечная недостаточность), головная боль, пошатывание при ходьбе, головокружение, возбуждение, бессонница, раздражительность, утомляемость, отеки, асептический менингит, эозинофильная пневмония, местные аллергические реакции (экзантема, эрозии, эритема, экзема, изъязвление), мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, эритродермия, бронхоспазм, системные анафилактические реакции

(включая шок), выпадение волос, фотосенсибилизация, пурпура, нарушения кроветворения (анемия — гемолитическая и апластическая, лейкопения вплоть до агранулоцитоза, тромбоцитопения), сердечно-сосудистые нарушения (повышение АД), нарушения чувствительности и зрения, судороги. При внутримышечном введении — жжение, образование инфильтрата, абсцесс, некроз жировой ткани. При применении свечей — местное раздражение, слизистые выделения с примесью крови, боли при дефекации. При местном применении — зуд, эритема, высыпания, жжение, также возможно развитие системных побочных эффектов.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** При длительном лечении необходимо периодическое исследование формулы крови и функции печени, анализ кала на скрытую кровь. В первые 6 мес. беременности препарат должен применяться по строгим показаниям. Из-за возможного снижения скорости реакции не рекомендуется вождение автотранспорта и работа с механизмами. Не следует наносить на поврежденные или открытые участки кожи, в сочетании с окклюзионной повязкой; нельзя допускать попадания в глаза.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Ацетилсалициловая кислота	Снижение концентрации диклофенака в плазме крови
Дигоксин	Повышение концентрации в плазме крови дигоксина
Диуретики	Снижение действия диуретиков
Калийсберегающие диуретики	Риск развития гиперкалиемии на фоне калийсберегающих диуретиков
Метотрексат	Повышение токсичности метотрексата
Непрямые антикоагулянты	Повышение концентрации в плазме крови непрямых антикоагулянтов
Пероральные гипогликемические средства	Повышение концентрации в плазме крови пероральных противодиабетических средств
Циклоспорин	Повышение токсичности циклоспорина

### 14.1.3. Производные пропионовой кислоты

#### **Ибупрофен** (международное название — Ibuprofen)

**Фирменные названия:** Amprofen, Apo-Ibuprofen, Bonifen, Burana, Dignoflex, Dolgid, Ibuprof, Ibuprofen, Ibuprofen Nicomed, Ibuprofen Teva, Ibusan, Ipren, Motrin, Novo-Profen, Paduden, Profen.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,2 г; 0,3 г; 0,4 г; 0,6 и 0,8 г; драже по 0,25 г; таблетки ретард по 0,8 г; капсулы ретард по 0,4 г; свечи ректальные по 0,5 г; каплеты по 0,2 г; суспензия и сироп для приема внутрь, содержащие 0,1 г активного вещества в 5 мл; 5 % крем.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Обладает антипиретическим эффектом, выраженность которого зависит от исходной температуры тела и дозы. Обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов. При ревматоидном артрите влияет преимущественно на экссудативный и отчасти на пролиферативный компоненты воспалительной реакции, оказывает быстрое и выраженное обезболивающее действие, уменьшает отечность, утреннюю скованность и ограничение подвижности в суставах. При однократном приеме эффект продолжается до 8 ч. При первичной дисменорее уменьшает внутриматочное давление и частоту маточных сокращений.

Около 80 % принятой внутрь дозы ибупрофена быстро абсорбируется. Стах создается через 0,5-1 ч. Связывание с белками плазмы — 99 %. Медленно проникает в полость сустава, но задерживается в синовиальной ткани, создавая в ней большие концентрации, чем в плазме. Биологическая активность ассоциирована с S-энантиомером. После абсорбции около 60 % фармакологически неактивной R-формы медленно трансформируются в активную S-форму. Подвергается биотрансформации. Известны 3 основных метаболита, выводимых почками. В неизменном виде с мочой экскретируется не более 1 %. Имеет двухфазную кинетику элиминации с  $T_{1/2}$  2-2,5 ч (для ретард форм — до 12 ч).

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Ревматоидный артрит, реактивный синовит при деформирующем остеоартрозе, псориатический артрит, острая суставная атака при подагре, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), церви-

кальный спондилез, синдром Барре-Льеу (шейная мигрень, синдром позвоночной артерии), люмбагия, ишиалгия, грудной корешковый синдром, бурсит, тендовагинит, миалгия, невралгическая амиотрофия, затылочная и межреберная невралгия, растяжения связочного аппарата, гематомы, травмы, боли в области операционной раны, зубная боль, хирургические операции в полости рта, панникулит, тонзиллит, фарингит, ларингит, синусит, ринит, бронхит, пневмония, воспалительные процессы в малом тазу, альгоменорея, ОРВИ, лихорадочные состояния, нефротический синдром.

**П р и м е н е н и е.** Внутрь (после еды). Взрослым по — 0,4-0,6 г 3-4 раза в сутки. При ревматоидном артрите — по 0,8 г 3 раза в сутки. Детям старше 12 лет — 0,02-0,04 г/кг в сутки, разделив на 3-4 приема; для снижения температуры тела — 0,01 г/кг, при дисменорее — по 0,4-0,6 г с интервалом 4-6 ч. Наружно применяют в течение 2-3 недель. Гель или крем наносят на область поражения 3-4 раза в день.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения, неспецифический язвенный колит, “аспиринная” астма, лейкопения, тромбоцитопения, геморрагические диатезы, тяжелые нарушения функции печени и почек, портальная гипертензия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, заболевания зрительного нерва, скотома, амблиопия, нарушение цветового зрения, последний триместр беременности.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** НПВП-гастропатия, метеоризм, диарея, обстипация, головные боли, головокружение, шум в ушах, бессонница, возбуждение, нарушения зрения (пелена перед глазами, изменение цветового зрения), задержка жидкости, отеки, повышение АД, тромбоцитопения, гранулоцитопения, гемолитическая анемия, отек Квинке, бронхообструктивный синдром, кожные аллергические реакции.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** С осторожностью назначают в детском возрасте (до 12 лет), пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и почек (обязателен регулярный контроль уровня билирубина, трансаминаз, креатинина, концентрационной способности почек), артериальной гипертензией и хроничес-

кой сердечной недостаточностью (ежедневный контроль за диурезом, массой тела, АД). При появлении нарушений зрения следует уменьшить дозу или отменить препарат. Не рекомендуется употребление алкогольных напитков в период лечения.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Риск развития геморрагических осложнений
Антикоагулянты	Риск развития геморрагических осложнений
Глюкокортикоиды	Риск развития желудочных кровотечений
Дигоксин	Увеличение концентрации дигоксина в плазме крови
Ингибиторы АПФ	Снижение действия ингибиторов АПФ
Фуросемид, дихлортиазид	Снижение действия фуросемида и дихлортиазид

#### **14.1.4. Производные индолуксусной кислоты**

##### **Индометацин** (международное название — Indometacin)

**Фирменные названия:** Apo-Indometacin, Indobene, Indovis, Indomet-Ratiopharm, Indometacin, Indometacin Berlin-Chemie, Indopan, Indotard, Metindol, Novo-Methacin, Tridocin, Elmetacin.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,025 г; драже по 0,025 г; капсулы по 0,025 и 0,05 г; 3 % раствор для инъекций; аэрозоль для наружного применения, содержащий 0,008 г активного вещества в 1 мл; мазь, содержащая 0,05 или 0,1 г активного вещества в 1,0 г; гель, содержащий 0,01 г активного вещества в 1,0 г; ректальные свечи по 0,05 и 0,1 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие индометацина обусловлено угнетением синтеза простагландинов. Тормозит агрегацию тромбоцитов.

При приеме внутрь биодоступность составляет 98 %, при ректальном — 85 %. Интенсивно связывается с белками плазмы.

$T_{1/2}$  — 4-9 ч. Биотрансформируется в основном в печени. Экскретируется (на 20 % в неизменном виде) преимущественно почками — 70 % и ЖКТ — 30 %.

**Показания к применению.** Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз, тендинит, синовит, острый подагрический артрит, реактивные артриты.

**Применение.** Внутрь, после еды. Взрослым в начальной дозе — 0,025 г 2-3 раза в сутки, при недостаточной выраженности эффекта — 0,05 г 3 раза в сутки, таблетки ретард (0,075 г) — 1-2 раза в сутки, максимальная суточная доза — 0,2 г, при длительном применении не должна превышать 0,075 г. При достижении эффекта лечение продолжают в течение 4 недель в той же или уменьшенной дозе. Внутримышечно для лечения острых состояний или купирования обострения хронического процесса вводят 0,06 г 1-2 раза в сутки в течение 7-14 дней, после чего переходят на таблетки или суппозитории (0,05 или 0,1 г 2 раза в сутки).

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, ринит, конъюнктивит или бронхоспазм на фоне приема НПВП, НПВП-гастропатия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, подозрение на некротический энтероколит, тяжелая почечная недостаточность, врожденные пороки сердца (тетрада Фалло, атрезия легочной артерии), проктит (суппозитории), беременность (может проявиться тератогенность).

**Побочные эффекты.** НПВП-гастропатия, желудочно-кишечные кровотечения, токсический гепатит, запоры, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, гипоплазия костного мозга, апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, нарушение функции тромбоцитов, задержка жидкости, гипергликемия, глюкозурия, гиперкалиемия, кожный зуд, крапивница, эксфолиативный дерматит, выпадение волос, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона, Лайелла, анафилактический шок, бронхоспазм, васкулит, отек легких.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
β-адреноблокаторы	Снижение действия β-адреноблокаторов

Клиническая фармакология  
противовоспалительных лекарственных средств

Дигоксин	Увеличение концентрации дигоксина в плазме крови
Диуретики	Снижение действия диуретиков
Метотрексат	Повышение токсичности метотрексата

#### 14.1.5. Производные анраниловой кислоты

**Мефенаминовая кислота** (международное название — Mefenamic acid)

**Фирменное название:** Mefenamic acid.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,25 г; 0,35 и 0,5 г.

**Фармакологические свойства.** По выраженности анальгезирующего и противовоспалительного эффекта превосходит салицилаты, а по жаропонижающей активности соответствует таковой фенилбутазона и салицилатов.

После приема внутрь мефенаминовая кислота быстро и достаточно полно всасывается, создавая  $C_{max}$  через 2-4 ч. Уровень в крови пропорционален дозе. Равновесная концентрация (20 мкг/мл) определяется на вторые сутки применения (по 1,0 г 4 раза в день). В сосудистом русле связывается с альбуминами.  $T_{1/2}$  — 3 ч. В печени образует ряд метаболитов (вещество окисляется, гидролизуется, глюкуронируется). 67 % принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде или в виде продуктов биотрансформации, 20-25 % — с фекалиями.

**Показания к применению.** Ревматизм, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, артралгии, миалгии, невралгии, головная боль, зубная боль, лихорадка, инфекционно-аллергический миокардит, дисменорея, ОРВИ, заболевания пародонта (местно в виде натрия мефеномата).

**Применение.** Назначают внутрь (после еды). Взрослым по 0,25-0,5 г 3-4 раза в сутки (до 3,0 г в сутки); после достижения терапевтического эффекта — 1,0 г в сутки. Детям в возрасте 5-10 лет по 0,25 г 3-4 раза в сутки, старше 10 лет — по 0,3 г 3-4 раза в сутки. Курс лечения — 20-45 дней (при необходимости — 2 мес. и более).

**Противопоказания.** Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, болезни почек и органов кроветворения. Не рекомендуется применять при беременности, так как достаточно вероятно влияние на сердечнососудистую систему плода.

**Побочные эффекты.** НПВП-гастропатия, анорексия, метеоризм, запор, общая слабость, сонливость, нервозность, бессонница, нарушение зрения, альбуминурия, аллергические реакции (кожный зуд, отек лица, сыпь). При длительном применении (12 мес. и более) — гемолитическая анемия, уменьшение гематокрита, нарушение кроветворения. При концентрации в крови 100-200 мкг/л и выше — мышечные подергивания, судороги, рвота.

**Особенности указания.** Может проникать в грудное молоко, что ограничивает применение кормящими женщинами. Следует иметь в виду, что не исключается перекрестная сенсибилизация с другими НПВП. При развитии диареи необходимо снизить дозу мефенаминовой кислоты или временно ее отменить.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Ацетилсалициловая кислота	Усиление анальгетического действия мефенаминовой кислоты
Наркотические анальгетики	Усиление анальгезии
Непрямые антикоагулянты	Повышение действия непрямых антикоагулянтов
Пиридоксина гидрохлорид	Усиление анальгетического действия мефенаминовой кислоты
Производные фенотиазина	Усиление анальгетического действия мефенаминовой кислоты

**14.1.6. Селективные ингибиторы ЦОГ-2**

**Мелоксикам** (международное название — Meloxicam)

**Фирменные названия:** Melox, Meloxicam, Movalis.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,0075 и 0,015 г; свечи по 0,0075 и 0,015 г.

**Фармакологические свойства.** Обладает анальгезирующей, антипиретической и противовоспалительной активностью, связанной с селективным ингибированием фермента ЦОГ-2. В связи с высокой селективностью реже вызывает развитие гастропатии и нарушение функций почек. В отличие от неселективных НПВП мелоксикам не тормозит индуцированную коллагеном или арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов (при дозах до 15 мг/сут), но существенно тормозит продукцию тромбоцитами тромбоксана.

Хорошо абсорбируется. Выход концентрации на плато происходит через 3-5 суток. 99 % циркулирует в крови в связанной с белками форме. Проходит через гистогематические барьеры, проникает в синовиальную жидкость. Подвергается биотрансформации (преимущественно окисляется) с образованием неактивных метаболитов. Только 5 % суточной дозы экскретируется в неизмененном виде (через кишечник). Выводится с фекалиями и мочой в равной пропорции.  $T_{1/2}$  составляет 20 ч. Плазменный клиренс снижается в пожилом возрасте.

**Показания к применению.** Слабый и умеренно выраженный болевой синдром, ревматоидный артрит, остеоартроз и другие воспалительные и дегенеративные заболевания суставов.

**Применение.** Внутрь, не разжевывая, в дозе 0,0075-0,015 г 1 раз в сутки. Ректально — по одной свече в сутки. Максимальная суточная доза — 0,015 г.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к НПВП других групп), язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, тяжелая печеночная или терминальная почечная недостаточность, беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают), детский возраст (до 15 лет).

**Побочные эффекты.** НПВП-гастропатия, эзофагит, запор или диарея, метеоризм, головокружение, головная боль, звон в ушах, сонливость, отеки, повышение АД, сердцебиение, повышение креатинина и/или мочевины сыворотки крови, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, фотосенсибилизация, аллергические реакции (сыпь, зуд, бронхоспазм, крапивница).

*При превышении дозы выше рекомендуемой селективность по отношению к ЦОГ-2 теряется!*

**О с о б ы е у к а з а н и я.** С осторожностью применяют при бронхиальной астме, полипозной риносинусопатии, уменьшенном ОЦК и сниженном уровне почечной перфузии на фоне дегидратации, застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, у пациентов пожилого возраста. У больных с повышенным риском побочных эффектов лечение начинают с дозы 0,0075 г. В терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов, находящихся на диализе, доза не должна превышать 0,0075 г в сутки. В форме свечей не следует применять при воспалительных заболеваниях прямой кишки и ректальных кровотечениях в анамнезе.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антигипертензивные средства	Снижение эффективности антигипертензивных средств
Метотрексат	Повышение токсичности метотрексата
Прямые и непрямые антикоагулянты	Повышение действия прямых и непрямых антикоагулянтов

**Нимесулид (международное название — Nimesulide)**

**Фирменные названия:** Nimesulid, Mesulide, Nimesil, Nimulid.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,1 г; свечи по 0,2 г; гранулят для приготовления раствора для приема внутрь по 0,1 г в пакетиках; суспензия 1 % во флаконах.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Селективно ингибирует ЦОГ-2. Угнетает перекисное окисление липидов, не влияет на гемостаз и фагоцитоз. После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ.  $C_{max}$  достигается через 1,5-2,5 ч. В крови циркулирует в связанном с белками виде (до 99 %).  $T_{1/2}$  из плазмы — 2-3 ч. Подвергается биотрансформации в печени. Основным метаболитом является фармакологически активный гидроксинимесулид (25 %). Экскретируется преимущественно

почками (98 % в течение 24 ч). При длительном применении не кумулирует.

**Показания к применению.** Ревматоидный, реактивный артрит, остеоартроз, бурсит, тендинит, боль и воспалительные процессы (в том числе при травмах, в послеоперационном периоде, гинекологических и инфекционно-воспалительных заболеваниях).

**Применение.** Назначают внутрь (после еды) по 0,1 г 2 раза в сутки.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим НПВП), острое кровотечение из ЖКТ, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, выраженные нарушения функции печени и почек (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин), беременность, период лактации.

**Ограничения к применению.** Детский возраст (до 12 лет).

**Побочные эффекты.** Головная боль, головокружение, сонливость, тромбоцитопения, НПВП-гастропатия, петирии, пурпура, олигурия, экзантема, эритема, крапивница.

**Особые указания.** С осторожностью назначают пациентам пожилого возраста, при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая артериальную гипертензию, склонности к кровотечениям, заболеваниях ЖКТ, нарушениях функции почек (рекомендуется уменьшение доз), на фоне лечения антикоагулянтами и антиагрегантами. При появлении нарушения зрения следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к окулисту. Больным сахарным диабетом и пациентам, соблюдающим низкокалорийную диету, следует учитывать, что в состав препарата входит сахароза. С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антиагреганты	Повышение действия антиагрегантов
Прямые и непрямые антикоагулянты	Повышение действия прямых и непрямых антикоагулянтов

#### 14.1.7. Высокоселективные (специфические) ингибиторы ЦОГ-2

##### **Целекоксиб** (международное название — Celecoxib)

**Фирменные названия:** Coxib, Celebrex.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,1 и 0,2 г.

**Фармакологические свойства.** Специфический ингибитор ЦОГ-2, представитель класса коксибов. Целекоксиб практически не оказывает ингибирующего действия на ЦОГ-1. При применении в терапевтических дозах целекоксиб не вызывает побочных эффектов, характерных для неселективных ингибиторов ЦОГ, в частности поражения верхних отделов пищеварительного тракта, а также угнетения ЦОГ-1 зависимой агрегации тромбоцитов. Частота развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при лечении целекоксибом не отличается от таковой при применении плацебо и приблизительно в 8 раз ниже, чем при лечении неселективными ингибиторами ЦОГ.

При введении внутрь быстро всасывается.  $C_{max}$  достигается через 2-3 ч. Прием пищи, особенно богатой жирами, замедляет резорбцию. Степень связывания с белками плазмы — 97 %. Равномерно распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический барьер. Биотрансформируется в печени.  $T_{1/2}$  — 8-12 ч, общий клиренс — 500 мл/мин. Выводится в виде неактивных метаболитов, преимущественно через ЖКТ, незначительное количество (менее 1 %) неизмененного целекоксиба обнаруживается в моче.

**Показания к применению.** Ревматоидный артрит, реактивный синовит, остеоартроз, боли в спине, бурситы и др.

**Применение.** Внутрь при остеоартрозе — 0,1 г 2 раза в сутки или 0,2 г 1 раз в сутки; при ревматоидном артрите — 0,2 г 2 раза в сутки.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, аллергические реакции на другие НПВП и сульфаниламидные препараты, тяжелые нарушения функции печени и почек, сердечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения, беременность, возраст до 18 лет и пожилой возраст. Кормящим женщинам на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Головокружение, головная боль, слабость, бессонница, нечеткость зрения, звон в ушах, парестезия, повышенная тревожность, депрессия, атаксия, артериальная гипертензия, сердцебиение, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, фарингит, ринит, синусит, кашель, одышка, НПВП-гастропатия, диарея, метеоризм, запор, отрыжка, стоматит, нарушение функции печени, изменение вкуса, зуд, сыпь, крапивница, алопеция, фотосенсибилизация, периферические отеки, судороги в икроножных мышцах.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** У пожилых пациентов при сниженной массе тела, при явлениях (легких и умеренных) печеночной или сердечной недостаточности лечение необходимо начинать с малых доз.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Уменьшение всасывания целекоксиба в ЖКТ
Флуконазол	Повышение концентрации целекоксиба в плазме крови

**Рофекоксиб (международное название — Rofecoxib)**

**Фирменные названия:** Денебол, Рофика.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 25 и 50 мг.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Высокоselectивный ингибитор ЦОГ-2 (проявляет противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий эффекты). В терапевтических дозах не угнетает ЦОГ-1 и вследствие этого не нарушает нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 в тканях, особенно в желудке, почках и тромбоцитах.

При приеме внутрь рофекоксиб хорошо всасывается. Биодоступность в среднем составляет 93 %. При ежедневном приеме 1 раз в сутки в дозе 25 мг  $C_{max}$  в плазме достигается приблизительно через 2 ч. Около 85 % препарата связывается с белками сыворотки крови. Метаболизируется препарат в печени, основные метаболиты не ингибируют ЦОГ-2. 72 % рофекоксиба выводится с мочой в виде метаболитов, 14 % — с фекалиями. Плазменный

клиренс при приеме в дозе 25 мг/сут составляет 120 мл/мин. Фармакокинетика рофекоксиба у пациентов пожилого возраста (65 лет и более) не отличается от таковой у пациентов молодого возраста.

**Показания к применению.** Болевой синдром слабой и средней интенсивности, остеоартрит, артралгия, миалгия, невралгия, люмбаго, ишиалгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея.

**Применение.** Внутрь, независимо от приема пищи. При остеоартрите начальная доза — 12,5 мг 1 раз в сутки; при необходимости дозу можно повысить до 25 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 25 мг.

При болевом синдроме и для лечения альгодисменореи начальная доза составляет 50 мг 1 в сутки, затем 25-50 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 50 мг.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к рофекоксибу, III триместр беременности (риск преждевременного закрытия артериального протока у плода).

**Побочные эффекты.** Головокружение, спутанное сознание, сонливость, галлюцинации, нарушение функции почек, изжога, диспепсия, тошнота, диарея, редко — афтозный стоматит, снижение АД, усиление симптомов хронической сердечной недостаточности, повышение активности трансаминаз, отеки нижних конечностей, аллергические реакции.

**Особые указания.** С осторожностью применяют в I и II триместрах беременности, в период кормления грудью, при почечной недостаточности, бронхиальной астме, “аспириновой” триаде в анамнезе.

У пациентов с повышенным риском нарушения почечной перфузии применение рофекоксиба может привести к уменьшению почечного кровотока и ухудшению функций почек. В период лечения необходимо контролировать протромбиновое время.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Метотрексат	Повышение концентрации метотрексата в плазме крови на 23 %

Клиническая фармакология  
противовоспалительных лекарственных средств

Рифампицин	Снижение концентрации рофекоксиба в плазме крови на 50 %
Антикоагулянты	Повышение протромбинового времени
Ингибиторы АПФ	Снижение эффективности гипотензивной терапии

## 14.2. Стероидные противовоспалительные препараты

К СПВП относятся глюкокортикоидные гормоны и их синтетические аналоги. Глюкокортикоидные гормоны синтезируются пучковой зоной коры надпочечников, основными из них являются гидрокортизон (кортизол) и кортизон. Синтетическими аналогами являются, например, преднизолон и дексаметазон. Противовоспалительное действие СПВП связано с выраженным угнетающим влиянием на все фазы воспаления (альтерации, экссудации и пролиферации). Действие СПВП на альтерацию клеток осуществляется за счет ингибирования фосфолипазы  $A_2$ . В результате СПВП препятствуют гидролизу фосфолипидов и повышают вязкость липидного матрикса, стабилизируют цитоплазматическую мембрану, препятствуют выходу лизосом из клетки. Торможение фазы экссудации осуществляется за счет уменьшения проницаемости капиллярных стенок (следствие ингибирования фермента гиалуронидазы), а также торможения образования в очаге воспаления ПГ  $E_2$  и лейкотриенов (за счет ингибирования фосфолипазы  $A_2$ ) и брадикинина (за счет ингибирования калликреин-фермента). Уменьшение концентрации в очаге воспаления брадикинина и ПГ  $E_2$  способствует снижению проницаемости капилляров, а лейкотриенов — уменьшению хемотаксиса лейкоцитов и макрофагов в очаг воспаления. Как видно, СПВП уменьшают плазматическую и клеточную инфильтрацию очага воспаления. Подавление СПВП фазы пролиферации является следствием торможения синтеза белков и ускорения их катаболизма, а также угнетения деления и развития фибробластов.

Важно подчеркнуть, что наряду с выраженным противовоспалительным действием глюкокортикоиды обладают иммунодепрессивным эффектом, который является следствием снижения количества циркулирующих в крови Т-лимфоцитов за счет уменьшения пристеночного пула лейкоцитов.

*Следует помнить, что иммунодепрессивные свойства СПВП приводят к угнетению механизмов иммунной защиты, а также могут способствовать генерализации инфекционного процесса.*

В то же время сочетание у СПВП противовоспалительного и иммунодепрессивного действия нашло свое отражение в показаниях к их использованию при заболеваниях, в патогенезе которых лежит гиперергическое воспаление: коллагенозы (системная красная волчанка, ревматизм, узелковый периартериит, склеродермия, ревматоидный артрит), неспецифический язвенный колит и др. О применении глюкокортикоидов при бронхообструктивных состояниях см. гл. 9. В гл. 9 также представлены наиболее общие побочные эффекты, характерные для этой группы ЛС. Следует отметить, что большое количество побочных эффектов, присущих СПВП, а также опасность развития синдрома отмены, протекающего в форме острой надпочечниковой недостаточности, ограничивает их применение строго обоснованными показаниями.

**Преднизолон и дексаметазон** подробно рассмотрены в гл. 9.

#### **Гидрокортизон** (международное название — Hydrocortisone)

**Фирменные названия:** Hydrocort, Hydrocortison, Hydrocortisone acetate, Hydrocortison Nycomed, Laticort, Locoid, M-Kort, Solu-Cortef, Nyton.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** сухое вещество для инъекций 0,1 и 0,5 г; суспензия для инъекций 0,125 г; мазь 0,1 %; 1 % и 2,5 %; крем 0,1 %; лосьон 0,1 %; гель 1 % и 2,5 %.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Гидрокортизон используют per se, а также в виде натрия сукцината, ацетата и бутирата.

Тормозит реакции гиперчувствительности, пролиферативные и экссудативные процессы в соединительной ткани, в очаге

воспаления. Уменьшает местную гиперемию и гипертермию кожи. Действие опосредовано через специфические внутриклеточные рецепторы. Предотвращает активацию фосфолипазы  $A_2$ , стимулируя образование ее ингибитора — липомодулина и прямым воздействием на мембраны нарушает синтез ПГ и выделение макрофагального хемотаксического фактора, ингибирует активацию тканевых кининов. Уменьшает миграцию макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления. Блокирует Fc-рецепторы на поверхности макрофагов для IgG и  $C_3$  компонента комплемента. Стабилизирует мембраны лизосом, предотвращая выделение лизосомальных ферментов. Подавляет альтерацию, экссудацию и пролиферацию. В больших дозах тормозит развитие лимфоидной и соединительной ткани, угнетает активность антигиалуронидазы, уменьшает проницаемость капилляров. Тормозит продукцию коллагеназы и активирует синтез ингибиторов протеаз. Блокирует синтез и высвобождение из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, подавляет различные стадии иммуногенеза, не оказывая митозостатического действия. Повышает уровень гликогена в печени, тормозит выделение натрия и воды, увеличивает выделение калия, влияет на белковый (вызывает отрицательный азотистый баланс за счет повышения катаболизма) и липидный обмен. Увеличивает ОЦК, гидрофильность тканей, повышает АД. Пороговая доза, приводящая к развитию синдрома Кушинга при длительном применении, составляет около 30 мг. При длительном применении развивается атрофия коры надпочечников, угнетается образование АКТГ и тиреотропного гормона гипофиза (принцип обратной связи).

Оказывает выраженное противошоковое, противовоспалительное и противоаллергическое действие. Гидрокортизона ацетат характеризуется медленно развивающимся, но более продолжительным, чем у водорастворимых препаратов, эффектом. Используется для введения в суставы, места повреждения и в мягкие ткани, где оказывает местное противовоспалительное действие, хотя возможно развитие системных побочных эффектов. Лечебный эффект при внутрисуставном введении наступает в течение 6–24 ч и длится от нескольких дней до нескольких недель. Инъекции гидрокортизона фосфата сопровождаются быстрым подавлением воспаления, но на короткий срок, поэтому его предпочтительнее

использовать в острых состояниях. После внутривенного введения действие проявляется через 1 ч, продолжительность его варьирует. Экскреция введенной дозы осуществляется в течение 12 ч. При необходимости поддержания высоких плазменных концентраций рекомендуется введение каждые 4-6 ч. Эта соль гидрокортизона быстро абсорбируется и при внутримышечном введении экскретируется так же, как и при внутривенном.

После внутримышечного введения абсорбция происходит медленно (24-48 ч). Связывается с транскортином плазмы на 70-80 %, с альбумином — на 10 %. Хорошо проникает через слизистые оболочки и гистогематические барьеры. Интенсивно метаболизируется в печени. Метаболиты (неактивные эфиры — глюкурониды, сульфаты, хорошо растворимые в воде) выделяются с мочой. В плаценте метаболизируется около 70 % гидрокортизона с образованием неактивной 11-кетоформы. После нанесения на кожу накапливается в эпидермисе. Абсорбированная часть метаболизируется в эпидермисе и затем — в печени. Метаболиты и незначительная часть гидрокортизона выводятся с мочой или желчью.

**Показания к применению.** Сезонный аллергический ринит, тяжелый приступ бронхиальной астмы, астматическое состояние, сывороточная болезнь, реакции гиперчувствительности на введение лекарств; неотложные состояния — самопроизвольная и ортостатическая гипотензия, коллапс при болезни Аддисона, инфаркт миокарда, геморрагический инсульт, синдром Морганьи-Адамса-Стокса, кома при нарушении мозгового кровообращения и воспалительных заболеваниях мозга, гипотиреоидная и печеночная кома, острая надпочечниковая недостаточность (синдром Уотерхауса-Фридериксена), повышенная кровоточивость, острая печеночная недостаточность при отравлениях, отек гортани при аллергических и воспалительных поражениях, ожогах и травмах, отравление витамином D, крепкими кислотами, фосфорорганическими веществами, хинином, хлором, посттрансфузионные осложнения, синдром Мендельсона, укусы змей и скорпионов, анафилактический, геморрагический, кардиогенный и травматический шоки; эндокринные заболевания — первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников (предпочтительнее природный кортизон и гидрокортизон, синтетические аналоги должны применяться в сочетании с

минералокортикоидами), адреногенитальный синдром с потерей натрия, тиреоидит, гиперкальциемия, ассоциированная с раком; ревматические болезни — псориатический, ревматоидный, ювенильный ревматоидный и острый подагрический артрит, анкилозирующий спондилит, острые и подострые бурситы, плечелопаточный периартрит и др., системная красная волчанка, острый ревматический кардит, дерматомиозит; воспалительные и аллергические заболевания кожи, в том числе экзема, дерматиты: аллергический и атопический, буллезный герпетический, эксфолиативный, себорейный, контактный; зудящие дерматозы, пемфигус, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, псориаз; в офтальмологии: аллергический конъюнктивит, блефарит, дерматит век, кератит, язва роговицы, ирит, иридоциклит, хориоретинит, воспаление переднего сегмента, диффузный задний увеит и хориоидит, неврит зрительного нерва, симпатическая офтальмия, состояние после оперативных вмешательств; саркоидоз, синдром Леффлера, бериллиоз, аспирационная пневмония; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых, аутоиммунная гемолитическая и врожденная гипопластическая анемия, эритробластопения, паллиативная терапия лейкемии и лимфом у взрослых, острой лейкемии у детей; нефротический синдром без признаков уремии (для уменьшения протеинурии и индукции диуреза), тяжелые обострения неспецифического язвенного колита и болезни Крона, туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком, острые проявления рассеянного склероза, диссеминированный рак легких (дополнительная терапия). Внутрисуставное и периартикулярное введение (гидрокортизон ацетат): реактивный синовит (в том числе при остеоартрозе), ревматоидный артрит, острые и подострые бурситы, острые подагрические артриты, эпикондилиты, острые неспецифические тендосиновиты, синдром запястного канала, посттравматические остеоартриты. Внутрикожно при келлоидах, локализованных гипертрофических, инфильтративных, воспалительных повреждениях, плоском лишае, псориатических бляшках, кольцевидной гранулеме, нейродермите, дискоидной красной волчанке, диабетическом липидном некробиозе, кистозных опухолях апоневроза и сухожилий; дифференциальная диагностика идиопатической и лекарственно индуцированной лейкопении.

**Применение.** Внутривенно или внутримышечно — по 0,05-0,3 г; в сутки — до 1,0-1,5 г. Внутривенно (медленно или капельно) в 500 мл раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы.

Внутри и периартикулярно — 0,005-0,025 г и более; детям 1-6 лет — 0,025-0,05 г; 6-14 лет — 0,05-0,075 г. При острых, угрожающих жизни состояниях — по 0,1-0,15 г каждые 4 ч в течение 48 ч, затем — каждые 8-12 ч или 0,1-0,5 г в течение 30 с и ту же дозу с интервалами 1, 3, 6 и 10 ч после первой инъекции. Детям — каждые 4 ч по 0,001-0,002 г/кг, оптимальная суточная доза — 0,006-0,009 г/кг.

Формы для местного применения наносятся тонким слоем на кожу на пораженные участки 2-3 раза в сутки. Глазную мазь вводят в конъюнктивальный мешок 2-3 раза в сутки.

**Противопоказания.** Системные грибковые инфекции, острые психозы, тяжелые формы артериальной гипертонии, декомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, инфекционные (туберкулез, микоз, вирусные заболевания, сифилис и др.) и язвенные поражения кожи, раны, опухолевые заболевания кожи, остеопороз, болезнь Кушинга, почечная недостаточность, герпетическая лихорадка, вирусные и грибковые заболевания глаз, туберкулез глаз, трахома, поражение глазного эпителия, СПИД, предшествующая артропластика, состояния после операции наложения кишечного анастомоза, беременность, период лактации, младший детский возраст (из-за содержания бензилового спирта).

**Побочные эффекты.** Головная боль, головокружение, эйфория, бессонница, депрессия, психоз; при длительном использовании: отечный синдром, кожный зуд, гиперпигментация, судороги, синдром Кушинга, снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия (“стероидный диабет”), недостаточность функции надпочечников, нарушение менструального цикла, гипокалиемия, гипокалиемический алкалоз, гиперурикемия (особенно при острой лейкемии), ослабление памяти, повышение внутричерепного давления, миопатия, артралгия, артропатия, остеопороз, артериальная гипертензия, васкулит, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, формирование задней субкапсулярной катаракты, глаукома с возможным повреждением зрительного

нерва и повышенным риском вирусных и грибковых поражений глаз, активизация латентных очагов инфекции. При длительном местном применении, особенно при непроницаемых повязках или на больших участках кожи — системные побочные эффекты, возможно появление местного раздражения.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации. Введение больших доз допустимо в течение не более 48-72 ч. Внутрисуставное введение должно производиться не чаще 1 раза в 3 недели, в условиях строгой асептики и антисептики и только после исключения инфекционного процесса в суставе. Внутримышечное введение производится как можно глубже в ягодичную мышцу для предотвращения развития мышечной атрофии. При длительной терапии рекомендуется контроль содержания калия в крови (и его назначение) и регулярные ЭКГ-исследования. Для предупреждения развития вторичного гипокортицизма, вызванного отменой лечения, доза должна снижаться постепенно. Глюкокортикоиды могут маскировать некоторые проявления инфекционного процесса, возможно присоединение новых инфекций в связи со снижением резистентности. При лечении кортикостероидами или их сочетании с другими препаратами, подавляющими клеточный, гуморальный иммунитет или функцию нейтрофилов могут проявляться различные вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные инфекции и глистные инвазии, протекавшие ранее латентно. Риск инфекции и более тяжелого ее течения повышается пропорционально повышению дозы препарата.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
α- и β-адреномиметики	Возможно развитие глаукомы
Амфотерицин В	Возможно развитие дилатационного поражения миокарда и сердечной недостаточности. Снижение уровня калия
Антикоагулянты	Снижение действия антикоагулянтов
Барбитураты	Снижение действия гидрокортизона
Блокаторы H <sub>1</sub> -рецепторов	Снижение действия гидрокортизона
Вакцины вирусные живые	Возможна вирусная инфекция

### Клиническая фармакология

Пероральные контрацептивы	Повышение действия гидрокортизона
Изониазид	Снижение действия изониазида
М-холиноблокаторы	Возможно развитие глаукомы
М-холиномиметики	Снижение действия М-холиномиметиков
НПВП	Повышение гастротоксичности и действия гидрокортизона
Парацетамол	Повышение гепатотоксичности парацетамола
Пероральные гипогликемические средства	Снижение действия пероральных противодиабетических средств
Противоэпилептические средства	Снижение действия гидрокортизона
Рифампицин	Снижение действия гидрокортизона
Салуретики	Повышение риска развития гипокалиемии
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития гипокалиемии
Стероиды анаболические	Повышение гидрофильности тканей
Сульфаниламиды	Снижение действия сульфаниламидов
Фенобарбитал	Снижение действия гидрокортизона
Хлоралгидрат	Снижение действия гидрокортизона
Эфедрин	Снижение действия гидрокортизона

### Вопросы и задания для самоконтроля

1. Какой препарат из группы НПВП является препаратом выбора у больных с остеоартрозом:

- а) ацетилсалициловая кислота;
- б) индометацин;
- в) ибупрофен;
- г) тиапрофеновая кислота;
- д) все перечисленные выше?

2. Дайте определение понятию “салицилизм”:

- а) лечение салицилатами;
- б) привыкание к салицилатам;
- в) развитие зависимости от салицилатов;

- г) побочные эффекты (шум в ушах, тошнота, рвота, лихорадка) при лечении салицилатами;
- д) побочные эффекты (тошнота, рвота, боль в эпигастрии, изжога, кровотечение из пищеварительного тракта) при лечении салицилатами.

3. Из перечисленных ниже препаратов выберите селективный ингибитор ЦОГ-2:

- а) диклофенак;
- б) пироксикам;
- в) мелоксикам;
- г) ибупрофен;
- д) индометацин.

4. Выберите правильное утверждение в отношении селективных ингибиторов ЦОГ-2:

- а) они более эффективны в сравнении с неселективными ингибиторами ЦОГ;
- б) они более безопасны в сравнении с неселективными ингибиторами ЦОГ;
- в) они более эффективны и более безопасны в сравнении с неселективными ингибиторами ЦОГ;
- г) они более эффективны, но менее безопасны в сравнении с неселективными ингибиторами ЦОГ;
- д) они не имеют никаких отличий от неселективных ингибиторов ЦОГ.

5. На терапию СПВС иммунная система реагирует:

- а) угнетением Т-звена иммунитета;
- б) угнетением гуморального иммунитета;
- в) угнетением как клеточного, так и гуморального иммунитета;
- г) активацией клеточного иммунитета;
- д) активацией выработки иммуноглобулинов.

## Глава 15

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной иммуномодулирующей терапии; приобрести навыки анализа и представления информации об иммуномодуляторах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Перенесенные инфекционные заболевания, прием некоторых ЛС (антибиотики, противоопухолевые, глюкокортикоиды), неблагоприятное воздействие окружающей среды (переохлаждение, радиация), стрессы ведут к угнетению иммунной системы и снижению ее реактивности, т.е. способности давать адекватный иммунный ответ организма.

**Иммуномодуляторы** — лекарственные средства, восстанавливающие в терапевтических дозах патологически измененные звенья иммунитета, т.е. действие иммуномодуляторов зависит от исходного состояния иммунной системы.

**Иммуностимуляторы** — лекарственные средства, вызывающие активацию иммунитета.

Иммуномодуляторы повышают “общую сопротивляемость” организма человека инфекциям и неблагоприятным внешним воздействиям. ЛС этой группы существенно различаются по

химической природе и механизмам иммуномодулирующего действия. К ним относятся витамины — аскорбиновая кислота (витамин С), ретинол (витамин А), экстракты некоторых растений (жень-шень, элеутерококк) и вилочковой железы (тималин), производные пиримидина (метилурацил), имидазотиазола (левамизол) и др.

Механизмы иммуностимулирующего действия, как правило, заключаются либо в усилении образования интерферона, либо в увеличении образования и/или активности лейкоцитов. Интерферон представляет собой низкомолекулярный полипептид, продуцируемый Т-лимфоцитами, фибробластами и другими клетками человека, который обладает свойствами иммуностимулятора. Интерферон также повышает фагоцитарную активность макрофагов, фагоцитирующих клетки злокачественных опухолей.

Левамизол стимулирует образование эпителиальными клетками вилочковой железы тимус-гормонов, ускоряя созревание и повышая активность Т-эффекторов и Т-супрессоров. Надо отметить, что как мощный активатор Т-супрессоров, левамизол тормозит образование сенсibilизированных Т-лимфоцитов (т.е. оказывает иммуносупрессивное действие). Этот эффект развивается при длительном (2-3 мес.) приеме и используется для лечения системных заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит). Однако иммуносупрессивное действие не всегда прогнозируемо, так как чрезмерная активация Т-супрессоров ведет к развитию иммунодефицита и агранулоцитоза.

К стимуляторам лейкопоэза относится метилурацил, который стимулирует созревание и миграцию лимфоидных стволовых клеток, облегчающих кооперацию Т- и В-лимфоцитов, необходимую для антителообразования, повышения фагоцитарной активности макрофагов, а также повышения образования и активности гранулоцитов. Таким образом, метилурацил усиливает как клеточный (фагоцитоз), так и гуморальный иммунитет, стимулирует лейкопоэз. Он также стимулирует образование белка в клетках, что находит свое применение для ускорения рубцевания ран, язв и ожогов.

**Левамизол** (международное название — Levamisole)

**Фирменные названия:** Decaris, Levamisol-Ebewe, Levamisole hydrochloride.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,05 и 0,15 г; капсулы по 0,05 г.

**Фармакологические свойства.** Оказывает неспецифическое иммуностимулирующее действие, особенно в случаях иммуносупрессивных состояний, возникающих после оперативных вмешательств или химиотерапии опухолей. Механизм действия обусловлен активацией и пролиферацией Т-лимфоцитов, увеличением количества моноцитов, повышением активности макрофагов (включая фагоцитоз и хемотаксис), увеличением подвижности и хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов. Не обладает цитотоксической активностью.

Используется также как противоглистный препарат. Антигельминтное действие обусловлено блокадой сукцинатдегидрогеназы, подавлением процесса восстановления фумарата и, как следствие, нарушением энергетического обмена у гельминтов.

Быстро всасывается из ЖКТ.  $C_{max}$  (0,13 мкг/мл) достигается через 1,5-2 ч.  $T_{1/2}$  — 3-4 ч. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, которые экскретируются преимущественно почками (70 % в течение 3 дней).  $T_{1/2}$  метаболитов — 16 ч. Около 5 % выводится с фекалиями, причем менее 0,2 % — в неизменном виде; более 95 % выводится почками, их них около 5 % — в неизменном виде и 12 % — в виде глюкуронида п-гидроксилевамизола. Малотоксичен, хотя сообщалось о летальных исходах. Использование левамизола иногда приводило к развитию агранулоцитоза, в некоторых случаях с летальным исходом, который обычно сопровождался гриппоподобным синдромом (повышение температуры тела, потливость, боль в мышцах, костях). В связи с этим необходимо не реже одного раза в 3 недели проводить развернутый клинический анализ крови.

**Показания к применению.** В качестве иммуномодулирующего средства: иммунодефицитные состояния, иммунозависимые, в том числе аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, болезнь Крона, рецидивирующий афтозный стоматит, болезнь Рейтера, системная красная волчанка — для поддержания ремиссии); хронические неспецифические заболе-

вания легких, хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (часто рецидивирующее течение), злокачественные новообразования (после хирургического, лучевого или химиотерапевтического лечения), интервалы цитостатического лечения, состояние ремиссии при болезни Ходжкина, опоясывающий герпес, рецидивирующий герпес, гепатит В, персистирующий вирусный гепатит. В качестве противоглистного средства: аскаридоз, некатороз, стронгилоидоз, трихостронгилоидоз, анкилостомидоз.

**Применение.** Назначают препарат внутрь, во время еды, с небольшим количеством воды. В качестве иммуностимулятора:

- ❖ по 0,15 г 1 раз в сутки в течение 3 дней с последующими двухнедельными перерывами или по 0,15 г в сутки 1 раз в неделю (при регулярном контроле количества лейкоцитов в крови);
- ❖ при ревматоидном артрите — по 0,15 г 1 раз в сутки (эффект развивается с 3-го месяца терапии);
- ❖ при хронических неспецифических заболеваниях легких — по 0,15 г 1 раз в сутки через день или по 0,1 г 1 раз в сутки ежедневно;
- ❖ при хронических воспалительных заболеваниях почек — по 0,15 г 1 раз в сутки 3 раза в неделю;
- ❖ при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки — по 0,002-0,0025 г/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней (2-4 курса с перерывами 5-6 дней);
- ❖ после оперативного лечения опухоли — по 0,05 г 3 раза в сутки ежедневно в течение 3 дней подряд каждые 2 недели. Лечение начинают на 7-30-й день после резекции и продолжают в течение 1 года (монотерапия или в сочетании с 5-фторурацилом).

В качестве противоглистного: взрослым — внутрь перед сном по 0,15 г (однократно); детям — из расчета 0,0025 г/кг массы тела перед сном (однократно). При необходимости повторный курс через 1 неделю.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, агранулоцитоз, детский возраст (до 14 лет), беременность и период лактации.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Диспептические явления (боль в животе, диарея), панкреатит (опоясывающие боли, неукротимая рвота, лихорадка), нарушение сознания, обонятельные галлюцинации, генерализованные судороги, энцефалитоподобный синдром (связан с демиелинизацией нервных волокон), парестезии, периферическая полинейропатия, нарушения речи, летаргия, мышечная слабость, периорбитальный отек, поражение почек, маточные кровотечения, агранулоцитоз, увеличение концентрации креатинина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, эксфолиативный дерматит, аллергические реакции.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Перед началом лечения необходимо провести исследование периферической крови.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Несовместимость (при совместном приеме развивается антабусоподобный синдром)
Непрямые антикоагулянты	Повышение действия непрямых антикоагулянтов

**Метилурацил (международное название — Methyluracil)**

**Фирменные названия:** Methyluracil, Метилурацил-Дарница.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,5 г; свечи ректальные по 0,5 г; мазь 10 %.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Обладает анаболическим и антикатаболическим свойствами. Ускоряет регенерацию, заживление ран, стимулирует клеточное и гуморальное звенья иммунитета, оказывает противовоспалительное действие. Специфическим свойством является стимулирующее влияние на эритро- и лейкопоэз. Метилурацил оказывает защитное действие при фотодерматозах.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Лейкопения (целесообразно только при легких формах), агранулоцитарная ангина, алиментарно-токсическая алейкия, вялозаживающие раны, ожоги, переломы костей, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, интоксикация бензолом, лучевые поражения. Метилурациловая

мазь: местное лечение ран, ожогов, трофических язв. Суппозитории с метилурацилом: проктиты, сигмоидиты, язвенный колит.

**Применение.** Назначают внутрь (во время или после еды) по 0,5 г 4 раза в день (при необходимости до 6 раз в сутки); детям 3-8 лет — 0,25 г; детям старше 8 лет — по 0,25-0,5 г 3 раза в день. Курс лечения при заболеваниях ЖКТ — 30-40 дней; в других случаях может быть менее продолжительным. Ректально назначают взрослым по 1-4 свечи в день.

**Противопоказания.** Гемобластоз, лейкемическая форма лейкоза, миелолейкоз, лимфогранулематоз.

**Побочные эффекты.** Головная боль, головокружение, аллергические реакции. При введении суппозитория — кратковременное легкое жжение.

**Интерферон  $\alpha$ -2a** (международное название — Interferon  $\alpha$ -2a)

**Фирменные названия:** Reaferon, Roferon-A, Realdiron.

**Форма выпуска:** раствор для инфузий по 1000000, 3000000, 6000000, 9000000, 18000000 МЕ.

**Фармакологические свойства.** Обладает противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным действием. Препятствует вирусному инфицированию клеток, изменяет свойства клеточной мембраны, предотвращает адгезию и проникновение вируса внутрь клетки. Иницирует синтез ряда специфических ферментов, нарушает синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке. Изменяет цитоскелет мембраны клетки, метаболизм, предотвращая пролиферацию опухолевых клеток. Оказывает модулирующее влияние на синтез некоторых онкогенов, приводящее к нормализации неопластической трансформации клеток и ингибированию опухолевого роста. Стимулирует процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулирует активность Т-киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете.

При внутримышечном введении скорость абсорбции из места введения неравномерна. Время достижения  $C_{max}$  в плазме составляет 4-8 ч. В системном кровотоке распространяется 70 % введенной дозы.  $T_{1/2}$  — 4-12 ч (зависит от вариабельности абсорбции). Выводится в основном почками путем клубочковой фильтрации.

**Показания к применению.** Волосатоклеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, первичный (эссенциальный) и вторичный тромбоцитоз, переходная форма хронического гранулоцитарного лейкоза и миелофиброза, множественная миелома, рак почки; связанная со СПИДом саркома Капоши, грибовидный микоз, ретикулосаркома, рассеянный склероз, профилактика и лечение гриппа и острой респираторной вирусной инфекции.

**Применение.** Назначают внутримышечно, подкожно, интраназально. Волосатоклеточный лейкоз — начальная доза 3000000 МЕ в сутки в течение 16-24 недель, поддерживающее лечение — 3000000 МЕ 3 раза в неделю; кожная Т-клеточная лимфома: 1-3-й день — 3000000 МЕ в сутки, 4-6-й день — 9000000 МЕ в сутки, 7-84-й день — 18000000 МЕ в сутки; поддерживающее лечение — максимально переносимая доза (не более 18000000 МЕ) 3 раза в неделю; саркома Капоши на фоне СПИДа — начальная доза 3000000 МЕ в сутки в первые 3 дня, 4-6-й день — 9000000 МЕ в сутки, 7-9-й день — 18000000 МЕ в сутки, при хорошей переносимости дозу увеличивают до 36000000 МЕ в течение 10-84 дней; поддерживающее лечение — максимально переносимая доза (но не более 36000000 МЕ) 3 раза в неделю; почечноклеточный рак — 36000000 МЕ в сутки при монотерапии или 18000000 МЕ 3 раза в неделю в комбинации с винбластином (дозу повышают постепенно, по схеме, начиная с 3000000 МЕ в течение 84 дней); меланома — 18000000 МЕ 3 раза в неделю в течение 8-12 недель; хронический миелолейкоз и тромбоцитоз при хроническом миелолейкозе — 1-3-й день — 3000000 МЕ в сутки, 4-6-й день — 6000000 МЕ в сутки, 7-84-й день — 9000000 МЕ в сутки (курс — 8-12 недель); тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях, кроме хронического миелолейкоза, — 1-3-й день — 3000000 МЕ в сутки, 4-30-й день — 6000000 МЕ в сутки; гепатит В — 4,5000000 МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес.; гепатит С — начальная доза 6000000 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес. (поддерживающая доза — 3000000 МЕ 3 раза в неделю в течение еще 3 мес.); при первичном и вторичном тромбоцитозе назначают в начале лечения по 2000000 МЕ в день 5 дней в неделю в течение 4-5 недель (если число тромбоцитов через 2 недели не уменьшится, дозу увеличивают до 3000000 МЕ в день, при отсутствии эффекта к концу третьей недели дозу

повышают до 6000000 МЕ в день), при исходной тромбоцитопении начальная доза — 500000 МЕ; при переходной фазе хронического гранулоцитарного лейкоза и миелофиброза назначают по 1000000-3000000 МЕ в день по схеме, при множественной миеломе — по 1000000 МЕ через день в комбинации с цитостатиками и кортикостероидами не менее 2 мес.

Интраназально — для профилактики гриппа и ОРВИ по 5 капель 2 раза в день (при опасности заражения).

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, острый инфаркт миокарда, выраженные нарушения функции печени, почек или системы кроветворения, эпилепсия и/или другие нарушения функций ЦНС; хронический гепатит на фоне декомпенсированного цирроза печени; хронический гепатит у больных, получающих или незадолго до этого получавших терапию иммунодепрессантами (за исключением кратковременного предварительного лечения стероидами).

**Ограничения к применению.** Детский возраст, беременность, период лактации.

**Побочные эффекты.** Вялость, лихорадка, озноб, потеря аппетита, мышечные боли, головная боль, боли в суставах, потливость, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений, сухость во рту, потеря массы тела, диарея, боли в животе, запоры, метеоризм, повышенная перистальтика, изжога, нарушение функции печени, гепатит, головокружение, расстройства зрения, ишемическая ретинопатия, депрессия, сонливость, нарушение сознания, нервозность, нарушение сна, кожные аллергические реакции (сыпь, зуд).

**События указаний.** На протяжении всего курса необходимо контролировать содержание форменных элементов крови и функцию печени. Для смягчения побочного действия (гриппоподобных симптомов) рекомендуется одновременное назначение парацетамола.

#### ***Взаимодействие с препаратами других групп***

Следует избегать комбинаций с препаратами, действующими на ЦНС, иммунодепрессантами. Интерферон  $\alpha$  может изменять окислительные метаболические процессы, это необходимо учитывать при одновременном назначении препаратов, которые метаболизируются этим путем.

**Вопросы и задания для самоконтроля**

*1. Побочное действие в виде гриппоподобных симптомов (лихорадка, озноб, мышечные боли, вялость) наблюдается при применении:*

- а) левамизола;
- б) интерферона  $\alpha$ ;
- в) метилурацила;
- г) тималина;
- д) всех перечисленных выше.

*2. Анаболическим и антикатаболическим свойствами обладает:*

- а) левамизол;
- б) интерферон  $\alpha$ ;
- в) метилурацил;
- г) тималин;
- д) все перечисленные выше.

## Глава 16

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной антибактериальной терапии; приобрести навыки анализа и представления информации об антибактериальных препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

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

- ❖ *дезинфицирующие средства* — для уничтожения микроорганизмов во внешней среде (для обработки инструментария, помещений и др.);
- ❖ *антисептические средства* — для уничтожения микроорганизмов на поверхности кожи и слизистых человека;
- ❖ *химиотерапевтические средства (ХТС)* — ЛС резорбтивно-го действия (т.е. оказывающие влияние после поступления в системный кровоток) для избирательного (селективного, направленного) воздействия на инфекции (инвазии).

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

Выделяют следующие молекулярные механизмы действия ХТС:

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

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

**3.** Нарушение синтеза нуклеиновых кислот за счет угнетения ферментов, принимающих участие в этом процессе; синтеза азотистых оснований и нуклеотидов, необходимых для образования нуклеиновых кислот, а также прямого химического взаимодействия с нуклеиновыми кислотами. ХТС, нарушающие синтез нуклеиновых кислот, оказывают бактерицидное или бактериостатическое действие, в зависимости от обратимости возникающих повреждений в микробной клетке.

**4.** Нарушение рибосомального синтеза белков за счет взаимодействия ХТС с различными участками рибосом и блокирова-

ния их функциональных свойств. В зависимости от прочности связи с рибосомами характер действия бактерицидный или бактериостатический.

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

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

Нерациональное применение антибактериальных ЛС (несоблюдение указанных выше условий) приводит к появлению и селекции новых резистентных штаммов бактериальных возбу-

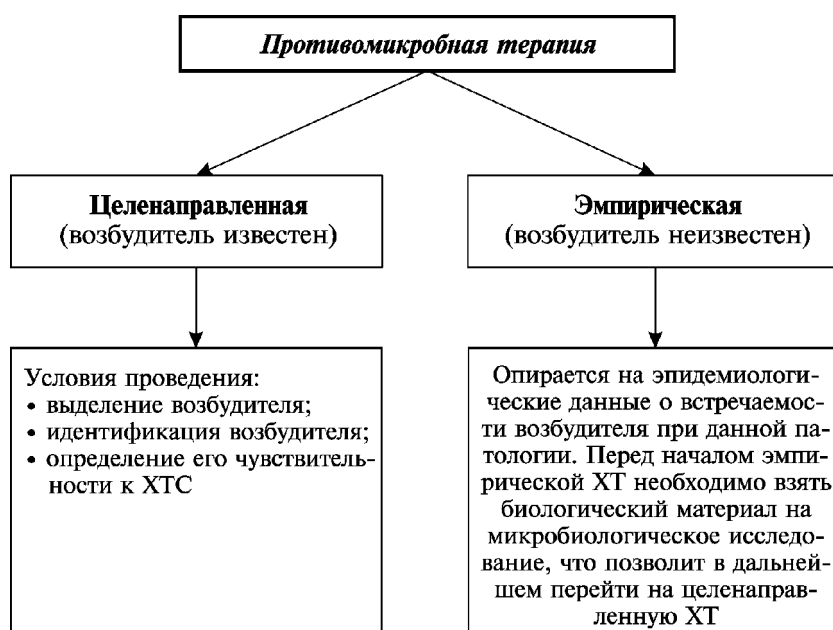


Рис. 16.1. Алгоритм действий для выбора оптимального антибактериального препарата

телей инфекционных заболеваний. С целью повышения эффективности и безопасности применения антибактериальных и противовирусных препаратов Министерство охраны здоровья Украины и Академия медицинских наук издали приказ от 24.12.2002 г. № 489/111 “О создании Комиссии по контролю за рациональным использованием антибактериальных и противовирусных средств в Украине”.

Основными заданиями Комиссии являются: разработка стратегии и принципов рациональной антибактериальной и противовирусной терапии заболеваний инфекционной этиологии, разработка методических рекомендаций по экспресс-диагностике бактериальных и вирусных возбудителей с изучением их чувствительности к антибактериальным и противовирусным ЛС, разработка предложений по созданию формулярной системы применения антибактериальных и противовирусных препаратов в лечебных учреждениях Украины и др.

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

***Возбудитель:***

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

***Состояние макроорганизма определяют:***

***Возраст:***

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

***Масса и площадь поверхности тела:***

- ❖ дозы антибиотиков определены на 1 кг массы тела, 1 м<sup>2</sup> поверхности тела или рассчитаны на 70 кг массы тела. Если

пациент весит более 90 кг, то дозу рассчитывают по формуле:

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

где  $D_{cp}$  — доза на 70 кг;  
 $M$  — масса тела пациента.

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

А — отсутствие риска (таких ХТС нет);  
В — токсические эффекты у животных и у человека отсутствуют;  
С — токсические эффекты проявляются у животных и у людей, но польза от применения превышает опасность побочного действия;

Д — доказана опасность для людей, но польза от назначения превышает риск возникновения побочных эффектов.

Для беременных предпочтительны препараты категории В.

*Иммунодефициты и нейтропения.* Нейтропения — это состояние, когда содержание нейтрофилов в  $1 \text{ мм}^3$  крови — менее 500. Нейтропения наблюдается у:

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

Тяжелые дефекты иммунитета — это нарушения функции Т-лимфоцитов (на фоне ВИЧ-инфекции) и изолированная гипогаммаглобулинемия (дефицит В-лимфоцитов). В этих случаях успешной может быть направленная ХТ. Успех эмпирической ХТ сомнителен.

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

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

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

#### ***Особенности течения заболевания***

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

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

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

*Клинические проявления.* Могут быть “ключом” к этиологической расшифровке заболевания (например, вязкая “ржавого” цвета мокрота свидетельствует о пневмококковой инфекции,

мокрота в виде “малинового желе” — о клебсиелла-пневмонии, сине-зеленого цвета — об инфицировании сине-гноной палочкой). Необходимо оценивать все данные объективного, лабораторного и инструментального исследований.

*Условия лечения.* Лечение может проводиться в амбулаторных условиях или в стационаре. При лечении на дому имеет значение ненадлежащее выполнение врачебных рекомендаций по приему медикамента и продолжительности лечения. Во всех случаях необходимо учитывать материальное положение больного при назначении ЛС.

***Лекарственный препарат\****

Выбор антибактериального средства определяется с учетом его свойств:

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

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

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

- ❖ *биосинтетические*, т.е. являющиеся продуктами жизнедеятельности организмов-продуцентов (микробов, грибов и т.д.);

---

\* Свойства, присущие препаратам, подробно рассмотрены в соответствующих главах.

- ❖ *полусинтетические*, получаемые путем химической модификации биосинтетических антибиотиков;
- ❖ *синтетические*.

### 16.1. Пенициллины

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

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

Основой молекулы всех пенициллинов (“пенициллиновым ядром”) является 6-амино-пенициллановая кислота — гетероциклическое соединение, состоящее из двух колец: тиазолидинового и  $\beta$ -лактамного.

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

К пенициллинам, а также к другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам, может вырабатываться устойчивость (резистентность) микроорганизмов. Это связано со способностью микроорганизмов продуцировать специфические ферменты —  $\beta$ -лактамазы (пенициллиназы), гидролизующие  $\beta$ -лактамное кольцо пенициллинов,

что лишает их антибактериальной активности и приводит к развитию устойчивых штаммов микроорганизмов.

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

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

#### 16.1.1. Биосинтетические пенициллины

**Бензилпенициллин** (международное название — benzylpenicillin)

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

**Ф о р м а в ы п у с к а:** активное вещество бензилпенициллина натриевая соль — сухое вещество для инъекций во флаконах по 250000 ЕД, 500000 ЕД, 1000000 ЕД, 5000000 ЕД и 10000000 ЕД; активное вещество — бензилпенициллина новокаиновая соль — сухое вещество для инъекций во флаконах по 1300000 ЕД и 4000000 ЕД; активное вещество — бензилпенициллина калиевая соль — сухое вещество для инъекций во флаконах по 250000 ЕД, 500000 ЕД и 1000000 ЕД.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Наиболее широко известный антибиотик из группы биосинтетических пенициллинов. Эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов: стафилококков (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу), стрептококков, пневмококков, коринебактерий дифтерии, анаэробных спорообразующих палочек, палочек сибирской язвы; грамотрицательных микроорганизмов: гонококков, менингококков, актиномицетов, а также в отношении спирохет. Низкая активность препарата в отношении бактерий кишечной группы, синегнойной палочки и некоторых

других микроорганизмов в определенной степени связана с выработкой ими пенициллиназы.

Новокаиновая соль бензилпенициллина по отношению к калиевой и натриевой солям характеризуется большей продолжительностью действия. При внутримышечном введении быстро абсорбируется в системный кровоток. Стах в плазме наблюдается через 30-60 мин. Связывается с белками крови на 60 %. Проникает в органы, ткани и биологические жидкости, за исключением ликвора, тканей глаза и простаты. Через 3-4 ч после однократной внутримышечной инъекции в крови обнаруживаются лишь следы антибиотика. Препарат плохо проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер. Выводится почками в неизмененном виде.

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

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

добавляют 1-3 мл воды для инъекций, изотонического раствора натрия хлорида или 0,5 % раствора новокаина. Для внутривенного струйного введения разовую дозу препарата растворяют в 5-10 мл воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида; вводят медленно в течение 3-5 мин. Для внутривенного капельного введения разводят 2-5 млн ЕД препарата в 100-200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Курс лечения зависит от формы и тяжести заболевания и может составлять от 7-10 дней до 2 мес. и более (при сепсисе, септическом эндокардите и др).

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

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

**Особенности применения.** С осторожностью назначают пациентам, имевшим в анамнезе аллергические реакции на прием любых антибиотиков и других ЛС.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды, левомицетин, рифампицин, фуразолидон	Усиление противомикробного действия и расширение спектра действия бензилпенициллина
Олеандомицин, тетрациклин, эритромицин	Нерациональное сочетание

**Феноксиметилпенициллин** (международное название — Phenoxyethylpenicillin)

**Фирменные названия:** V-Penicilin, Vepicombin, Cliacil, Ospen, Ospen 750, Penicillin V, Phenoxyethylpenicillin, Penbene.

**Форма выпуска:** активное вещество — феноксиметилпенициллин — таблетки по 250000 ЕД; таблетки, покрытые оболочкой по 400000 ЕД, 500000 ЕД, 600000 ЕД, 1000000 ЕД и 1500000 ЕД; таблетки растворимые 600000 ЕД и 1000000 ЕД; активное вещество — феноксиметилпенициллин — гранулят для приготовления суспензии — 5 мл приготовленной суспензии содер-

жит 300000 ЕД; сироп, содержащий 200000 ЕД, 750000 ЕД или 1000000 ЕД в 5 мл; капли для приема внутрь: 1мл (20 капель) — 150000 ЕД; активное вещество феноксиметилпенициллина калиевая соль — таблетки по 0,25 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Антибиотик из группы биосинтетических пенициллинов для приема внутрь. Спектр действия препарата сходен со спектром бензилпенициллина. Феноксиметилпенициллин не оказывает действие на штаммы стафилококков, продуцирующих пенициллиназу, на микобактерии туберкулеза, большинство грамотрицательных бактерий, вирусы, риккетсии, амебы. Препарат быстро и хорошо всасывается в ЖКТ; прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата. Феноксиметилпенициллин кислотоустойчив (при рН 1-5 он сохраняет более половины активности в течение 5 ч и более). В плазме крови и тканях быстро достигаются концентрации, обеспечивающие терапевтический эффект; проникает в ткани легче и в большем количестве, чем бензилпенициллин.  $T_{1/2}$  — около 0,5 ч. В течение 6 ч 30-40 % введенной дозы препарата выводится почками в неизменном виде; 30-35 % подвергается биотрансформации в печени. При этом образуется два активных метаболита — парагидрокси- и дигидрооксифеноксиметилпенициллин, а также неактивная пеницилиновая кислота. Проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Около 30 % выводится с фекалиями. У новорожденных, пожилых людей и при почечной недостаточности  $T_{1/2}$  удлиняется.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами (ангина, скарлатина, острый средний отит, острый синусит, бронхит, бронхопневмония, рожистое воспаление, импетиго, фурункулез, абсцесс, флегмона); профилактика стрептококковых инфекций и их осложнений (ревматизм, гломерулонефрит, эндокардит).

**П р и м е н е н и е.** Взрослым в случае легкого или среднетяжелого течения инфекционных заболеваний назначают по 500000 ЕД 4-6 раз в сутки; детям в возрасте 5-12 лет — по 250000 ЕД 4-6 раз в сутки. Курс лечения — не менее 5-7 суток. При инфекциях, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком, препарат назначают каждые 4 ч, при улучшении — каждые 6 ч; курс лечения —

7-10 дней. При нарушении функции почек нужно уменьшить дозу препарата или увеличить интервал между приемом отдельных доз. Рекомендуется принимать препарат за 30 мин до или после еды.

**Противопоказания.** Нарушение всасывания препарата в ЖКТ при поносе и рвоте, а также повышенная чувствительность к пенициллиновым и цефалоспориновым антибиотикам.

**Побочные эффекты.** В 5 % случаев прием препарата может осложняться аллергическими или иммунопатологическими реакциями: кожные высыпания, крапивница, лихорадка, эозинофилия, артралгия, ангионевротический отек, анафилактический шок (наблюдается в 0,015-0,04 %, смертность 2 : 100000). При лечении сифилиса у 50 % пациентов может наблюдаться реакция Яриша-Герксгеймера как результат высвобождения эндотоксина (температура, потливость, головные боли и даже коллапс).

**Особенности указания.** Для улучшения биодоступности феноксиметилпенициллина рекомендуется принимать его с витамином С.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Неомицин	Уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина
НПВП	Уменьшение экскреции, а также повышение активности и токсичности феноксиметилпенициллина

**Бензатин бензилпенициллин** (международное название — Benzathine benzylpenicillin)

**Фирменные названия:** Retarpen, Extencillin, Benzycillin-1, Bicillin-1.

**Форма выпуска:** сухое вещество для инъекций во флаконах по 600000 ЕД, 1200000 ЕД и 2400000 ЕД.

**Фармакологические свойства.** Препарат бензилпенициллина пролонгированного действия. Спектр и меха-

низм действия антимикробного действия сходен с таковым для других препаратов бензилпенициллина. В связи с пролонгированным действием, препарат широко используется в лечении инфекций, вызванных стрептококком и бледной трепонемой (сифилис, фрамбезия). Препарат не устойчив к действию пенициллиназ.

После внутримышечной инъекции бензатин бензилпенициллин медленно всасывается. В результате гидролиза препарата высвобождается бензилпенициллин.  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 12-24 ч. Длительный период полувыведения обеспечивает стабильную концентрацию препарата в крови: на 14-й день после введения 2400000 ЕД концентрация в плазме крови составляет 0,12 мкг/мл; на 21-й день после введения 1200000 ЕД у 89-97 % больных наблюдается концентрация 0,06 мкг/мл (1 ЕД = 0,06 мкг). Диффузия препарата в жидкости полная, диффузия в ткани очень слабая. Связывание с белками плазмы — 40-60 %. Препарат выводится из организма преимущественно почками. Проникает через плацентарный барьер и в молоко матери.

**Показания к применению.** Сифилис, острый тонзиллит, скарлатина, профилактика ревматизма.

**Применение.** При лечении острого тонзиллита, скарлатины, рожи, раневых инфекций в острой фазе терапию начинают с препарата пенициллина обычного действия, а продолжают бензатин бензилпенициллином. Взрослым назначают по 1-2 инъекции по 1200000 ЕД 1 раз в неделю; детям до 12 лет по 600000 ЕД в зависимости от тяжести инфекции ежедневно или каждые 3 дня, возможно назначение по 1200000 ЕД каждые 2-4 недели. С целью профилактики ревматизма взрослым вводят каждые 15 дней в разовой дозе 2400000 ЕД; детям в зависимости от возраста — 600000-1200000 ЕД. Для лечения сифилиса препарат вводят внутримышечно с интервалом в 8 дней в разовой дозе 2400000 ЕД; инъекции повторяют 2-3 раза. Препарат вводят только внутримышечно!

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к пенициллиновым и цефалоспориновым антибиотикам.

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

**Особые указания.** При одновременном приеме бензатин бензилпенициллина с НПВП возможно конкурентное ин-

гибирование выведения препаратов из организма. Не следует применять совместно с антибиотиками, действующими бактериостатически. Комбинация с другими антибиотиками возможна только при ожидаемом синергизме действия; назначают препараты в этом случае в полной дозе.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды, цефалоспорины	Усиление действия бензатина бензилпенициллина
Глюкокортикоиды	Уменьшение выведения бензатина бензилпенициллина
НПВП	Уменьшение выведения бензатина бензилпенициллина

### **16.1.2. Полусинтетические пенициллины**

#### **16.1.2.1. Аминопенициллины**

##### **Амоксициллин** (международное название — amoxicillin)

**Фирменные названия:** Amoxillat, Amoxicillin, Amoxicillin-ratio-pharm, Amoxicillin-Teva, Apo-Amoxi, Vactox, Gonoform, Dedoxil, Ospamox, Flemoxin solutab, Hiconcil.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** в форме тригидрата: таблетки по 0,5 г, 0,75 г и 1,0 г; таблетки, покрытые оболочкой по 0,5 г, 0,75 и 1,0 г; таблетки растворимые по 0,125 г, 0,25 и 0,5 г; капсулы по 0,25 и 0,5 г; раствор для приема внутрь, содержащий 0,1 г активного вещества в 1 мл; гранулят и сухое вещество для приготовления суспензии для приема внутрь, содержащей 0,16, 0,125, 0,25 или 0,375 г активного вещества в 5 мл; в форме натриевой соли: сухое вещество для инъекций во флаконах по 1,0 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Препарат действует бактерицидно. Спектр действия препарата широкий, он активен в отношении грамположительных кокков (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу). Препарат активен также в отношении грамотрицательных аэробных микро-

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

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

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

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

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

**События указания.** Беременным препарат назначают только по жизненным показаниям, под наблюдением врача.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды, метронидазол	Усиление антибактериальной активности амоксициллина

Клиническая фармакология  
антибактериальных лекарственных средств

Антациды	Снижение антибактериальной активности амоксициллина
Дигоксин	Усиление всасывания дигоксина
Метотрексат	Уменьшение выведения и повышение токсичности метотрексата
НПВП	Уменьшение выведения амоксициллина
Пероральные контрацептивы	Снижение эффекта пероральных контрацептивов

**Ампициллин** (международное название — ampicillin)

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

**Ф о р м а в ы п у с к а:** в форме тригидрата: таблетки по 0,5 г; капсулы по 0,25 и 0,5 г; суспензия для приема внутрь или сухое вещество для приготовления суспензии — 5 мл содержит 0,1, 0,125, 0,25 или 0,5 г активного вещества; в форме натриевой соли: сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,1 г, 0,25 г, 0,5 г, 1,0 и 2,0 г; сухое вещество для инфузий во флаконах по 5,0 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Препарат обладает бактерицидным действием. Спектр действия в основном сходен со спектром других полусинтетических пенициллинов: грамположительные кокки (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу) и аэробные неспорообразующие бактерии, а также в отношении грамотрицательных аэробных кокков и бактерий. Ампициллин разрушается под действием пенициллиназы. Препарат кислотоустойчив. При парентеральном введении препарат быстро абсорбируется в системный кровоток. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Высокие концентрации препарата отмечены в желчи. В неизменном виде выводится с мочой.  $T_{1/2}$  — 1,5-2 ч. В ЖКТ всасывается 30-40 % дозы.  $C_{max}$  при приеме внутрь достигается через 1,5-2 ч. Относительно небольшая часть (10-30 %) связывается с белками плазмы. Практически не подвергается биотрансформации. Выделяется в основном почками, частично экскретируется с желчью, у кормящих матерей — с молоком.

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

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

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

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

**Особые указания.** В процессе лечения препаратом необходим систематический контроль функции почек, печени и картины периферической крови. Должна соблюдаться осторожность при назначении препарата в период беременности и лактации. При применении препарата у больных сепсисом возможна реакция Яриша-Герксгеймера, связанная с бактериолизом (см. выше).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аллопуринол	Увеличение вероятности появления кожной сыпи
Аминогликозиды	Потенцирование антибактериального эффекта
Антикоагулянты	Усиление действия антикоагулянтов
Пероральные контрацептивы	Снижение эффекта пероральных контрацептивов

**16.1.2.2. Изоксазолилпенициллины**

**Оксациллин** (международное название — oxacillin)

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

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

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

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

**Применение.** Внутрь назначают за 1 ч до или через 2 ч после еды. Разовая доза для взрослых и детей старше 6 лет составляет 0,25-0,5 г; средняя суточная доза — 3,0 г. При тяжелых инфекциях дозу увеличивают до 6,0-8,0 г в сутки. Для новорожденных суточная доза составляет 0,09-0,15 г/кг; до 3 мес. — 0,2 г/кг; детям

от 3 мес. до 2 лет — 1,0 г; 2-6 лет — 2,0 г. Кратность назначения — 4-6 раз в сутки. При невозможности приема препарата внутрь, а также при среднетяжелых и тяжелых инфекциях назначают парентерально. При инфекциях средней тяжести суточная доза для взрослых и детей старше 6 лет — 2,0-4,0 г; для новорожденных и недоношенных детей — 0,02-0,04 г/кг; до 3 мес. — 0,06-0,08 г/кг; от 3 мес. до 2 лет — 1,0 г; от 2 лет — 2,0 г. При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена в 2 раза.

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

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

**Особенности применения.** Следует избегать одновременного назначения с бактериостатическими антибиотиками (например, тетрациклины). Антациды и слабительные могут уменьшать абсорбцию оксациллина из ЖКТ. В периоды беременности и лактации препарат назначают только по строгим показаниям.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Пробенецид	Повышение концентрации оксациллина за счет снижения пробенецидом канальцевой секреции
Тетрациклины	Снижение антибактериальной активности оксациллина

**16.1.2.3. Карбоксипенициллины**

**Карбенициллин** (международное название — carbenicillin)

**Фирменное название:** Carbenicillin-disodium.

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

**Фармакологические свойства.** Препарат с бактерицидным действием. Спектр карбенициллина широкий: высоко активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе синегнойной палочки, всех видов протей, некоторых анаэ-

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

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

**Показания к применению.** Тяжелые внутрибольничные инфекции, вызванные грамотрицательными микробами и смешанные аэробно-анаэробные инфекции: сепсис, перитонит, инфекции органов малого таза и мочевыводящих путей, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, раневые инфекции, остеомиелит, менингит, инфицированные ожоги, гнойные осложнения после хирургических вмешательств и родов, гнойный отит.

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

при клиренсе креатинина меньше 30 мл/мин препарат следует вводить внутривенно по 2,0 г каждые 6-8 ч.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к пенициллинам.

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

**Особенности применения.** Безопасность применения в периоды беременности и лактации не установлена. Растворы карбенициллина готовят только перед введением. При введении больших доз возможно нарушение электролитного баланса и гипокалиемия.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Снижение антибактериального действия
Прямые и непрямые антикоагулянты, антиагреганты и фибринолитики	Усиление действия прямых и непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов и фибринолитиков
Тетрациклины, макролиды, хлорамфеникол	Нейтрализация антибактериального действия карбенициллина

**Кариндациллин** (международное название — carindacillin)

**Фирменное название:** Геореп.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,5 г.

**Фармакологические свойства.** Антибиотик широкого спектра действия; активен в отношении грамположительных (в том числе энтерококки) и грамотрицательных (в том числе псевдомонады, протей, энтеробактер) микроорганизмов. Пре-

парат разрушается под действием пенициллиназ. Кариндациллин кислотоустойчив, хорошо всасывается из ЖКТ. В результате гидролиза превращается в карбенициллин. В желчи и моче обнаруживаются высокие концентрации активной формы препарата.

**Показания к применению.** Пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, холецистит и др., вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами.

**Применение.** При инфекциях мочеполовой системы назначают по 0,5-1,0 г 4 раза в сутки. При лечении простатита препарат назначают по 1,0 г 4 раза в день. Если больному показана доза выше 4,0 г в сутки, рекомендуется перейти на парентеральное введение препарата.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к пенициллинам.

**Побочные эффекты.** Аллергические и иммунопатологические реакции (крапивница, отек Квинке, ринит, конъюнктивит, редко — анафилактический шок). Возможны расстройства функции ЖКТ, нейротоксические эффекты, геморрагический синдром (при нарушенной выделительной функции почек).

**Особые указания.** Безопасность применения в периоды беременности и лактации не установлена.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Снижение антибактериального действия
Прямые и непрямые антикоагулянты, антиагреганты и фибринолитики	Усиление действия прямых и непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов и фибринолитиков

#### **16.1.2.4. Уреидопенициллины**

**Азлоциллин** (международное название — azlocillin)

**Фирменное название:** Securopen.

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

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

Препарат не всасывается из ЖКТ, что определяет только парентеральное его введение. После внутривенного введения азлоциллина в большинстве органов и жидкостей организма достигается концентрация, обеспечивающая терапевтический эффект.  $T_{1/2}$  у взрослых, новорожденных и недоношенных детей различается и составляет соответственно около 1, 3 и 4 ч. Связывание препарата с белками плазмы — 27-46 %. Препарат выводится с мочой в виде активных (55-75 %) и неактивных (6 %) метаболитов, а также с желчью в виде активных метаболитов (до 7 %). Почечный клиренс — 80-145 мл/мин. В случае воспаления мозговых оболочек препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Проникает через плацентарный барьер и поступает в материнское молоко. У больных с нарушением функции почек наблюдается увеличение периода полувыведения. Так, у больных с клиренсом креатинина менее 1 мл/мин  $T_{1/2}$  — 5 ч.

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

**Применение.** Разовая доза препарата для недоношенных детей с массой 1,5-2,5 кг — 0,05 г/кг, которую вводят 2 раза в сутки; новорожденных детей в возрасте до 7 дней с массой 3 кг — 0,1 г/кг 2 раза в сутки; грудных детей в возрасте от 7 дней до 1 года с массой 3-10 кг — 0,1 г/кг 3 раза в сутки. Разовая доза для детей 1-14 лет составляет 0,075 г/кг; кратность введения — 3 раза

в сутки. Больным старше 14 лет и взрослым назначают в суточной дозе 0,08-0,15 г/кг; кратность введения — 4 раза в сутки. При тяжелом течении инфекции суточная доза может быть увеличена до 0,2-0,3 г/кг; кратность введения — 2-3 раза в сутки. При пиелонефрите, а также при других инфекциях мочевыводящих путей препарат назначают в средней дозе по 2,0 г 4 раза в день или по 4,0 г 3 раза в сутки. В случаях крайне тяжелого течения инфекции суточная доза может составлять до 20,0 г, но лучше использовать комбинированную антибиотикотерапию.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к пенициллинам.

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

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Снижение антибактериального действия

#### **Мезлоциллин (международное название — mezlocillin)**

**Фирменное название:** Вауреп.

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

**Фармакологические свойства.** Мезлоциллин обладает бактерицидным действием. Спектр действия препарата широкий: оказывает действие в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов. Высоко активен в отношении синегнойной палочки, включая штаммы, резистентные к карбенициллину и аминогликозидам. Микроорганизмы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы, а также легионеллы, хламидии и микоплазмы нечувствительны к мезлоциллину. Резистентность к препарату развивается медленно.

Из ЖКТ не всасывается, поэтому применяется только парентерально. Препарат хорошо проникает в ткани; в большинстве органов и жидкостей достигаются эффективные терапевтические

концентрации. Период полувыведения — около 60 мин. Связывание с белками плазмы крови — 30 %. Препарат выделяется в форме, активной в отношении бактерий. Через почки выделяется 55-70 % от введенной дозы, с желчью — 25 % от введенной дозы.

**Показания к применению.** Острые и хронические бактериальные инфекции, вызванные возбудителями, чувствительными к мезлоциллину: хронический бронхит, пневмония; инфекции мочеполовой системы (включая гонорею); инфекции желчного пузыря и желчевыводящих путей; инфекции в акушерстве, гинекологии и при хирургических вмешательствах; инфекции у больных со сниженным иммунитетом.

**Применение.** Детям старше 14 лет и взрослым обычно назначают 0,08-0,15 г/кг в сутки, что составляет по 2,0-3,0 г 3 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 0,2-0,3 г/кг в сутки (по 4,0-5,0 г 3 раза в сутки или 10,0 г 2 раза в сутки). Новорожденным и детям с массой тела менее 3 кг, а также недоношенным детям препарат назначают в дозе 0,075 г/кг 3 раза в сутки. При сниженной выделительной функции почек дозу препарата уменьшают: при клиренсе креатинина 30-10 мл/мин разовая доза препарата составляет 3/4 обычной дозы (или 1/2 максимальной дозы); при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин — 1/2 обычной дозы (или 1/3 максимальной дозы). Препарат применяется внутривенно в виде 10 % раствора.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к пенициллинам.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, метеоризм, диарея. Возможны также аллергические и иммунопатологические реакции (крапивница, эритема, кожный зуд, редко — анафилактический шок).

**Особые указания.** Длительное повторное использование препарата может способствовать развитию суперинфекции резистентными бактериями или дрожжевыми грибами.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Снижение антибактериального действия

**16.1.2.5. Полусинтетические пенициллины с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз**

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

**Фирменные названия:** Amoklavin, Amoxyclav, Augmentin, Klavocin.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,125 г, 0,25 г, 0,5 г; сухое вещество для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконах, содержащих по 0,62 г и 2,5 г; сухое вещество для приготовления капель для приема внутрь во флаконах по 0,25 и 1,0 г; сухое вещество для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 0,6 и 1,2 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Клавулановая кислота является ингибитором  $\beta$ -лактамаз и обеспечивает образование стабильного деактивированного комплекса с данными ферментами, препятствуя ферментативной деградации амоксициллина. Она ингибирует большинство клинически значимых  $\beta$ -лактамаз (типы 2, 3, 4 и 5 по классификации Ричмода Сайкса), продуцируемых всеми стафилококками, ишерихиями, протеем и др. В комбинации с полусинтетическим пенициллином амоксициллином обеспечивается высокая бактерицидная активность препарата, в том числе в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к амоксициллину.

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

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Инфекции верхних и нижних отделов мочевыводящих и дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, ЖКТ, малого таза, септицемия, профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.

**П р и м е н е н и е.** Взрослым и детям старше 14 лет назначают внутрь по 0,375 г 3 раза в сутки; при тяжелых инфекциях — по 0,625 г 3 раза в сутки. Пациентам с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью режим дозирования следует скор-

ректировать уменьшением разовой дозы или увеличением интервала между назначениями препарата.

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

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

**Особые указания.** Безопасность применения препарата в период беременности не изучена.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аминогликозиды	Снижение антибактериального действия

## 16.2. Цефалоспорины

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

*Все цефалоспорины обладают высокой химиотерапевтической активностью.*

Основной особенностью цефалоспоринов первого поколения является их высокая антистафилококковая активность, в том числе против пенициллиназообразующих ( $\beta$ -лактамазообразующих), устойчивых к бензилпенициллину штаммов, в отношении всех видов стрептококков (за исключением энтерококков), гоно-

кокков. Цефалоспорины второго поколения также обладают высокой антистафилококковой активностью, в том числе в отношении пенициллиноустойчивых штаммов. Они высокоактивны в отношении эшерихий, клебсиелл, протеев. Цефалоспорины третьего поколения обладают более широким спектром действия, чем цефалоспорины первого и второго поколений, и большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий. Цефалоспорины четвертого поколения имеют особые отличия. Подобно цефалоспорином второго и третьего поколений, они устойчивы к плазмидным  $\beta$ -лактамазам грамотрицательных бактерий, но, кроме того, они устойчивы к действию хромосомных  $\beta$ -лактамаз и в отличие от других цефалоспоринов проявляют высокую активность практически в отношении всех анаэробных бактерий, а также бактериоидов. В отношении грамположительных микроорганизмов они несколько менее активны, чем цефалоспорины первого поколения, и не превышают по активности действие цефалоспоринов третьего поколения на грамотрицательные микроорганизмы, но они устойчивы по отношению к  $\beta$ -лактамазам и высокоэффективны в отношении анаэробов.

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

Создан ряд комбинированных препаратов, содержащих пенициллины и цефалоспорины в сочетании с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом).

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

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

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

### 16.2.1. Цефалоспорины первого поколения

#### Цефазолин (международное название — Cefazolin)

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

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

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

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

После внутримышечного введения  $C_{max}$  достигается через 1 ч и составляет 37-64 мкг/мл (в зависимости от введенной дозы). При внутривенном введении  $C_{max}$  равна 185 мкг/мл.  $T_{1/2}$  — 1,8 ч при внутривенном и 2 ч после внутримышечного введения. Легко проходит через гистогематические барьеры, включая плацентарный (но не гематоэнцефалический барьер), проникает в желчь, секретируется (в незначительных количествах) с грудным молоком. Не биотрансформируется. Экскретируется почками (70-80 % за сутки).

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

**Применение.** Препарат вводят внутримышечно или внутривенно (капельно или струйно). Для внутримышечного введения содержимое флакона разводят в 2-3 мл изотонического раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций и

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

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

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

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Пробенецид	Замедление экскреции цефазолина, кумуляция

#### **Цефалексин (международное название — Cefalexin)**

**Фирменные названия:** Apo-Cephalex, Keflex, Clorcef, Novo-Lexin, Osprexin, Palitrex, Pyassan, Prolexin, Sporidex, Torlasporine, Ulex, Cephabene, Cefaclen, Cefalak, Cefalex, Cefalexin, Cephalexin, Cefalexin-ratiopharm, Cefalexin-Teva, Ceff.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,25 г; 0,5 и 1,0 г; капсулы по 0,25 и 0,5 г; суспензия для приема внутрь 1 мл — 0,025 и 0,05 г активного вещества; сухое вещество, гранулят и порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 1 мл приготовленной суспензии — 0,025 г; 0,05 г или 1,0 г активного вещества.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Угнетает транс-пептидазу — фермент, участвующий в биосинтезе мукопептида клеточной стенки бактерий, что приводит к бактерицидному эффекту.

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

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

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Инфекции (легкой и средней степени тяжести) ЛОР-органов (отит, ангина, синусит), верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, пневмония, бронхопневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), мочеполовой системы (острый и хронический пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эпидидимит, гинекологические инфекции, гонорея), кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцесс, флегмона, пиодермия, лимфангит), костей и суставов (острый и хронический остеомиелит).

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

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

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

**Особые указания.** Применение при беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

У пациентов с нарушением функции почек возможна кумуляция (требуется коррекция режима дозирования). Возможно появление ложноположительной реакции на сахар в моче и положительной реакции на тест Кумбса. При стафилококковой инфекции существует перекрестная резистентность между цефалоспорином и изоксазолилпенициллинами.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Ацетилсалициловая кислота, индометацин	Замедление выведения цефалексина
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов
Фуросемид, этакриновая кислота	Повышение риска поражения почек

**16.2.2. Цефалоспорины второго поколения****Цефуроксим (международное название — Cefuroxime)**

**Фирменные названия:** Axetin, Zinacef, Zinnat, Ketocef, Menocef, Ucefaxim, Cefogen.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** сухое вещество для инъекций в виде натриевой соли 0,25 г; 0,75 и 1,5 г во флаконах; таблетки по 0,125 г; 0,25 и 0,5 г; гранулят для приготовления суспензии для приема внутрь в виде аксетила, 5 мл приготовленной суспензии — 0,125 или 0,25 г активного вещества.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Оказывает бактерицидное действие за счет угнетения транспептидазы, что приводит к нарушению биосинтеза мукопептида клеточной стенки микроорганизмов.

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

После внутримышечного введения в дозе 0,75 г  $C_{max}$  создается через 15-60 мин и составляет около 27 мкг/мл. При внутривенном введении 0,75 г и 1,5 г через 15 мин уровни в плазме равны 50 и 100 мкг/мл соответственно, терапевтическая концентрация сохраняется 5,3 и 8 ч соответственно.  $T_{1/2}$  при внутривенном и внутримышечном введении составляет около 80 мин (у новорожденных может быть в 3-5 раз выше). Связывается с белками плазмы на 50 %. Около 89 % дозы экскретируется почками в течение 8 ч в неизмененном виде (создает высокую

концентрацию в моче), через 24 ч выводится полностью: 50 % секретируется в почечных канальцах, 50 % фильтруется в клубочках. Терапевтические концентрации регистрируются в плевральной и синовиальной жидкостях, желчи, мокроте, костной ткани, спинномозговой жидкости (при воспалении мозговых оболочек), миокарде, коже и мягких тканях. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко.

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

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

**Применение.** Внутримышечно и внутривенно цефуроксим назначают взрослым по 0,75 г (при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами) и 1,5 г (для воздействия на грамотрицательных возбудителей) 3-4 раза в сутки, при менингите — внутривенно до 3,0 г каждые 8 ч. Для профилактики послеоперационных осложнений — внутривенно 1,5 г за 0,5-1 ч до операции и по 0,75 г внутривенно или внутримышечно каждые 8 ч при длительных операциях (при

операциях на открытом сердце общая доза — до 6,0 г). Для детей, включая грудных, суточная доза — 0,03-0,1 г/кг в 3-4 введения; для новорожденных и детей до 3 мес. — 0,03 г/кг в 2-3 инъекции.

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

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

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

**События указания.** При длительном применении рекомендуется контролировать функцию почек (особенно при использовании высоких доз) и осуществлять профилактику дисбактериоза. У пациентов с нарушением функции почек доза снижается (учитывается выраженность почечной недостаточности и чувствительность возбудителя). Возможно появление ложноположительной реакции на сахар в моче. Суспензия цефуроксима активна 10 дней.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Возможно уменьшение абсорбции
НПВП	Повышение риска кровотечений
Салуретические диуретики	Повышение риска поражения почек

**16.2.3. Цефалоспорины третьего поколения**

**Цефотаксим** (международное название — Cefotaxime)

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

**Ф о р м а в ы п у с к а:** сухое вещество для инъекций 0,25 г; 0,5 г; 1,0 и 2,0 г во флаконах.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Бактерицидное действие цефотаксима обусловлено высокой тропностью к пенициллинсвязывающим белкам оболочки микробов, он блокирует полимеразу пептидогликана и нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Устойчив к 4 (из 5 известных)  $\beta$ -лактамазам грамотрицательных бактерий и пенициллиназе стафилококков. Активен в отношении *Staphylococcus aureus*, в том числе вырабатывающих пенициллиназу, *Staphylococcus epidermidis*, некоторых штаммов *Enterococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* (особенно *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Bacillus subtilis*, *Bacillus mycoides*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix insidiosa*, *Eubacterium*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, включая ампициллинрезистентные штаммы, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, в том числе штаммов, вырабатывающих пенициллиназу, *Propionibacterium*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus inconstans*, *Serratia marcescens*, многие штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Providencia rettgeri*, *Shigella spp.*, *Serratia spp.*, *Veillonella*, *Yersinia*,

*Bordetella pertussis*, *Moraxella*, *Aeromonas hydrophilia*, *Fusobacterium*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* species, *Peptostreptococcus* species, *Peptococcus* spp. Непостоянно влияет на некоторые штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*. Может действовать на мультирезистентные штаммы, устойчивые к пенициллинам, цефалоспорином первого поколения и аминогликозидам. В отношении грамположительных кокков менее активен, чем цефалоспорины первого и второго поколения.

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

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

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

лихорадка, инфекции на фоне иммунодефицита, профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

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

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

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

**О с о б ы е у к а з а н и я.** При лечении в период лактации обязательно прекращение грудного вскармливания. Сочетание с нефротоксичными препаратами требует контроля функции почек, применение более 10 дней — контроля периферической крови. Пожилым и ослабленным больным следует назначить витамин К (профилактика гипокоагуляции). При появлении симптомов псевдомембранозного колита цефотаксим отменяют.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аминогликозиды	Усиление нефротоксического действия аминогликозидов
Антиагреганты	Увеличение риска кровотечений

**Цефтриаксон** (международное название — Ceftriaxone)

**Фирменные названия:** Lendacin, Longacef, Oframax, Rocerphin, Torocef, Cefrio, Cefaxone, Цефтриаксон-КМП.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** сухое вещество для инъекций 0,25 г; 0,5 г; 1,0 и 2,0 г во флаконах.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Угнетает транспептидазу, нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки бактерий, за счет чего обеспечивается бактерицидное действие.

Имеет широкий спектр действия: активен в отношении аэробных грамположительных (*Staphylococcus aureus*, в том числе продуцирующих пенициллиназу, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*) и грамотрицательных (*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Haemophilus influenzae*, включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, в том числе пенициллинобразующие штаммы, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, многие штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Providencia* spp., *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Tre-*

ponema pallidum) микроорганизмов, анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* species, *Peptococcus* spp., *Bacteroides bivius*, *Bacteroides melaninogenicus*). Не гидролизуются R-плазмидными β-лактамазами и большинством хромосомно-опосредованных пеницилиназ и цефалоспориноз, может действовать на мультирезистентные штаммы, толерантные к пеницилинам и цефалоспоринозам первых поколений и аминогликозидам. Приобретенная устойчивость некоторых штаммов бактерий обусловлена продуцированием β-лактамазы, инактивирующей цефтриаксон (“цефтриаксоназы”).

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

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

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

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

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам, карбапенемам), беременность (I триместр), кормление грудью (на время лечения следует прекратить грудное вскармливание).

**О г р а н и ч е н и я к п р и м е н е н и ю.** Печеночно-почечная недостаточность, кровотечения и заболевания ЖКТ в анамнезе (особенно неспецифический язвенный колит), энтерит или колит, связанные с применением антибактериальных препаратов; гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных детей.

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

**О с о б ы е у к а з а н и я.** При сочетании почечной и печеночной недостаточности и у больных, находящихся на гемодиализе, требуется коррекция дозы и мониторинг концентрации в плазме (содержание в крови рекомендуется периодически контролировать и при изолированном нарушении функции печени или почек). При артериальной гипертензии и нарушении водно-электролитного баланса необходимо проверять уровень натрия в плазме. В случае длительного назначения обязательно выполнение цитологического анализа крови, следует иметь в виду возможное развитие дисбактериоза. С осторожностью применяют у новорожденных с гипербилирубинемией, недоношенных детей, пациентов, склонных к аллергическим реакциям. Пожилым и ослабленным больным может потребоваться назначение витамина К.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Взаимное усиление действия в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов
Антиагреганты	Увеличение риска кровотечений
Петлевые диуретики	Увеличение риска развития нарушения функции почек

#### 16.2.4. Цефалоспорины четвертого поколения

**Цефепим** (международное название — Cefepime)

**Фирменное название:** Махипим.

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

**Фармакологические свойства.** Угнетает транс-пептидазу и нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки микроорганизмов, что приводит к бактерицидному действию.

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

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

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

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

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим  $\beta$ -лактамам антибиотикам и L-аргинину), детский и подростковый возраст (до 13 лет). При-

менение при беременности возможно только под наблюдением врача.

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

**П е р е д о з и р о в к а.** Энцефалопатия, судороги у пациентов с почечной недостаточностью. Лечение: гемодиализ и поддерживающая терапия.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** При появлении диареи следует учитывать возможность развития псевдомембранозного колита. С осторожностью применяют в период грудного вскармливания и у пациентов с любыми формами аллергии на лекарственные препараты (возможна перекрестная аллергия).

При хранении сухое вещество или раствор может потемнеть, но это не влияет на активность препарата. Фармацевтически совместим с растворами натрия хлорида, глюкозы, натрия лактата.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Усиление нефро- и ототоксичности аминогликозидов
Петлевые диуретики	Возможно проявление нефро- и ототоксических свойств цефепима

### 16.3. Макролиды и азалиды

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

Основной особенностью полусинтетических макролидов являются улучшенные фармакокинетические свойства при высокой (широкого спектра) антибактериальной активности. Они хорошо всасываются и создают в крови и тканях длительно сохраняющуюся высокую концентрацию, что позволяет сократить число введений в сутки до 1-2 раз, уменьшить продолжительность курса, частоту и выраженность побочных явлений.

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

<b>Азитромицин ХЕ Азитромицин</b> (международное название — Azithromycin ХЕ Azithromycin)
---

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

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,125 и 0,5 г; капсулы по 0,25 г; сироп во флаконах в 5 мл — 0,1 г или 0,2 г активного вещества; порошок для приготовления 20 мл или 30 мл суспензии для внутреннего употребления.

**Фармакологические свойства.** Первый представитель новой подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. Спектр действия широкий и включает грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококки групп С, F, G, *Streptococcus viridans*), кроме устойчивых к эритромицину, и грамотрицательные (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*), анаэробы (*Bacteroides bivius*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus*, *Clostridium perfringens*), хламидии (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*), микобактерии (*Mycobacteria avium* complex), микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), уреоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*), спирохеты (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*). Быстро всасывается из ЖКТ. После однократного приема 0,5 г биодоступность составляет 37 % (за счет эффекта “первого прохождения”),  $C_{max}$  (0,4 мг/л) создается через 2-3 ч, кажущийся объем распределения — 31,1 л/кг, связывание с белками обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7-50 %,  $T_{1/2}$  — 68 ч. Стабильный уровень в плазме достигается через 5-7 дней. Легко проходит гистогематические барьеры и поступает в ткани. Транспортируется также фагоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Концентрации в тканях и клетках в 10-50 раз выше, чем в плазме, а в очаге инфекции — на 24-34 % больше, чем в здоровых тканях. Высокий уровень (антибактериальный) сохраняется в тканях в течение 5-7 дней после последнего введения. Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику (в зависимости от лекарственной формы): при приеме капсул снижается  $C_{max}$  (на 52 %) и АUC (на 43 %); при приеме суспензии увеличивается  $C_{max}$  (на 46 %) и АUC (на 14 %); при приеме таблеток увеличивается  $C_{max}$  (на 31 %), не изменяется АUC. В печени деметилируется, теряя активность. Плазменный клиренс — 630 мл/мин. 50 % выводится с желчью в неизменном виде, 6 % — с мочой. У пожилых

мужчин (65-85 лет) параметры фармакокинетики не изменяются, у женщин увеличивается  $C_{\max}$  (на 30-50 %), у детей в возрасте 1-5 лет снижаются  $C_{\max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC.

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

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

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

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

**Особые указания.** После отмены препарата реакции гиперчувствительности у некоторых пациентов могут сохраняться, что требует специфической терапии под наблюдением врача.

С осторожностью применяют при выраженных нарушениях функции печени, почек, сердечных аритмиях (возможны желудочковые аритмии и удлинение интервала QT).

Применение при беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антациды	Снижение всасывания азитромицина

**Кларитромицин** (международное название — Clarithromycin)

**Фирменные названия:** Clarithromycin, Klacid.

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

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

При приеме внутрь быстро и достаточно полно абсорбируется. Пища замедляет всасывание, существенно не влияя на биодоступность. После однократного приема регистрируются два пика сывороточной концентрации. Второй пик обусловлен способностью концентрироваться в желчном пузыре с последующим постепенным или быстрым высвобождением. В плазме связывается с сывороточными белками (более 90 %). Около 20 % принятой дозы сразу окисляется в печени с образованием основного метаболита 14-гидроксикларитромицина (обладает выраженной противомикробной активностью в отношении *H. influenzae*). Биотранс-

формация катализируется ферментами цитохромного комплекса P<sub>450</sub>. Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, создавая концентрации, в 10 раз превышающие уровень в сыворотке крови. T<sub>1/2</sub> при приеме 0,25 г — 3-4 ч, 0,5 г — 5-7 ч. Выводится с мочой в неизменной форме (20-30 %) и в виде метаболитов.

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

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

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

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

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Препараты, метаболизирующиеся печенью при участии ферментов цитохромного комплекса P <sub>450</sub> (непрямые антикоагулянты, карбамазепин, теофиллин, астемизол, циклоспорин, дигоксин, алкалоиды спорыньи и др.)	Увеличение концентрации препаратов, метаболизирующихся печенью при участии ферментов цитохромного комплекса P <sub>450</sub>

**Олеандомицин** (международное название — Oleandomycin)

**Фирменные названия:** Oleandomycin, Oleandomycin phosphas.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,125 г.

**Фармакологические свойства.** Оказывает бактериостатическое действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу; *Streptococcus* spp., в том числе *S. pneumoniae*; *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*) и некоторых грамотрицательных микроорганизмов (*Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Brucella* spp., *Legionella* spp.), а также *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Treponema* spp., *Rickettsia* spp. Малоэффективен в отношении кишечной палочки и других грамотрицательных бактерий кишечной группы. Препарат малотоксичен и не обладает кумулятивными свойствами.

Хорошо всасывается при приеме внутрь, быстро проникает во многие органы и биологические жидкости. Не проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер.  $C_{max}$  достигается через 1-3 ч, терапевтическая концентрация поддерживается в крови в течение 4-5 ч (при повторных введениях — до 8 ч). Выводится почками и с желчью.

Для предупреждения развития резистентности микроорганизмов рекомендуется сочетание с другими противомикробными средствами, особенно тетрациклином, что нашло свое отражение в создании комбинированного препарата **Oletetrin** (содержит смесь олеандомицина и тетрациклина в соотношении 1 : 2; выпускаются таблетки по 0,125 г и 0,25 г и капсулы по 0,25 г). Следует учитывать, что 1 мг препарата содержит не менее 750 ЕД. 1 ЕД соответствует по активности 1 мкг олеандомицина основания.

**Показания к применению.** Пневмония, плеврит, абсцесс легких, эмпиема плевры, бронхоэктатическая болезнь, тонзиллит, отит, скарлатина, дифтерия, коклюш, трахома, затяжной эндокардит, менингит, сепсис (стафилококковый, стрептококковый, пневмококковый), остеомиелит, фурункулез, гонорея, энтероколит, инфекции мочевых и желчных путей (если не поражена паренхима печени) и другие заболевания, вызванные микроорганизмами, чувствительными к олеандомицину, в том числе при устойчивости к другим антибиотикам (особенно пенициллинам).

**Применение.** Назначают внутрь (после еды) по 0,25-0,5 г 4-6 раз в сутки. Высшие дозы для взрослых: разовая — 0,5 г, суточная — 2,0 г. Высшие суточные дозы для детей: до 3 лет — 0,02 г/кг, 3-6 лет — 0,25-0,5 г, 6-14 лет — 0,5-1,0 г, старше 14 лет — 1,0-1,5 г. Курс лечения — 5-7 дней.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, нарушение функции печени. В период беременности и лактации назначают с осторожностью.

**Побочные эффекты.** Аллергические реакции (кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек), тошнота, рвота, диарея.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Тетрациклины, хлорамфеникол, леворин, нистатин, сульфаниламиды	Повышение антибактериальной активности олеандомицина

**Рокситромицин** (международное название — Roxithromycin)

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

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

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

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

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

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

**Применение.** Назначают внутрь (до еды). Взрослым — 0,15 г 2 раза или 0,3 г 1 раз в сутки, при тяжелой почечной недостаточности — 0,15 г 1 раз в сутки. Детям — 0,005–0,008 г/кг в сутки в 2 приема (не более 10 дней). Длительность курса зависит от тяжести инфекционного процесса и активности возбудителя (от 5–12 дней при острых заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов до 2–2,5 мес. при хроническом остеомиелите).

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

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

**Особенности применения.** При назначении пациентам с печеночной недостаточностью следует соблюдать осторожность, проводить коррекцию дозы, контролировать функцию печени.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Дигоксин	Усиление абсорбции дигоксина
Омепразол	Повышение биодоступности обоих препаратов
Теofilлин	Снижение клиренса и увеличение риска развития побочных явлений теофиллина
Эрготамин	Увеличение токсичности эрготамина

**Спирамицин** (международное название — Spiramycin)

**Фирменное название:** Rovamycine.

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

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

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

**Показания к применению.** Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, в том числе атипичная, вызванная легионеллами, микоплазмами, хламидиями, обострение хро-

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

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

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, период лактации.

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

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Леводопа	Снижение эффективности леводопы
Эрготамин	Увеличение токсичности эрготамина

#### **Эритромицин (международное название — Erythromycin)**

**Фирменные названия:** Ilozone, Meromycin, Eracin, Eryhexal, Eryderm, Erys, Erythromen, Erythromycin, Erythromycin base, Erythromycin stearate, Erythromycin PSI dispertab, Erythromycin Lactobionate, Erythromycin-ratiopharm, Erythromycin-Teva, Erythroped.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,2 г; 0,25 г; 0,4 и 0,5 г; таблетки, покрытые оболочкой по 0,2 г; 0,25 и 0,54 г; фильм-таблетки по 0,25 г; 0,333 и 0,5 г; капсулы по 0,25 г; суспензия для приема внутрь 5 мл — 0,125 г; гранулят для приготовления суспензии, 5 мл приготовленной суспензии — 0,2 г активного вещества; гранулят для приготовления сиропа, 1 мл приготовленного сиропа — 0,2 или 0,4 г активного вещества; раствор для инъекций в ампулах по 0,2 и 1,0 г активного вещества; сухое вещество для инъекций по 0,3 г во флаконах.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Эритромицин оказывает бактериостатическое действие по отношению к ряду грамположительных — *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А),  $\alpha$ -гемолитический стрептококк (группы Viridans), *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*; грамотрицательных бактерий — *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis* и некоторых других микроорганизмов — *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Entamoeba histolytica*, *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*.

Хорошо всасывается из ЖКТ, желудочное содержимое и кислая среда замедляют процесс абсорбции.  $C_{max}$  составляет 0,8-4 мкг/мл и достигается через 2-3 ч после энтерального и спустя 20 мин после внутривенного введения. Связь с белками плазмы вариабельна. Хорошо проникает в полости организма (в плевральной, перитонеальной и синовиальной жидкостях концентрация составляет 15-30 % от таковой в крови), а в мышечной ткани, предстательной железе и семенной жидкости обнаруживается в концентрациях, равных плазменной. Диффундирует в плохо кровоснабжаемые органы и ткани (концентрация в среднем ухе составляет 50 % от обнаруживаемой в крови). Через неповрежденный гематоэнцефалический барьер практически не проникает; проходит через плацентарный барьер и секретируется в грудное молоко.  $T_{1/2}$  составляет 1-1,2 ч. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Экскретируется в основном с желчью, причем 20-30 % в активной форме и 2-8 % с мочой. При внутривенном введении с мочой выводится до 12-15 %.

**Показания к применению.** Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, атипичная пневмония, гнойно-воспалительные заболевания кожи и ее придатков, дифтерия, эритразма, гонорея, сифилис, листериоз, болезнь легионеров, профилактика и лечение ревматизма при непереносимости  $\beta$ -лактамовых антибиотиков; для глазной мази — конъюнктивит, блефарит, трахома.

**Применение.** Назначают внутрь за 1,5-2 ч до еды. Взрослым — по 0,25-0,5 г 4 раза в сутки; высшая разовая доза — 0,5 г, суточная — 2,0 г; детям 1-3 лет — 0,4 г в сутки, 3-6 лет — 0,5-0,75 г в сутки, 6-8 лет — 0,75 г в сутки, 8-12 лет — до 1,0 г в сутки, разделив на 4 приема. Внутривенно вводят взрослым и детям из расчета 0,015-0,02 г/кг в сутки в виде постоянной или прерывистой инфузии. В тяжелых случаях возможно использование высшей дозы препарата — 4,0 г в сутки. Наружно 2 раза в день смазывают раствором пораженные участки кожи, мазь наносят на область поражения, при заболеваниях глаз закладывают за нижнее или верхнее веко 3-5 раз в день.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, заболевания печени, беременность и период лактации (на период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание)

**Побочные эффекты.** Диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе и др.), нарушение функций печени, генерализованные судороги, галлюцинации, нарушения сознания, головокружение, обратимое снижение слуха, желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT.

**Передозировка.** Нарушение функций печени, вплоть до острой печеночной недостаточности, и потеря слуха. Лечение: промывание желудка, форсированный диурез, гемо- и перитонеальный диализ. Осуществляют постоянный мониторинг за жизненно важными функциями (ЭКГ, электролитный состав крови).

**События указания.** Необходимо помнить, что использование эритромицина, содержащего бензол, для внутривенных инъекций иногда сопровождалось развитием фатального синдрома Гаспинга у детей, а также острым лекарственным гепатитом у взрослых и детей.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антигистаминные препараты	Усиление действия и повышение токсичности антигистаминных препаратов
Бензодиазепины	Усиление действия и повышение токсичности бензодиазепинов
Карбамазепин	Усиление действия и повышение токсичности карбамазепина
Ловастатин	Усиление действия и повышение токсичности ловастатина
Теofilлин	Усиление действия и повышение токсичности теofilлина

**16.4 Линкозамиды**

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

**Линкомицин** (международное название — Lincomycin)

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

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

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

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

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

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

**Применение.** Назначают внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Взрослым — 0,5 г 3-4 раза в сутки; максимальная суточная доза — 8,0 г. Детям в возрасте от 1 мес. до 14 лет внутрь — в суточной дозе 0,03 г/кг массы тела, при тяжелых инфекциях — до 0,06 г/кг. Внутримышечно (при тяжелом течении инфекции) вводят по 0,6 г 1-2 раза в сутки, внутривенно (капельно) по 0,6 г в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы 2-3 раза в сутки (продолжительность инфузии — не менее 1 ч). Детям — 0,01-0,02 г/кг каждые 8-12 ч.

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

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

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

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, глоссит, стоматит, обратимая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, транзиторное повышение содержания билирубина и печеночных трансаминаз в плазме крови, аллергичес-

кие реакции (крапивница, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, анафилактический шок). При внутривенном введении — флебит. При быстром внутривенном введении — снижение АД, расслабление скелетных мышц, головокружение, слабость. При длительном применении — кандидоз, псевдомембранозный колит.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** В случае развития псевдомембранозного колита прием прекращают и назначают ванкомицин или бацитрацин.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Канамицин, новобиоцин	Несовместимость
Курареподобные миорелаксанты	Усиление миорелаксации, вызываемой курареподобными миорелаксантами
Наркотические анальгетики	Увеличение вероятности возникновения респираторных заболеваний

#### **Клиндамицин** (международное название — Clindamycin)

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

**Ф о р м а в ы п у с к а:** капсулы по 0,075 г; 0,15 и 0,3 г; ароматизированный гранулят для приготовления сиропа во флаконе, 5 мл сиропа — 0,075 г активного вещества; раствор для инъекций в ампулах по 2 мл, 4 мл и 6 мл, содержащих соответственно по 0,3 г; 0,6 и 0,9 г активного вещества; крем вагинальный 2 % в тубах по 40,0.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов — стафилококков (в том числе стафилококков, устойчивых к другим антибиотикам), стрептококков, пневмококков, палочки дифтерии, некоторых анаэробов (в том числе возбудителей газовой гангрены и столбняка) и микоплазм, но не в отношении грамотрицательных бактерий, грибов и вирусов.

Относится к антибиотикам резерва, подавляющим грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки, пневмококки), в том числе вырабатывающие пенициллиназу, а также ми-

коплазмы, бактериоды, фузобактерии, актиномицеты, некоторые штаммы гемофильной палочки, возбудители сибирской язвы, газовой гангрены и столбняка. По механизму действия и антимикробному спектру близок к линкомицину (в отношении некоторых видов микроорганизмов, особенно в отношении бактериодов и неспорообразующих анаэробов, в 2-10 раз более активен).

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

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

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

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, миастения.

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

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

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Антидиарейные препараты	Увеличение риска развития псевдомембранозного колита
Рифампицин, стрептомицин, гентамицин	Взаимное усиление действия препаратов
Эритромицин, ампициллин, аминофиллин, кальция глюконат, магния сульфат	Несовместимость

## 16.5. Аминогликозиды

Антибиотики этой группы продуцируют лучистые грибы *Actinomyces* (неомицин, канамицин, тобрамицин), *Streptomyces* (стрептомицин), *Micromonospora* (гентамицин и др.). Аминогликозиды получили свое название благодаря наличию в молекуле аминокислот, которые соединены гликозидной связью с агликоновым фрагментом. Структурным элементом аминогликозидов является 2-дезоксид-Д-стрептамин. Некоторые аминогликозиды являются полусинтетическими (амикацин — производное канамицина А). Препараты этой группы имеют широкий

спектр действия, оказывая бактерицидное действие на многие грамположительные и особенно грамотрицательные бактерии. В малых концентрациях они связывают 30S субъединицу рибосомы микробной клетки и останавливают синтез белка (бактериостатическое действие), а в больших нарушают проницаемость и барьерные функции цитоплазматических мембран (бактерицидное действие). Для всех препаратов этой группы характерно нефро- и особенно ототоксическое действие (на кохлеарный и вестибулярный аппараты).

**Амикацин** (международное название — Amikacin)

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

**Форма выпуска:** раствор для инъекций в 1 мл — 0,05 г; 0,125 г; 0,25 г или 0,5 г активного вещества; сухое вещество для инъекций 0,1 и 0,5 г.

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

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

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

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

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

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Карбенициллин, бензилпенициллин, цефалоспорины	Взаимное усиление действия препаратов
Петлевые диуретики	Усиление ототоксического действия

**Гентамицин (международное название — Gentamicin)**

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

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

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

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

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

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

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

**Особенности применения.** Гентамицин нельзя смешивать в одном шприце с другими ЛС.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Карбенициллин, бензилпенициллин, цефалоспорины	Взаимное усиление действия препаратов
Миорелаксанты	Вероятность развития паралича дыхания
Петлевые диуретики	Усиление ототоксического действия

#### **Неомицин (международное название — Neomycin)**

**Фирменные названия:** Neomycin sulfate, Sofrana.

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

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицатель-

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

**Показания к применению.** Блефарит, блефароконъюнктивит, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, предоперационная подготовка при операциях на кишечнике, заболевания ЖКТ, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, инфекционно-воспалительные заболевания кожи (пиодермия, инфицированная экзема, инфицированные раны).

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

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

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

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Витамины А и В <sub>12</sub>	Снижение действия витаминов А и В <sub>12</sub>
Метотрексат	Снижение действия метотрексата
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов
Сердечные гликозиды	Снижение действия сердечных гликозидов
Феноксиметилпенициллин	Снижение действия феноксиметилпенициллина

**Стрептомицин (международное название — Streptomycin)**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Побочные эффекты.** Нарушение функции почек, судорожные сокращения мышц, глухота, поражение вестибулярного нерва (головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость

походки); угнетение нейромышечной передачи (затруднение дыхания, ночные апноэ); повышенная кровоточивость, полинейропатия, аллергические реакции (покраснение и боль в месте введения).

**О с о б ы е у к а з а н и я.** У больных с нарушенной выделительной функцией почек суточная доза должна быть уменьшена.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Индометацин	Замедление выведения стрептомицина из организма
Миорелаксанты	Усиление действия миорелаксантов

**Тобрамицин** (международное название — Tobramycin)

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

**Ф о р м а в ы п у с к а:** раствор для инъекций в 1 мл — 0,01 г; 0,02 и 0,04 г активного вещества; глазные капли 0,3 %; глазная мазь 0,3 %.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Наиболее активен в отношении *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter species*, *Enterobacter species*, *E.coli*, *Klebsiella species*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia species*, *Serratia species*.

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

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Тяжелые бактериальные инфекции: септицемия у новорожденных, детей и взрослых, инфекции нижних отделов дыхательного тракта, в том числе

при муковисцидозе, эмпиеме плевры, менингите инфекции брюшной полости, в том числе перитонит, инфекции кожи и костей, осложненные и рецидивирующие инфекции мочевого тракта, инфекции глаза и его придатков.

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

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

**Побочные эффекты.** Необратимое поражение вестибулярной и слуховой ветвей VIII пары черепно-мозговых нервов с частичной или полной двусторонней глухотой, головокружение, шум в ушах, головная боль, нарушение ориентации, сонливость, парестезии, мышечные фасцикуляции, судороги, нарушение функции почек (олигурия, цилиндрурия, протеинурия, повышение уровня креатинина и азота мочевины), анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, эозинофилия, повышение активности АЛТ, АСТ и ЛДГ, уровня билирубина, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, лихорадка, сыпь, кожный зуд, тошнота, диарея, анафилаксия. При конъюнктивальном применении — местные аллергические реакции в виде зуда, припухания век.

**Передозировка.** Проявляется острой почечной недостаточностью, слуховыми и вестибулярными нарушениями, нейромышечной блокадой, параличом дыхательной мускулатуры. Необходимо соблюдать меры предосторожности: пациенты должны находиться под строгим врачебным контролем из-за высокого потенциального риска нейротоксических и нефротоксических

эффектов, рекомендуется регулярно проводить аудиометрические тесты. Следует иметь в виду, что у ряда пациентов необратимая частичная или полная глухота может сформироваться уже после окончания лечения. Пожилым больным и больным с почечной недостаточностью необходимо снизить дозу или увеличить интервалы между введениями. Показано регулярное определение уровня креатинина, азота мочевины, кальция, натрия, магния в плазме, относительной плотности мочи, белка в моче, мочевого осадка. Длительное местное применение может привести к суперинфекции, в том числе грибковой.

Лечение проводят на фоне обеспечения адекватной вентиляции и оксигенации, гидратации (выделение мочи не менее 3-5 мл/кг/ч) под контролем баланса жидкости, клиренса креатинина, уровня тобрамицина в плазме.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Декаметониум, тубокурарин, сукцинилхолин	Повышение риска развития нейромышечной блокады
Петлевые диуретики	Увеличение вероятности развития побочного действия тобрамицина

## **16.6. Ансамицины**

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

**Рифампицин** (международное название — Rifampicin)

**Фирменные названия:** Benemycin, R-Cin, Rimactane, Rifadin, Rifamor, Rifampicin, Rifogal, Riftan, Tibinil, Tibicin.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** капсулы по 0,15 и 0,3 г; сухое вещество для инфузий по 0,15 г; раствор для внутримышечных инъекций или местного применения 1,5 мл — 0,125 г активного вещества и 3 мл — 0,25 г активного вещества; раствор для внутривенного введения 10 мл — 0,5 г активного вещества.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Активен в отношении микобактерий туберкулеза, грамположительных: стафилококков, стрептококков, палочки сибирской язвы, клостридий, и некоторых грамотрицательных бактерий. Действует на возбудителей бруцеллеза, легионеллеза, сыпного тифа, лепры, трахомы.

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

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Туберкулез, остеомиелит, бронхит, пневмония, пиелонефрит, лепра, гонорея, отит, холецистит.

**П р и м е н е н и е.** Назначают рифампицин внутрь (натошак) или парентерально. Лечение туберкулеза: средняя суточная доза для взрослых внутривенно и внутрь — 0,45 г 1 раз в день. Средняя суточная доза для детей старше 3 лет — 0,01 г/кг, но не более 0,45 г в сутки. Продолжительность приема при туберкулезе может составлять 12 мес. и более. При других инфекциях для взрослых — 0,9-1,2 г в сутки; кратность назначения — 2 раза. После исчезновения симптомов лечение продолжают еще 2-3 дня.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, заболевания печени и почек, беременность, кормление грудью (обязателен отказ от грудного вскармливания).

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, увеличение печеночных трансаминаз в крови, головная боль, артралгии, нарушение зрения, лейкопения, нарушения менструального цикла, крапивница, отек Квинке и другие аллергические проявления.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Препарат окрашивает мочу в красный цвет.

С осторожностью используют у детей (новорожденных, недоношенных) и истощенных больных.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Антибактериальные препараты других групп	Усиление антибактериального действия
Непрямые антикоагулянты	Снижение действия непрямых антикоагулянтов
Пероральные гипогликемические препараты	Снижение действия пероральных противодиабетических средств
Сердечные гликозиды	Снижение действия сердечных гликозидов

## 16.7. Тетрациклины

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

**Тетрациклин** (международное название — Tetracycline)

**Фирменные названия:** Imex, Tetramen, Tetracycline-Teva.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** капсулы по 0,25 и 0,5 г; мазь, содержащая в 1 г — 0,3 г активного вещества.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Характеризуется широким спектром действия. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, воздействует на спирохеты, лептоспиры, риккетсии, крупные вирусы.

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

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

**Применение.** Назначают внутрь: взрослым — по 0,25-0,5 г 4 раза в сутки; детям старше 8 лет — по 0,00625-0,0125 г/кг каждые 6 ч или по 0,0125-0,025 г/кг каждые 12 ч. Курс лечения — 5-7 дней. Наружно применяют несколько раз в сутки, при необходимости накладывают слабую повязку. Интраконъюнктивально — 3-5 раз в день.

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

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

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Уменьшение абсорбции тетрациклина
Витамин А	Увеличение риска развития внутричерепной гипертензии

Пероральные контрацептивы	Снижение действия пероральных контрацептивов
Холестерамин	Уменьшение абсорбции тетрациклина

### Доксициклин (международное название — Doxycycline)

**Фирменные названия:** Apo-Doxy, Vibramycin, Dovicin, Doxal, Doxybene, Dohimen, Doksiciklin, Doxycyclin, Doxycycline, Doxycyclin Nicomed, Doxycyclin Rivopharm, Doxycycline hydrochloride, Medomycine, Monocline, Novo-Doxulin, Etidoxin, Unidox solutab.

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

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

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

После приема внутрь практически полностью абсорбируется.  $C_{max}$  — 3,61 мкг/мл, константа скорости элиминации 0,049 в час.  $T_{1/2}$  в плазме составляет 10-20 ч (в основном — 12-14 ч, в среднем — 16,3 ч). Пик содержания в крови отмечается в среднем

через 2,6 ч. С белками плазмы связывается на 80-92 %. Проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в желчь, секрет околоносовых пазух, плевральный выпот, синовиальную и асцитическую жидкости, слюну. Накапливается в костях, зубах, печени, селезенке, предстательной железе, создает терапевтические концентрации в тканях глаза. Проникает через плаценту и обнаруживается в организме плода. В печени биотрансформируется 30-60 %. Концентрируется в печени, выделяется с желчью, мочой и фекалиями в больших количествах и биологически активной форме. 20-60 % дозы экскретируется кишечником, остальные 35-60 % — почками (из них 20-50 % — в неизмененном виде). Уровень почечного выделения составляет 40 % за 72 ч. Возможна кумуляция. Образует нерастворимые комплексы с кальцием в костях и зубах.

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

пациентов до 65 лет без сопутствующих заболеваний (такие обострения чаще ассоциированы с *Haemophilus influenzae*). В офтальмологической практике используется для лечения язвенных кератитов стафило-, стрепто- и пневмококковой этиологии.

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

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

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

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

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

**События указания.** Лечение инфекций, вызванных стрепто- и стафилококками, эшерихиями, шигеллами, акинетобактером, возможно только после определения чувствительности

микроорганизмов к доксициклину. Для профилактики изъязвлений пищевода следует принимать с большим количеством жидкости. Во время лечения и в течение 4-5 дней после него противопоказано прямое облучение солнечным светом или УФ-лучами (фотосенсибилизация). При длительном применении следует регулярно контролировать клеточный состав периферической крови, проводить функциональные печеночные пробы, определять азот и мочевины в сыворотке. Содержащиеся в сиропе сульфиты могут вызывать аллергические реакции вплоть до анафилаксии и тяжелых приступов бронхиальной астмы. Возможно ложное повышение уровня катехоламинов в моче при их определении флюоресцентным методом. При исследовании биоптата щитовидной железы у пациентов, длительно получавших доксициклин, следует учитывать возможность темно-коричневого окрашивания ткани в микропрепаратах.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Уменьшение абсорбции доксициклина
Барбитураты	Сокращение $T_{1/2}$ доксициклина за счет индукции монооксигеназ и ускорения биотрансформации
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов
Пенициллины	Уменьшение антибактериального действия пенициллинов
Рифампицин	Сокращение $T_{1/2}$ доксициклина за счет индукции монооксигеназ и ускорения биотрансформации
Слабительные	Уменьшение абсорбции доксициклина
Холестирамин	Уменьшение абсорбции доксициклина

**Метациклин** (международное название — Metacycline)

**Фирменные названия:** Metacyclin hydrochloride, Randomycin.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** капсулы по 0,15 и 0,3 г.

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

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

**Показания к применению.** Вульгарные угри, актиномикоз, бронхит, бруцеллез, конъюнктивит, инфекции мочевыводящих путей, гингивит, стоматит, паховая гранулема, мягкий шанкр, средний отит, фарингит, пневмония, синусит, пситтакоз, Ку-лихорадка, лихорадка скалистых гор, тиф, сифилис, трахома, инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, уретрит, тропическая гранулема, хламидиоз, гонококковый артрит, гонорея, инфекции желчевыводящих путей, энтероколит, розацеа.

**Применение.** Назначают взрослым и детям старше 12 лет по 0,3 г 2 раза в сутки во время или сразу после еды. При тяжелых состояниях дозу увеличивают до 0,9 г в сутки. Детям 8-12 лет: в легких случаях — 0,0075-0,01 г/кг, в тяжелых — до 0,015 г/кг в 2-4 приема во время или сразу после еды. Курс лечения — 7-10 дней.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, печеночно-почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 8 лет), несахарный диабет, период лактации.

**Побочные эффекты.** Головокружение, светобоязнь, неустойчивость походки, симптомы внутричерепной гипертензии, диспептические явления (тошнота, рвота, диарея, боли в животе); гепатит, панкреатит, несахарный диабет, пигментация зубов и слизистых оболочек, фотосенсибилизация кожи, кандидоз, дисбактериоз, гиповитаминоз, аллергические реакции.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Уменьшение абсорбции метациклина
Витамин А	Увеличение риска развития внутричерепной гипертензии
Пенициллины	Уменьшение антибактериального действия пенициллинов
Слабительные	Уменьшение абсорбции метациклина
Холестирамин	Уменьшение абсорбции метациклина

## 16.8. Амфениколы

Основной препарат этой группы — хлорамфеникол — продукт жизнедеятельности микроорганизма *Streptomyces venezuelae*. Антибактериальными свойствами обладает левовращающий стереоизомер (левомецетин). Механизм антимикробного действия хлорамфеникола связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов. Он блокирует полимеризацию активированных аминокислотных остатков, связанных с матричной РНК. В обычных дозах оказывает бактериостатическое действие. Устойчивость микроорганизмов к хлорамфениколу развивается относительно медленно. При этом, как правило, перекрестной устойчивости к другим химиотерапевтическим средствам не возникает.

**Хлорамфеникол** (международное название — Chloramphenicol)

**Фирменные названия:** Levomycetin, Syntomycin, Левомецетин-Дарница, Левомецетин-КМП.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,25 и 0,5 г; таблетки ретард по 0,65 г; капсулы по 0,25 г; линимент 1 %, 5 и 10 %; глазные капли 0,25 %.

**Фармакологические свойства.** Хлорамфеникол эффективен в отношении многих грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков), грамотрицательных кокков (гонококков и менингококков),

бактерий (кишечной и гемофильной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, серраций, иерсиний, протей), анаэробов, риккетсий, спирохет, некоторых крупных вирусов (возбудителей трахомы, пситтакоза, пахового лимфогранулематоза и др.); действует на штаммы, толерантные к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. Слабо активен в отношении кислотоустойчивых бактерий, синегнойной палочки, клостридий и простейших.

Препарат при приеме внутрь быстро всасывается в ЖКТ,  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 2-3 ч, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 4-5 ч, биодоступность — 75-90 %. Связывание с белками плазмы — 50-60 %. Проникает в органы и жидкости организма, проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, обнаруживается в материнском молоке. В ликворе концентрация в 2 раза меньше, чем в плазме. Основное количество подвергается биотрансформации в печени; образующиеся конъюгаты и около 10 % неизмененного хлорамфеникола выделяются почками, частично — с желчью и фекалиями. В кишечнике под действием кишечных бактерий гидролизуются с образованием неактивных метаболитов.

**Показания к применению.** Брюшной тиф, сыпной тиф, паратиф, бруцеллез, риккетсиоз, туляремия, дизентерия, коклюш, хламидиоз, менингит, абсцесс головного мозга, пневмония, сепсис, остеомиелит, гнойно-воспалительные заболевания кожи (фурункулы, карбункулы), гнойные раны, инфицированные ожоги, инфекционные заболевания глаз (конъюнктивит, кератит, блефарит, трахома).

**Применение.** Назначают внутрь за 30 мин до еды (в случае тошноты и рвоты — через 1 ч после еды). Режим дозирования индивидуальный. Разовая доза для взрослых — 0,25-0,5 г; суточная — 2,0 г (в особо тяжелых случаях — до 4,0 г под строгим наблюдением врача и контролем за состоянием крови и функцией почек). Суточную дозу делят на 3-4. Разовая доза для детей до 3 лет — 10-15 мг/кг массы тела; старше 8 лет — по 0,2-0,3 г. Кратность назначения — 3-4 раза в сутки. Курс лечения — 7-10 дней (по показаниям, при условии хорошей переносимости — до 2 недель). Местно, на кожу наносят 5-10 % линимент на поврежденные участки кожи непосредственно или, пропитав линиментом, стерильные марлевые салфетки. Возможно применение с окклюзионной повязкой. перевязки проводят через 1-3 дня

(реже — через 4-5 дней) до полного очищения раны. Конъюнктивально при лечении гнойно-воспалительных заболеваний глаз применяют 1 % линимент или 0,25 % водный раствор.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, заболевания органов кроветворения, острая интермиттирующая порфирия, выраженные нарушения функции почек и печени, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, псориаз, экзема, грибковые заболевания кожи, беременность, кормление грудью (обязателен отказ от грудного вскармливания), ранний детский возраст (первые месяцы жизни).

**Ограничения к применению.** Заболевания сердечно-сосудистой системы, склонность к аллергическим заболеваниям.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, раздражение слизистых оболочек рта, зева, лейкопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, гипогемоглобинемия, агранулоцитоз, апластическая анемия, психомоторные расстройства, нарушения сознания, зрительные и слуховые галлюцинации, нарушение вкуса, снижение остроты слуха и зрения, дисбактериоз, суперинфекция (кандидомикоз, стафилококкоз и др.), кардиоваскулярный коллапс (у детей до 1 года), дерматит, аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек).

**События указания.** При приеме внутрь необходимо регулярно проводить контроль картины периферической крови.

Хлорамфеникол несовместим с цитостатиками, сульфаниламидами, производными пиразолона, дифенином, барбитуратами, алкоголем.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Бензилпенициллин	Снижение антибактериальной активности хлорамфеникола
Ристомицин	Усиление гематотоксичности хлорамфеникола
Циклосерин	Усиление нейротоксичности хлорамфеникола
Эритромицин, олеандомицин, нистатин, леворин	Повышение антибактериальной активности хлорамфеникола

## 16.9. Карбапенемы

Карбапенемы — антибиотики группы  $\beta$ -лактамов. Устойчивы к пеницилиназам и цефалоспориномам. Взаимодействуют с рецепторами — специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозят синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки (вследствие структурного сходства с D-аланин-D-аланином ингибируют транспептидазу и угнетают образование поперечных сшивок между цепочками пептидогликана) и способствуют высвобождению аутолитических ферментов клеточной стенки, что вызывает ее повреждение и гибель бактерий.

**Меропенем** (международное название — Meropenem)

**Фирменное название:** Меропенем.

**Форма выпуска:** порошок для инъекций во флаконах по 0,5 и 1,0 г.

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении грамположительных аэробов: стафилококки золотистый и эпидермальный (в том числе  $\beta$ -лактамазопродуцирующие штаммы), *Streptococcus pneumoniae* (включая пенициллиноустойчивые штаммы), *Streptococcus viridans*; грамотрицательных микроорганизмов: кишечная палочка, *Acinetobacter*, *Aeromonas hydrophilia*, *Campylobacter*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *H. influenzae*, в том числе ампициллинрезистентные и  $\beta$ -лактамазопродуцирующие штаммы, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, включая  $\beta$ -лактамазопродуцирующие штаммы, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Serratia marcescens*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* и анаэробных бактерий — *Bacteroides (distasonis, fragilis, ovatus, thetaiotaomicron)*, *Clostridium (difficile, perfringens)*, *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella (bivia, intermedia, melaninogenica)*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Propionibacterium acnes*.

После внутривенного введения, в зависимости от дозы (0,5 или 1,0 г), значения  $C_{max}$  составляют 23 мкг/мл и 45 мкг/мл соответственно. Связывается с белками плазмы на 2 %. Легко проникает

в различные ткани и жидкости (включая спинномозговую) организма, бактерицидные концентрации создаются через 0,5-1,5 ч после начала инфузии. Подвергается незначительной биотрансформации в печени с образованием единственного метаболита (неактивного).  $T_{1/2}$  — 1 ч. Экскретируется в основном почками (более 70 % в неизмененном виде).

**Показания к применению.** Инфекции дыхательных путей и легких (включая госпитальные пневмонии), мочевыводящей системы, брюшной полости, гинекологические, кожи и мягких тканей; менингит, септицемия, эмпирическая терапия при подозрении на бактериальную инфекцию у взрослых больных с нейтропенией (монотерапия или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми препаратами).

**Применение.** Взрослым — по 0,5 г внутривенно каждые 8 ч, при внутрибольничных инфекциях — 1,0 г 3 раза в сутки, менингите — 2,0 г каждые 8 ч. При клиренсе креатинина от 26 до 50 мл/мин — в дозе 0,5-2,0 г каждые 12 ч, от 10 до 25 мл/мин — 1/2 рекомендуемой дозы каждые 12 ч, менее 10 мл/мин — 1/2 обычной дозы 1 раз в сутки; детям от 3 мес. до 12 лет — 0,01-0,012 г/кг каждые 8 ч, при менингите — 0,04 г/кг 3 раза в сутки.

Препарат может вводиться внутривенно в виде болюса, при этом разводится из расчета 5 мл растворителя (изотонический раствор натрия хлорида или 5 % раствор глюкозы) на каждые 0,25 г и вводится медленно струйно в течение 5 мин или в виде капельной инфузии: в 50-250 мл растворителя и вводится за 15-30 мин.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, в том числе к другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам, грудной возраст (до 3 мес.).

**Побочные эффекты.** Бессонница, повышенная возбудимость, беспокойство, депрессия, нарушения сознания, галлюцинации, эпилептиформные припадки, парестезии, сердечная недостаточность, тахи- или брадикардия, гипо- или гипертензия, синкопальные состояния, инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, диспноэ, тошнота, рвота, диарея, боль в эпигастральной области, псевдомембранозный колит, холестатический гепатит, дизурия, отеки, нарушение функций почек, гематурия, анемия, эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения или тромбоцитемия, повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ) и билирубина в крови, положитель-

ная проба Кумбса, кандидомикоз, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок), реакции в месте введения (флебит, тромбофлебит).

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Безопасность применения в период беременности не определена. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Пробенецид	Замедляет выведение меропенема, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови

**Имипенем** (международное название — Imipenem)

**Фирменное название:** Тиенам.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** сухое вещество для внутримышечных инъекций во флаконах по 0,5 г имипенема и циластатина натрия.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Тиенам — комбинированный препарат, состоящий из имипенема и циластатина натрия. Имипенем — антибиотик группы карбапенемов, а циластатин натрия — специфический ингибитор фермента, осуществляющего метаболизм имипенема в почках и в результате этого значительно повышающий концентрацию имипенема в мочевыводящих путях. Имипенем активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, грамположительных кокков, включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу и большинство метициллинрезистентных штаммов, а также листерий, клостридий и некоторых анаэробных микроорганизмов (бактероиды, пептококки, пептострептококки).

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции брюшной полости, заболевания дыхательных путей, инфекции мочеполовой системы, костей, суставов, кожи и мягких тканей, эндокардите, инфекционных заболеваний, вызванных штаммами *Bacteroides fragilis*, устойчивых к аминогликозидам, цефалоспорином, пенициллину.

**Применение.** Рекомендуемый режим дозирования приведен в расчете на 70 кг массы тела и в пересчете на имипенем. Препарат вводят внутривенно. Взрослым при инфекции легкого течения — по 0,25 г каждые 6 ч; средней тяжести — по 0,5 г каждые 8 ч; тяжелой инфекции — 1,0 г каждые 8 ч. Суточная доза — 0,05 г/кг (не более 4,0 г). Детям (с массой менее 40 кг) препарат назначают из расчета 0,015 г/кг каждые 6 ч.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, а также к цефалоспорином и пенициллинам.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, диарея, эозинофилия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, понижение уровня гемоглобина, олигурия, анурия, острая почечная недостаточность.

**Особые указания.** Тиенам не показан больным с клиренсом креатинина менее 5 мл/мин, за исключением случаев, когда назначено проведение гемодиализа каждые 48 ч. Тиенам нельзя смешивать с растворами других антибиотиков.

## 16.10. Монобактамы

Группа антибиотиков-монобактамов структурно отличается от других  $\beta$ -лактамов отсутствием в молекуле конденсированного с  $\beta$ -лактамым ароматического кольца. Механизм антимикробной активности связан со специфическим комплексированием с  $\beta$ -лактамотропными белками (пенициллинсвязывающий белок) клеточной стенки, приводящем к лизису клетки (бактерицидное действие). Высокостабильны в присутствии  $\beta$ -лактамаз (пенициллиназ, цефалоспориноз, карбапенемаз). В отличие от других  $\beta$ -лактамных антибиотиков они не вызывают перекрестной алергизации, которая существенно ограничивает применение пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов.

**Азтреонам** (международное название — Aztreonam)

**Фирменное название:** Azactam.

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

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении грамотрицательных бактерий. Допустимо применение при аллергии к другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам). Сравнительно редко приводит к дисбактериозу.

При парентеральном введении быстро всасывается. Проходит гистогематические барьеры и проникает в ткани. У пациентов с нормальной функцией почек  $T_{1/2}$  — 1,7 ч (1,5-2 ч) независимо от дозы и пути введения (удлиняется при нарушении выделительной функции почек и в пожилом возрасте).

**Показания к применению.** Тяжелые генерализованные системные инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами: инфекции мочевых путей, септицемия, инфекции нижних дыхательных путей (в том числе пневмония, бронхиты), кожи и мягких тканей, органов малого таза, костей, локализованные паренхиматозные абсцессы, особенно у ослабленных больных и при нарушениях иммунной системы; профилактика послеоперационных инфекций.

**Применение.** Вводят внутримышечно и внутривенно (струйно и капельно). Дозы устанавливают индивидуально в зависимости от локализации и тяжести инфекции, чувствительности возбудителя. Для взрослых разовая доза — 0,5-2,0 г (пациентам с выраженными нарушениями функции почек — 1/2 дозы) каждые 8-12 ч, максимальная суточная доза — 8,0 г; для детей старше 1 недели — по 0,03 г/кг, старше 2 лет — по 0,05 г/кг каждые 6-8 ч.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, беременность, период лактации, новорожденности.

**Побочные эффекты.** Головная боль, спутанность сознания, повышенное потоотделение, увеличение протромбинового времени, тромбоцитопения, понос, тошнота, рвота, нарушение вкуса, повышение уровня ЩФ, АЛТ и АСТ, боли в мышцах и костях, кожные высыпания, зуд, флебиты и тромбозы при внутривенном введении, неприятные ощущения в месте внутримышечного введения.

**Особые указания.** С осторожностью следует назначать при недостаточности функции печени, аллергических реакциях, в том числе индуцированных ЛС.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол	Взаимное повышение антибактериальной активности препаратов

### 16.11. Гликопептиды

**Ванкомицин** (международное название — Vancomycin)

**Фирменные названия:** Vancoled, Vancomycin-Teva, Vancosin, Vanmixan.

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

**Фармакологические свойства.** Ванкомицин — высокомолекулярный углеводосодержащий антибиотик с бактерицидным действием. Образует комплекс с ацил-D-аланин-D-аланином мукопептида клеточной стенки бактерий и нарушает формирование оболочки микроорганизмов, проницаемость их цитоплазматической мембраны и синтез РНК. Влияет на грамположительную флору, активен в отношении стафилококков (включая пенициллиназообразующие и метициллинрезистентные штаммы), стрептококков, пневмококков, энтерококков (включая *E. faecium*), коринебактерий, листерий, актиномицетов и клостридий. Активно действует только на микроорганизмы, находящиеся в стадии размножения.

Практически не связывается с белками плазмы крови. Терапевтические концентрации в крови поддерживаются 8-10 ч после инъекции,  $T_{1/2}$  — 1-4 ч. При многократном введении возможна кумуляция. Быстро проникает в полость плевры и перикарда, синовиальную и асцитическую жидкости, достигая концентрации 50-100 % уровня в плазме крови. Обнаруживается в желчи и ликворе (при менингите). При парентеральном введении практически полностью (на 90 %) элиминируется через почки. При введении внутрь почти целиком выделяется с калом. У больных с нарушением почечной функции и пожилых выведение замедлено ( $T_{1/2}$  — 7,5 дня).

**Показания к применению.** Тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ванкомицину возбудителями (при неэффективности и непереносимости пенициллинов, цефалоспоринов и других антибиотиков): сепсис, эндокардит, пневмония, абсцесс легких, остеомиелит, инфекции кожи, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, энтероколит, менингит.

**Применение.** Вводят внутривенно (капельно). Взрослым — по 0,5 г каждые 6 ч или по 1,0 г каждые 12 ч. Во избежание коллаптоидных реакций продолжительность инфузии должна быть не менее 60 мин. Детям назначают в суточной дозе 0,04 г/кг, каждая доза должна вводиться не менее 60 мин. У больных с нарушением выделительной функции почек дозу уменьшают с учетом значений клиренса креатинина. При псевдомембранозном колите назначают внутрь в виде раствора: взрослым — в суточной дозе 0,5-2,0 г в 3-4 приема, детям — 0,04 г/кг в 3-4 приема.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, неврит слухового нерва, беременность (I триместр), период лактации.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, горький вкус во рту, озноб, кожный зуд, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, тромбоз, флебит, васкулит, лихорадка, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения. При быстром внутривенном введении возможны чувство жжения, покраснение верхней части тела (синдром “красной шеи”), боль и мышечный спазм в области спины и груди, артериальная гипотензия, головокружение, шум в ушах. В редких случаях наблюдается ото- и нефротоксическое действие (понижение слуха вплоть до глухоты, почечная недостаточность, азотемия, интерстициальный нефрит).

**Особые указания.** С осторожностью назначают при нарушении функции почек, нарушении слуха.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды, амфотерицин В, петлевые диуретики, цисплатин, циклоспорин	Увеличение риска потери слуха и поражения почек

Клиническая фармакология  
антибактериальных лекарственных средств

Средства общей анестезии	Увеличение вероятности развития анафилактического шока
Холестирамин	Снижение действия ванкомицина

### 16.12. Антибиотики разных групп

#### **Грамицидин** (международное название — Gramicidin)

**Фирменное название:** Gramicidin S.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки защечные по 0,0015 г; раствор для местного применения 1 мл — 0,02 г активного вещества.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Полипептидный антибиотик. Оказывает бактерицидное действие на большинство грамположительных микроорганизмов. Механизм действия связан с повышением проницаемости мембраны микробной клетки для неорганических катионов за счет формирования сети каналов в липидных структурах мембраны, что обуславливает осмотическую неустойчивость клетки. Предназначен только для местного использования, так как при парентеральном введении развивается генерализованный гемолиз и флебит.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, в том числе флегмоны, фурункулез, карбункул, пролежни, средний отит, ожоги кожи, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, блефарит, остеомиелит (применяется в виде раствора); фарингит, афтозные поражения полости рта и глотки, стоматит, гингивит, ангина (применяется препарат в форме защечных таблеток).

**П р и м е н е н и е.** Местно — промывания, орошения, повязки, тампоны. Содержимое флакона извлекают шприцем и разводят 1 : 100 дистиллированной водой. Водный раствор грамицидина можно употреблять в течение 3 дней. Для приготовления спиртового раствора исходный 2 % раствор грамицидина разводят в 100 раз 70 % спиртом; для приготовления жирового раствора исходный 2 % раствор разводят касторовым маслом или ланолином в 25–30 раз. Курс лечения и кратность применения зависят от характера и степени поражения. Защечные таблетки — по 2

таблетки (одну за другой) в течение 20-30 мин 4 раза в день; на курс — 10-20 таблеток.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность, аллергические реакции в анамнезе, дерматозы.

**Ограничения к применению.** Беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают грудное вскармливание).

**Побочные эффекты.** Контактный дерматит, аллергические реакции (кожные высыпания и зуд, лихорадка, ангионевротический отек, крапивница, анафилактический шок).

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

Грамицидин усиливает действие других бактерицидных средств.

#### **Фосфомицин** (международное название — Fosfomycin)

**Фирменное название:** Monural.

**Форма выпуска:** гранулы для приготовления раствора для приема внутрь в пакетиках, содержащих 3,0 г активного вещества.

**Фармакологические свойства.** Структурный аналог фосфоэнол пирувата. Оказывает бактерицидное действие, инактивируя N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувил-трансферазу, необратимо блокирует конденсацию уридиндифосфат-N-ацетил-глюкозамина с фосфоэнолпируватом, подавляет синтез УДФ-N-ацетилмурамовой кислоты, ингибируя таким образом начальный этап образования пептидогликана клеточной стенки бактерий. Обладает антиадгезивным действием — препятствует прилипанию бактерий к эпителиальным клеткам урогенитального тракта.

Эффективен в отношении большинства грамположительных (*Enterococcus* spp., в том числе *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp., в том числе *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus* spp., в том числе *Streptococcus faecalis*) и грамотрицательных возбудителей (*Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., в том числе *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*; *Enterobacter* spp., в том числе *Enterobacter aerogenes*; *Klebsiella* spp., в том числе *Klebsiella pneumoniae*; *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*; *Serratia* spp., в

том числе *Serratia marcescens*; *Pseudomonas* spp., в том числе *Pseudomonas aeruginosa*).

Быстро всасывается из ЖКТ и диссоциирует на фосфомицин и трометамол. Биодоступность — 34-65 % (прием пищи понижает биодоступность).  $C_{max}$  достигается через 2-2,5 ч. Не связывается с белками плазмы.  $T_{1/2}$  — 4 ч. Не метаболизируется. Распределяется по органам и тканям, высокие концентрации создаются в почках, предстательной железе, стенке мочевого пузыря. Выводится в неизменном виде, преимущественно почками, путем клубочковой фильтрации, 18-28 % — кишечником.

**Показания к применению.** Инфекции мочевыводящих путей: цистит (острый и рецидивирующий), бактериальный неспецифический уретрит, бессимптомная массивная бактериурия у беременных, профилактика и лечение инфекции при хирургических вмешательствах и трансуретральных диагностических исследованиях.

**Применение.** Назначают внутрь (за 2 ч до или после еды), предпочтительно перед сном. Режим дозирования устанавливается индивидуально. Обычно разовая доза в острой фазе заболевания — 3,0 г (для взрослых) и 2,0 г (для детей старше 5 лет) однократно. При хроническом течении заболевания, а также у пожилых пациентов — двукратно, по 3,0 г с интервалом 24 ч. С целью профилактики — 3,0 г за 3 ч до хирургического вмешательства и 3,0 г через 24 ч после его проведения.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина — менее 10 мл/мин), возраст до 5 лет (безопасность и эффективность применения не определены).

**Побочные эффекты.** Головная боль, головокружение, слабость, диарея, тошнота, изжога, вагинит, дисменорея, кожная сыпь.

**Особые указания.** Применение при беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (адекватных и строго контролируемых исследований по применению во время беременности не проводилось, следует учитывать способность фосфомицина проникать через плаценту).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Метоклопрамид	Уменьшение концентрации фосфомицина в плазме крови

**Фузафунгин (международное название — Fusafungine)**

**Фирменное название:** Bioparox.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** дозированный аэрозоль для ингаляций, одна доза содержит 0,00295 г активного вещества.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Антибиотик, выделенный из культуры *Fusarium lateritium*. Оказывает антибактериальное (широкого спектра) и противовоспалительное действие. Активен в отношении грамположительных (стрептококки группы А, С, G, *Streptococcus pneumoniae*; пневмококки; *Staphylococcus aureus*, в том числе метициллинрезистентные, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus subtilis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium pyogenes*) и грамотрицательных (*Branhamella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*) микроорганизмов, анаэробов (*Clostridium butyricum*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus mutans*), *Mycoplasma pneumoniae*, грибов (*Candida albicans*, *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*).

При местном применении не оказывает системного действия. Аэрозольная форма (в виде микрочастиц) обеспечивает полное покрытие дыхательных путей, проникновение в синусы и бронхиолы. После 4-кратной ингаляции через рот и/или через каждый носовой ход концентрации в легких (80 мкг/мл), трахее и бронхах (40 мкг/мл), носовой полости (60 мкг/мл) превышают МПК (менее 30 мкг/мл) для всех чувствительных микроорганизмов. Приобретенная или перекрестная устойчивость не развивается. Не снижает эффективности системной антибактериальной терапии.

Противовоспалительное действие обеспечивается за счет подавления образования свободных радикалов, уменьшения экссудации и отека слизистой оболочки дыхательных путей.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (синусит, ринит, ринофарин-

гит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит), тонзиллэктомия (послеоперационный период).

**Применение.** Применяют ингаляционно, по 4–6 вдохов через рот и/или каждый носовой ход через 4 ч в течение 10 дней (не более).

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность, ранний детский возраст (до 2,5 лет) в связи с высоким риском развития ларингоспазма.

**Побочные эффекты.** Раздражение носоглотки, местные реакции кожи и слизистых оболочек (отек и сыпь), приступы чихания, бронхоспазм, дисбактериоз и суперинфекции (при длительном назначении).

**События указания.** Не следует прекращать лечение при появлении первых признаков улучшения, так как возможен рецидив. Отсутствие эффекта в течение 10 дней требует пересмотра лечебной тактики.

### **Вопросы и задания для самоконтроля**

*1. Назовите препарат выбора для лечения активной фазы ревматизма у больного с непереносимостью пенициллинов:*

- а) эритромицин;
- б) доксициклин;
- в) цефалексин;
- г) тиенам;
- д) офлоксацин.

*2. Выберите препарат, при применении которого контроль картины периферической крови является обязательным:*

- а) фузафунгин;
- б) карбенициллин;
- в) доксициклин;
- г) хлорамфеникол;
- д) цефтриаксон.

*3. Для антибактериальной терапии пневмонии больному с хроническим гепатитом противопоказаны все препараты, кроме:*

- а) цефалексина;
- б) доксициклина;

- в) амоксициллина;
- г) тетрациклина;
- д) рокситромицина.

4. Больным пожилого и старческого возраста нежелательно назначение антибиотиков группы:

- а) пенициллинов;
- б) аминогликозидов;
- в) цефалоспоринов;
- г) карбапенемов;
- д) макролидов.

5. Препаратом выбора для терапии острого пиелонефрита у беременной в I триместре является:

- а) линкомицин;
- б) норфлоксацин;
- в) амоксициллин;
- г) гентамицин;
- д) хлорамфеникол.

6. При применении какого препарата наблюдается фотосенсибилизация:

- а) гентамицина;
- б) доксициклина;
- в) цефуроксима;
- г) цефтриаксона;
- д) ровамицина?

## Глава 17

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной противомикробной терапии; приобрести навыки анализа и представления информации о синтетических химиотерапевтических препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Создание синтетических ХТС предшествовало появлению антибиотиков. Первоначально были созданы средства для лечения протозойных и спирохетозных заболеваний. Затем появились средства широкого спектра действия, предназначенные для лечения кокковых и бациллярных инфекций. Появление антибиотиков уменьшило интерес к синтетическим ХТС. В то же время среди них имеются препараты (ко-тримоксазол, производные фторхинолона), превосходящие некоторые антибиотики по активности и другим свойствам.

#### 17.1. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды были первыми синтетическими ХТС, которые нашли широкое применение в практической медицине, однако значения препараты этой группы не потеряли и сегодня.

В ряде случаев успешно назначаются при инфекционных заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами. Сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Этот механизм связан с нарушением синтеза фолиевой кислоты, которую многие микроорганизмы не способны усваивать из наружной среды, а синтезируют самостоятельно. В синтезе фолиевой кислоты принимает участие парааминобензойная кислота (ПАБК). Сульфаниламиды являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты и конкурируют с ней за ферменты синтеза (дигидрофолатсинтетаза), что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты. Следствием этого является дефицит тетрагидрофолиевой кислоты, что ведет к нарушению образования азотистых оснований, необходимых для репликации и транскрипции ДНК и РНК, прекращению роста и размножения микроорганизмов.

По времени циркуляции в организме после однократного приема сульфаниламиды разделяют на 4 группы:

- ❖ *короткого действия* (сульфаниламид, сульфадимидин) — до 10 ч;
- ❖ *среднего действия* (сульфадиазин и др.) — 10-24 ч;
- ❖ *длительного действия* (сульфапиридазин, сульфамонеметоксин, сульфадиметоксин и др.) — 24-48 ч;
- ❖ *сверхдлительного действия* (сульфален и др.) — более 48 ч.

Почти 65-летний период применения обусловил появление большого количества микробных штаммов, устойчивых к сульфаниламидам. Преодолеть устойчивость удается, сочетая сульфаниламиды с триметопримом. Последний ингибирует дигидрофолатредуктазу и тормозит превращение появившейся в микробной клетке (несмотря на присутствие сульфаниламидов) дигидрофолиевой кислоты в ее коферментную форму — тетрагидрофолиевую, блокируется перенос одноуглеродистых фрагментов в синтезе пуринов и пиримидинов, результатом чего становится нарушение продукции РНК и ДНК. Созданы высокоэффективные комбинированные препараты, содержащие сульфаниламиды в сочетании с триметопримом (ко-тримоксазол).

#### 17.1.1. Сульфаниламиды короткого действия

**Сульфаниламид** (международное название — Sulfanilamide)

**Фирменное название:** Streptocid.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,3 и 0,5 г; мазь 10 %.

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: пневмококков, стафилококков, стрептококков, гонококков, палочки Фридендера, кишечной палочки, возбудителя дизентерии, трахомы.

Быстро и полно всасывается в ЖКТ.  $C_{max}$  в крови создается через 1-2 ч, после приема внутрь равномерно распределяется по тканям. Через 4 ч обнаруживается в спинномозговой жидкости. В печени ацетируется с потерей антибактериальных свойств. Выделяется преимущественно (90-95 %) почками.

**Показания к применению.** Рожистое воспаление, цистит, пиелит, энтероколит.

**Применение.** Назначают внутрь: взрослым — по 0,5-1,0 г 5-6 раз в день; детям до 1 года — по 0,05-0,1 г на прием; 2-5 лет — по 0,2-0,3 г; 6-12 лет — по 0,3-0,5 г. Вышие дозы для взрослых внутрь: разовая — 2,0 г; суточная — 7,0 г. При поверхностных инфекционных заболеваниях кожи и слизистых оболочек полости носа и уха, при ожогах, язвах и т.п. применяют в виде 10 % мази. При глубоких ранениях сульфаниламид вносят в полость раны в виде тщательно измельченного простерилизованного порошка (5,0-15,0 г), одновременно назначают внутрь. В смеси с норсульфазолом, пенициллином и эфедрином иногда применяют местно (при остром насморке).

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим сульфаниламидам), нефроз, нефрит, тиреотоксикоз, анемия, лейкопения.

**Побочные эффекты.** Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, цианоз, лейкопения, агранулоцитоз, аллергические реакции.

**События указания.** При приеме препарата следует прекратить грудное вскармливание. При длительном применении необходимо периодически проводить анализ периферической крови.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффектов непрямых антикоагулянтов
НПВП	Усиление действия НПВП

**Сульфадимидин** (международное название — Sulfadimidine)

**Фирменное название:** Sulfadimizin.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,25 и 0,5 г.

**Фармакологические свойства.** Тормозит размножение пневмококков, менингококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки и некоторых других микроорганизмов, в том числе анаэробов.

Быстро всасывается из ЖКТ (преимущественно в тонкой кишке), на 75-86 % связывается с белками плазмы. Хорошо проникает в ткани (в том числе в ткань легких), быстро выводится из организма,  $T_{1/2}$  — 7 ч; элиминация осуществляется преимущественно почками путем клубочковой фильтрации. В печени подвергается биотрансформации (ацетилирование), ацетилированные метаболиты в кислой моче могут выпадать в осадок. Растворимость метаболитов улучшается при подщелачивании мочи.

**Показания к применению.** Пневмококковые, менингококковая, стрептококковые инфекции, заболевания, вызванные кишечной палочкой: ангина, бронхит, пневмония, гайморит, отит, менингит, воспалительные заболевания желче- и мочевыводящих путей, раневая инфекция, пиодермия, гонорея, трахома, рожа, дизентерия, токсоплазмоз.

**Применение.** Применяют внутрь — по 1,0 г 4-6 раз в сутки; при пневмонии и менингите на 1 прием назначают 2,0 г; детям — из расчета 0,1 г/кг на 1 прием, затем — по 0,25 г/кг каждые 4, 6, 8 ч. Высшие дозы для взрослых: разовая — 2,0 г; суточная — 7,0 г; суточная доза детям до 1 года — 0,15 г/кг, старше 1 года — 0,1-0,15 г/кг; при дизентерии назначают по схеме: I цикл курса лечения — 25,0-30,0 г; II цикл — 18,0-21,0 г.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату.

**Ограничения к применению.** Заболевания кровяной системы, нарушения функции почек, гипербилирубинемия у детей (из-за опасности развития билирубиновой энцефалопатии), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за опасности развития гемолитического криза), беременность, кормление грудью (следует прекратить грудное вскармливание).

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, кристаллурия, лейкопения, агранулоцитоз, аллергические реакции.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** На фоне лечения показано обильное щелочное питье; при длительном применении необходим систематический контроль анализа крови.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Уменьшение всасывания сульфадимидина
Бутадион, производные сульфонилмочевины, дифенин, неодикумарин	Вытеснение сульфадимидина из связи с белками и повышение концентрации в плазме крови
Высокие дозы аскорбиновой кислоты, гексаметилен-тетрамина (уротропина)	Усиление риска кристаллообразования
Новокаин	Снижение противомикробной активности сульфадимидина
Пенициллины, цефалоспорины	Снижение эффективности пенициллинов, цефалоспоринов
Хлорамфеникол, мерказолил	Взаимное повышение токсичности

**17.1.2. Сульфаниламиды длительного действия**

**Сульфадиметоксин** (международное название — Sulfadimethoxine)

**Фирменные названия:** Sulfadimethoxine, Сульфадиметоксин-Дарница.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,2 и 0,5 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Тормозит размножение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: пневмококков, стафилококков, стрептококков, палочки Фридендера, кишечной палочки, возбудителей дизентерии. Активен в отношении вируса трахомы.

Относительно медленно всасывается из ЖКТ. После приема внутрь обнаруживается в плазме крови через 30 мин.  $C_{max}$  достигается через 8-12 ч. Необходимая терапевтическая концентрация в крови (у взрослых) отмечается при приеме 1,0-2,0 г в 1-й день и 0,5-1,0 г — в последующие дни.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Ангина, бронхит, пневмония, гайморит, отит, менингит, дизентерия, воспалитель-

ные заболевания желче- и мочевыводящих путей, раневая инфекция, пиодермия, гонорея, трахома, рожа, дизентерия, токсоплазмоз.

**Применение.** Назначают внутрь 1 раз в сутки: взрослым в 1-й день — 1,0-2,0 г; затем — по 0,5-1,0 г в сутки. Детям — по 0,025 г/кг в сутки в 1-й и 0,0125 г/кг в сутки — в последующие дни.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату.

**Ограничения к применению.** Заболевания кровеносной системы, нарушения функции почек и печени, хроническая сердечная недостаточность.

**Побочные эффекты.** Головная боль, диспепсия, лихорадка, лейкопения, кожные высыпания.

**Особенности указания.** В период терапии необходим систематический контроль крови и мочи.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Пенициллины, цефалоспорины	Снижение эффективности пенициллинов, цефалоспоринов

**Сульфаметоксипиридазин** (международное название — Sulfamethoxypyridazine)

**Фирменное название:** Sulfapyridazine.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,5 г.

**Фармакологические свойства.** Спектр действия включает грамположительные (пневмококки, стрептококки, энтерококки, стафилококки) и грамотрицательные (кишечная и дизентерийная палочки, некоторые штаммы протей, гонококк, менингококк) бактерии, вирус трахомы, некоторые простейшие (токсоплазмы, малярийные плазмодии).

Быстро всасывается в ЖКТ и легко проникает в органы и ткани (легкие, печень, почки и др.). Содержание в плевральной, асцитической, синовиальной жидкости составляет 50-80 % плазменного уровня. Проходит через гематоэнцефалический барьер (создает в спинномозговой жидкости терапевтические концентрации) и плаценту. После однократного приема в дозе 1,0 г терапевтическая концентрация в крови достигается через 1 ч и

сохраняется в течение суток.  $C_{\max}$  (8-10 мг%) определяется через 3-6 ч. В плазме большая часть связана с белками (альбуминами). Биотрансформируется в печени путем ацетилирования (скорость процесса зависит от генетических особенностей организма) и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Выводится с мочой в неизменном виде (30-60 %) и в ацетилированной форме (40-70 %), реабсорбируется в почках. При нарушении выделительной функции почек экскреция замедляется и увеличивается опасность развития токсических эффектов. Прием в недостаточной дозе или слишком раннее прекращение лечения может привести к появлению устойчивых штаммов. Эффективность снижается в средах с высоким содержанием ПАБК (гной, очаг тканевой деструкции).

**Показания к применению.** Пневмония, бронхиты, отиты, инфекции мочеполовых и желчных путей, дизентерия, энтероколиты, менингиты (менингококковые и пневмококковые), профилактика и лечение хирургических инфекций, лекарственно-устойчивые формы малярии (в сочетании с противомалярийными препаратами, в том числе с хлоридином), лепра, инфекционные заболевания глаз (бактериальные конъюнктивиты, блефариты, кератиты, трахома и др.), ожоги, пролежни, экземы.

**Применение.** Назначают внутрь за 30-40 мин до еды; суточную дозу дают в один прием (с интервалом между очередными приемами 24 ч). Взрослым в первый день — 1,0-2,0 г; затем — 0,5-1,0 г в течение 5-7 дней (до 2 недель); после нормализации температуры продолжают терапию еще 2-3 дня. При гнойных менингитах и тяжелых формах бактериальных инфекций начальная доза составляет 2,0 г, а поддерживающая — 1,0 г. Лечение легких и среднетяжелых инфекций, профилактика инфекций: первый прием — 1,0 г; затем — по 0,5 г в сутки. Детям в 1-е сутки — по 0,025 г/кг, затем — по 0,0125 г/кг.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим сульфаниламидам) и производным ПАБК (новокаин, новокаинамид), тяжелые заболевания печени и почек, декомпенсация сердечной деятельности, болезни кроветворной системы.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, лейкопения, невриты, нарушения функции ЦНС, токсико-аллергические реакции

(сульфаниламидная эритема, кожные высыпания, лекарственная лихорадка, отек Квинке, анафилактический шок), кристаллурия.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** При приеме препарата следует регулярно контролировать состав периферической крови и функцию почек (общий анализ мочи). Рекомендуется обильное щелочное питье — 2-3 л жидкости в сутки, при ограничении кислых продуктов питания (лимон, клюквенный сок и др.), пищи, в больших количествах содержащей ПАБК и фолиевую кислоту (цветная капуста, шпинат, морковь, помидоры, бобовые, пень), серу (яйца, витамин В<sub>1</sub>), белки и жиры.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды, хлоридин	Повышение противомикробной активности сульфаметоксипиридазина
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффектов непрямых антикоагулянтов
НПВП	Повышение противомикробной активности сульфаметоксипиридазина
Новокаин	Снижение противомикробной активности сульфаметоксипиридазина
Пероральные противодиабетические средства	Усиление гипогликемического действия

### **17.1.3. Сульфаниламиды сверхдлительного действия**

**Сульфален** (международное название — Sulfalene)

**Фирменные названия:** Sulfalene, Sulfalene-meglumine.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,2 г; активное вещество sulfalene-meglumine — раствор для инъекций 18,5 % в ампулах по 5 мл.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Тормозит размножение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (пневмококков, стрептококков, стафилококков, менингококков, гонококков), возбудителей трахомы и паратрахомы, малярии, а также анаэробов.

После приема внутрь быстро всасывается, С<sub>max</sub> в крови обнаруживается через 4-6 ч. В меньшей степени, чем другие

сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия, связывается белками плазмы, что обеспечивает его высокую концентрацию в крови в свободной активной форме. Хорошо проникает в жидкости и ткани организма. В высоких концентрациях обнаруживается в желчи. Длительно циркулирует в крови.  $T_{1/2}$  составляет в среднем 65 ч. 60 % введенной дозы выводится в течение 9 дней. Медленное выведение из организма обусловлено интенсивной реабсорбцией в почечных канальцах.

**Показания к применению.** Инфекции органов дыхания (бронхит, очаговая и крупозная пневмония, бронхопневмония и др.), желчевыводящих путей (холецистит, холангит), мочевыводящих путей (пиелит, цистит, уретрит и др.), отит, синусит и др.; малярия — в комбинации с противомалярийными препаратами, особенно при формах, устойчивых к монотерапии, токсоплазмоз.

**Применение.** Назначают внутрь за 30 мин до еды. Ежедневно при острых и быстропротекающих инфекциях взрослым в первый день — 1,0 г; затем — по 0,2 г в сутки; 1 раз в 7-10 дней (в разовой дозе — 2,0 г) при хронических, длительно текущих инфекциях. Внутримышечно, внутривенно (струйно) или капельно вводят по 5 мл раствора в 1-й день, в последующие дни — по 2 мл 1 раз в сутки; курс лечения — 7-10 дней. При тяжелых формах заболевания в 1-й день — 10 мл раствора, в последующие дни — по 2 мл 1 раз в сутки; курс лечения — 10 дней. При лечении гнойных менингитов применяют по 1 мл 1 раз в сутки в течение всего курса лечения.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, почечная недостаточность, азотемия, беременность.

**Побочные эффекты.** Тошнота, аллергические реакции, головная боль, лейкопения.

**Особенности применения.** У больных с нарушением выделительной функции почек лечение проводят под контролем анализов мочи и крови.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
НПВП	Повышение противомикробной активности сульфалена
Пероральные противодиабетические средства	Усиление гипогликемического действия

#### 17.1.4. Сульфаниламиды местного действия

**Сульфацетамид** (международное название — Sulfacetamide)

**Фирменные названия:** Sulfacil-sodium.

**Форма выпуска:** глазные капли 20 % или 30 % во флаконах по 5 мл или в тубиках-капельницах по 1,5 мл.

**Фармакологические свойства.** Спектр действия включает грамположительные и грамотрицательные патогенные кокки, шигеллы, холерный вибрион, клостридии, возбудители сибирской язвы, чумы, хламидии, актиномицеты, простейшие.

**Показания к применению.** Конъюнктивит, блефарит, гнойные язвы роговицы, гонорейные заболевания глаз у новорожденных и взрослых.

**Применение.** Применяют в виде глазных капель по 2-3 капли 5-6 раз в день. Для профилактики бленнореи у новорожденных закапывают в глаза по 2 капли непосредственно после рождения и по 2 капли через два часа.

**Противопоказания.** Токсико-аллергические реакции на сульфаниламиды в анамнезе.

**Побочные эффекты.** Местное раздражение тканей.

#### 17.1.5. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника

**Фталилсульфатиазол** (международное название — Phthalylsulfathiazole)

**Фирменные названия:** Phthalazol, Фталазол-Дарница.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,5 г.

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов — возбудителей кишечных инфекций. Фталилсульфатиазол антимикробной активностью (in vitro) не обладает. После приема внутрь практически не всасывается. В тонком кишечнике под влиянием аминопептидаз постепенно отщепляет сульфатиазол, который, не успевая адсорбироваться, обеспечивает высокую антимикробную эффективность при кишечных инфекциях. Выводится главным образом с каловыми массами. Небольшое (всосавшееся)

количество (5-10 % от дозы) равномерно распределяется в организме, ацетируется в печени и экскретируется с мочой.

**Показания к применению.** Дизентерия (острая и хроническая в стадии обострения), колиты, гастроэнтериты; профилактика инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах на кишечнике.

**Применение.** При острой дизентерии взрослым в 1-2-й дни — по 6,0 г в сутки (каждые 4 ч — по 1,0 г), в 3-4-й дни — по 4,0 г (каждые 6 ч — по 1,0 г), в 5-6-й дни — по 3,0 г в сутки (каждые 8 ч — по 1,0 г). Средняя курсовая доза — 25,0-30,0 г. Через 5-6 дней проводят второй цикл лечения: 1-2-й дни — по 1,0 г через 4 ч (ночью — через 8 ч), 3-4-й дни — по 1,0 г через 4 ч (ночью не дают) — всего 4,0 г в сутки, 5-й день — 3,0 г в сутки. Общая доза во втором цикле составляет 21,0 г; при легком течении — 18,0 г. Высшие дозы для взрослых: разовая — 2,0 г; суточная — 7,0 г. Детям до 3 лет — по 0,2 г/кг в сутки в 3 приема в течение 7 дней; детям старше 3 лет — по 0,4-0,75 г (в зависимости от возраста) на прием 4 раза в сутки. При других инфекциях взрослым в первые 2-3 дня — по 1,0-2,0 г каждые 4-6 ч, а в следующие 2-3 дня — 1/2 дозы; детям — по 0,1 г/кг в сутки равными дозами через 4 ч (с ночным перерывом), в следующие дни — по 0,2-0,5 г каждые 6-8 ч.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим сульфаниламидам).

**Побочные эффекты.** Системные побочные эффекты, характерные для сульфаниамидов, редки в связи с низкой биодоступностью. Возможны аллергические реакции (сыпь, лихорадка, агранулоцитоз, апластическая анемия).

**Особенности применения.** Угнетение роста кишечной палочки уменьшает (может развиваться гиповитаминоз) синтез витаминов группы В (тиамин, рибофлавин, никотинамид).

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
НПВП	Усиление токсичности фталилсульфатиазола
ПАСК	Усиление токсичности фталилсульфатиазола
Дифенин	Усиление токсичности фталилсульфатиазола

Нитрофураны	Повышение риска развития анемии и метгемоглобинемии
Половые гормоны	Угнетение функции половых желез
Витамин К	Снижение свертываемости крови
Кальция хлорид	Снижение свертываемости крови

### 17.1.6. Сульфаниламиды комбинированного состава

**Ко-тримоксазол** (международное название — Co-trimoxazole)

**Фирменные названия:** Apo-Sulfatrim, Bactekod, Bactoreduct, Bactrim, Berlocid 240/480/960, Biseptol, Blexon, Co-trimoxazole, Co-trimoxazole-Teva, Cotrimoxazole, Septrim, Sinersul, Sumetrolim, Trimezol, Exprozol.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,1 и 0,02 г сульфаметоксазола и триметоприма; 0,4 и 0,08 г; 0,8 и 0,16 г соответственно; суспензия или сироп для приема внутрь 5 мл — 0,2 и 0,04 г соответственно; раствор для инъекций в ампулах по 3 мл — 0,8 и 0,16 г; концентрат для инфузий — 0,4 и 0,08 г соответственно.

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении ряда грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*) и грамотрицательных (*Enterobacteriaceae* — *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Yersinia* spp.; *Haemophilus ducreyi*, некоторых штаммов *H. influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Brucella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., некоторых штаммов *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Citrobacter* spp., *Neisseria* spp.) микроорганизмов, а также *Moraxella catarrhalis*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, в том числе устойчивых к сульфаниламидам.

Механизм бактерицидного действия обусловлен двойным блокирующим влиянием на метаболизм бактерий (см. выше). В связи с угнетением жизнедеятельности кишечной палочки уменьшается синтез тиамина, рибофлавина, никотиновой кислоты и других витаминов группы В в кишечнике.

Оба компонента быстро и почти полностью абсорбируются в ЖКТ.  $C_{max}$  в крови достигается через 1-4 ч, антибактериальная концентрация сохраняется в течение 7 ч; спустя 24 ч после однократного приема в плазме определяются небольшие количества.

Равновесная концентрация в плазме регистрируется через 2-3 дня. 44 % триметоприма и 70 % сульфаметоксазола находятся в связанном с белками плазмы состоянии. Оба вещества биотрансформируются в печени (ацелирование) с образованием неактивных метаболитов. Равномерно распределяются в организме, проходят через гистогематические барьеры, создают в легких и моче концентрации, превышающие содержание в плазме. В меньшей степени накапливаются в бронхиальном секрете, влагалищных выделениях, секрете и ткани предстательной железы, жидкости среднего уха, спинномозговой жидкости, желчи, костях, слюне, водянистой влаге глаза, грудном молоке, интерстициальной жидкости. Имеют одинаковую скорость элиминации,  $T_{1/2}$  — 10-11 ч. У детей  $T_{1/2}$  существенно меньше и зависит от возраста: до 1-го года — 7-8 ч; 1-10 лет — 5-6 ч. У пожилых и пациентов с нарушением функции почек  $T_{1/2}$  увеличивается. Выводятся почками в форме метаболитов и в неизмененном виде (50-70 % триметоприма и 10-30 % сульфаметоксазола) посредством гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции.

**Показания к применению.** Инфекции дыхательных путей (острый и хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* у больных СПИДом — лечение и профилактика), в том числе инфекции мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелит, пиелонефрит, простатит, эпидидимит; урогенитальные инфекции: гонорея, мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема, паховая гранулема); инфекции ЖКТ (бактериальная диарея, шигеллез, холера — в составе комбинированной терапии), брюшной тиф и паратиф (в том числе бактерионосительство), холецистит, холангит, гастроэнтериты, вызванные энтеротоксичными штаммами *E. coli*; кожи и мягких тканей: акне, фурункулез, пиодермия, рожа, раневые инфекции, абсцессы мягких тканей; ЛОР-органов (средний отит, синусит, ларингит; хирургические; септицемия, менингит, острый и хронический остеомиелит), абсцесс головного мозга, острый бруцеллез, южно-американский бластомикоз, малярия (*Plasmodium falciparum*), токсоплазмоз и коклюш (в составе комплексной терапии).

**Применение.** Внутрь, внутримышечно, внутривенно (капельно) 2 раза в сутки (через 12 ч). Разовая доза: взрослые и дети старше 12 лет — по 0,96 г; дети 2-6 мес. — по 0,12 г (или 2,5 мл

детской суспензии); от 6 мес. до 5 лет — по 0,24 г (или 5 мл детской суспензии), 6-12 лет — по 0,48 г (или 10 мл детской суспензии). Лечение острых инфекций продолжают до исчезновения клинических симптомов и в последующие 2 дня, средняя продолжительность — не менее 5 дней; длительность курса при инфекциях мочевыводящих путей, обострении хронического бронхита, остром среднем отите, мягком шанкре, паховом лимфогранулематозе — 10-14 дней; шигеллезе, диарее путешественников — 5 дней; неосложненных инфекциях нижнего отдела мочевыводящих путей — 1-3 дня; остром бруцеллезе — 3-4 недели; брюшном тифе и паратифе — 1-3 мес.; хроническом простатите — 3 мес. Парентерально (при тяжелых инфекциях): взрослым и детям старше 12 лет — по 3 мл внутримышечно 2 раза в сутки; детям 6-12 лет — по 1,5 мл внутримышечно 2 раза в сутки, или внутривенно (капельно) по 10-20 мл в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы 2 раза в день, детям 6-12 лет — по 0,018 г/кг (0,015 г сульфаметоксазола и 0,003 г триметоприма) 2 раза в сутки. Средняя продолжительность — 5 дней, затем — пероральный прием.

При лечении пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, применяют высшие дозы: 0,015-0,02 г/кг триметоприма и 0,075-0,1 г/кг сульфаметоксазола в сутки в 4 приема, в течение 14-21 дня перорально или парентерально. Для профилактики пневмоцистной пневмонии — обычные дозы в течение периода возможного рецидива.

Неосложненная гонорея — по 0,48 г 2 раза в день (2 дня) или на первый прием — 2,4 г (5 табл.) и через 8 ч еще 2,4 г, или однократный прием 3,84 г (8 табл.).

При гонококковой инфекции носоглотки — по 0,96 г 3 раза в сутки в течение 7 дней.

При малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, назначают по 1,92 г (4 табл.) 2 раза в сутки в течение 2 дней.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, в том числе к другим сульфаниламидам или триметоприму, печеночная или почечная недостаточность, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность, период лактации (на время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание), детский возраст (до 2 мес. — для перорального, до 6 лет — для парентерального введения), гипербилирубинемия у детей.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Диспепсия, тошнота, рвота, анорексия, редко — холестатический и некротический гепатиты, повышение трансаминаз и билирубина, псевдомембранозный энтероколит, панкреатит, стоматит, глоссит, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, мегалобластическая анемия, гипопротромбинемия, метгемоглобинемия, эозинофилия, кристаллурия, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, повышение креатинина плазмы, токсическая нефропатия с олигоурией и анурией, крапивница, сыпь, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, аллергический миокардит, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, зуд, покраснение склер, повышение температуры тела, гиперкалиемия, гипонатриемия, асептический менингит, периферические невриты, головная боль, депрессия, артралгии, миалгии, слабость, фотосенсибилизация.

**П е р е д о з и р о в к а.** Анорексия, тошнота, рвота, слабость, боли в животе, головная боль, сонливость, гематурия и кристаллурия. Лечение: промывание желудка, введение жидкости, коррекция электролитных нарушений, при необходимости — гемодиализ. Для хронической передозировки характерно угнетение костного мозга (панцитопения). Лечение и профилактика проводятся с помощью фолиевой кислоты (0,005-0,015 г ежедневно).

**О с о б ы е у к а з а н и я.** С осторожностью используют при возможном дефиците фолиевой кислоты (в том числе у пожилых, больных хроническим алкоголизмом, при синдроме мальабсорбции — в этих случаях при пониженной массе тела показано дополнительное назначение фолата), отягощенном аллергологическом анамнезе, бронхиальной астме, нарушениях функции печени и щитовидной железы.

При появлении сыпи, кашля, артралгии и других симптомов прием следует немедленно прекратить. Длительное назначение проводится при систематическом контроле клеточного состава периферической крови, функционального состояния печени и почек. Для предупреждения кристаллурии рекомендуется обильное щелочное питье (2-3 л жидкости в сутки).

Следует избегать чрезмерного солнечного и УФ-облучения. Риск побочных эффектов значительно выше у больных СПИДом.

Одновременное назначение фолиевой кислоты ВИЧ-инфицированным пациентам повышает вероятность развития резистентности к сульфаниламидам у штаммов *Pneumocystis carinii*.

Не рекомендуется применять при тонзиллитах и фарингитах, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А из-за широко распространенной резистентности штаммов.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Барбитураты	Вытесняют ко-тримоксазол из связи с белком и повышают его концентрацию. Усиление действия (включая побочное) ко-тримоксазола
Высокие дозы аскорбиновой кислоты, гексаметилен-тетрамина (уротропина)	Усиление риска кристаллообразования
Непрямые антикоагулянты	Вытесняют ко-тримоксазол из связи с белком и повышают его концентрацию. Усиление действия (включая побочное) ко-тримоксазола
НПВП	Вытесняют ко-тримоксазол из связи с белком и повышают его концентрацию. Усиление действия (включая побочное) ко-тримоксазола
Новокаин, анестезин	Снижение противомикробной активности ко-тримоксазола
Пероральные противодиабетические средства	Вытесняют ко-тримоксазол из связи с белком и повышают его концентрацию. Усиление действия (включая побочное) ко-тримоксазола
Тиазидные диуретики	Вытесняют ко-тримоксазол из связи с белком и повышают его концентрацию. Усиление действия (включая побочное) ко-тримоксазола
Фенитоин	Усиление действия фенитоина

## **17.2. Нитрофураны**

Обладают отличным от других ХТС механизмом действия: микробные флавопротеины (нитрофуранредуктаза, содержащаяся в чувствительных микроорганизмах) восстанавливают 5-нит-

рогруппу. Образующиеся при этом высокореактивные аминокпро-  
изводные изменяют конформацию белков (в том числе рибосо-  
мальных) и других макромолекул, вызывая гибель клеток. Резис-  
тентность развивается медленно и не достигает высокой степени.  
Увеличивают поглотительную способность ретикулоэндотели-  
альной системы, усиливают фагоцитоз.

**Нитрофура** (международное название — Nitrofurantoin)

**Фирменное название:** Furacilin.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки для приема внутрь и при-  
готовления раствора для наружного применения по 0,02 г; мазь  
0,2 %; раствор спиртовой для наружного применения 1 : 1500.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Активен в от-  
ношении грамположительной и грамотрицательной флоры: ки-  
шечная, дизентерийная палочки, возбудители паратифа, сальмо-  
неллы, холерный вибрион, лямблии, трихомонады, стафилокок-  
ки, крупные вирусы, возбудители газовой гангрены. Эффективен  
при устойчивости микроорганизмов к другим противомикроб-  
ным средствам (не из группы производных нитрофурана). По-  
давляет жизнедеятельность грибковой флоры.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Гнойные раны, про-  
лежни, ожоги II и III степеней, подготовка гранулирующей  
поверхности к пересадке кожи — орошение пораженных участков  
водным раствором и наложение влажной повязки; остеомиелит  
после операции — промывание полости водным раствором с  
последующим наложением влажной повязки; эмпиема плевры —  
после отсасывания гноя промывание плевральной полости и  
введение 20-100 мл водного раствора; анаэробная инфекция  
после хирургической операции — обработка раны водным рас-  
твором; конъюнктивит, блефарит и другие микробные пораже-  
ния глаз — инстилляцией раствора в конъюнктивальный мешок.

**П р и м е н е н и е.** Наружно в виде 0,02 % раствора, смазы-  
вание краев век 0,02 % мазью; гнойные отиты — закапывание  
спиртового раствора, 0,066 % раствор в 70 % спирте (1 : 1500). Для  
полоскания полости рта 0,02 г (1 таблетку) растворяют в 100 мл  
воды.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность  
к препарату.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** При наружном применении — дерматит; при приеме внутрь возможны анорексия, тошнота, иногда — рвота, боль в эпигастральной области, головокружение, лихорадка, аллергические реакции, гемолитическая анемия.

**Фуразолидон (международное название — Furazolidone)**

**Фирменное название:** Furazolidon.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,05 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Спектр действия: грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки), грамотрицательные палочки (эшерихия, сальмонеллы, шигеллы, протей, клебсиелла, энтеробактер), простейшие (лямблии, трихомонады). Из возбудителей кишечных инфекций наиболее чувствительны возбудители дизентерии, брюшного тифа и паратифов. Слабо влияет на возбудителей гнойной и анаэробной инфекций.

Быстро всасывается в ЖКТ, распределяется по тканям (включая ЦНС), в печени превращается в аминокислотное производное. Экскретируется почками (65 %) и кишечником.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Дизентерия, паратифы, пищевые токсикоинфекции, трихомонадный кольпит, уретрит, лямблиоз, а также инфицированные раны и ожоги.

**П р и м е н е н и е.** Принимают внутрь, после еды, запивая большим количеством жидкости. Взрослым — по 0,1-0,15 г 4 раза в сутки в течение 7-10 дней (не более), детям дозы уменьшают в соответствии с возрастом. Рекомендуется проводить лечение циклами по 3-6 дней с интервалом в 3-4 дня в тех же дозах. При трихомонадных кольпитах лечение комбинированное, внутрь — по 0,1 г 3-4 раза в день 3-4 дня, одновременно во влагалище вводят 5,0-6,0 г порошка, содержащего фуразолидон с молочным сахаром в соотношении 1 : 400-1 : 500. Лечение проводится ежедневно в течение 7-14 дней. Раствор фуразолидона 1 : 25000 применяется для местного лечения ожогов и ран.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, детский возраст (менее 1 мес.).

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Тошнота, рвота, анорексия, кожно-аллергические реакции.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Фуразолидон является ингибитором MAO и при его назначении необходимо соблюдать такие же меры предосторожности, как и при использовании классических ингибиторов MAO. Препарат обладает способностью сенсibilизировать организм к действию алкоголя и может быть использован для лечения алкоголизма (дисульфирамоподобное действие).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Повышение действия фуразолидона
Ристомицин	Повышение гематотоксического действия ристомицина
Тетрациклин	Повышение действия фуразолидона
Хлорамфеникол	Повышение гематотоксического действия хлорамфеникола

### **17.3. Производные нитроимидазола**

Основной представитель этой группы — метронидазол. Близкими к нему по свойствам являются тинидазол и нитазол. Механизм бактерицидного действия метронидазола связан с наличием в молекуле нитрогруппы, которая является акцептором электронов, встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов (конкурирует с электронтранспортирующими белками — флавопротеинами и др.), что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Кроме того, некоторые виды анаэробов обладают способностью подавлять синтез ДНК и вызывать ее деградацию. Остальные препараты, благодаря их высокой липофильности, легко проникают внутрь трихомонад и анаэробных микроорганизмов, где восстанавливаются нитроредуктазой и разрушают бактериальную ДНК.

**Метронидазол** (международное название — Metronidazole)

**Фирменные названия:** Apo-Metronidazole, Metronidazole, Metronidazol, Metronidazol Ratiopharm, Metronidazol-Teva, Camezol, Novo-Nidazole, Orvagil, Protamet, Trihazol, Trichopol, Flagyl, Efloran.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,2 г; 0,25 г; 0,4 и 0,5 г; суспензия для приема внутрь, содержащая 0,2 г активного вещества в 5 мл; раствор для инфузий, содержащий 0,005 г активного вещества в 1 мл; таблетки и свечи вагинальные по 0,5 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Спектр действия включает простейшие: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*; анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: бактерии, включая группу *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. caccae*, *B. uniformis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*); фузобактерии *Prevotella* (*P. bivia*, *P. buccae*, *P. disiens*); анаэробные грамположительные палочки: *Clostridium*, *Eubacterium*; анаэробные грамположительные кокки: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*; трихомонацидное действие (гибель 99 % приведенных выше простейших) наблюдается при концентрации препарата 2,5 мкг/мл в течение 24 ч. Проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori*.

После приема внутрь быстро и полно всасывается из ЖКТ (биодоступность — около 100 %).  $C_{max}$  достигается через 1-2 ч и составляет от 6 до 40 мкг/мл в зависимости от дозы. Связывание с белками плазмы незначительное — менее 20 %. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, создавая бактерицидные концентрации в слюне, семенной жидкости, влагалищном секрете; проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, секретируется в грудное молоко. При повторных приемах кумулирует. Подвергается биотрансформации в печени путем окисления боковой цепи и конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием неактивных и активного (2-гидроксиметил-) метаболитов. Экскретируется почками (60-80 % принятой дозы) и кишечником (6-15 %), причем около 20 % в неизмененном виде.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Амебиаз, трихомоноз, гиардиазис, лямблиоз, интраабдоминальные инфекции (перитонит, абсцесс), анаэробные инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей, женских половых органов (эндометрит, tuboовариальный абсцесс), ЦНС (менингит, абсцесс мозга), нижних дыхательных путей (пневмония, эмпиема, абсцесс легких), эндокардит, псевдомембранозный колит, эрадикация *Helicobacter pylori*, профилактика послеоперационной анаэробной инфекции. Для наружного и местного применения: розовые и вульгарные угри, бактериальные вагинозы, длительно незаживающие раны, трофические язвы. При назначении людям, страдающим

хроническим алкоголизмом, формирует у них отвращение к алкоголю (вызывает антабусное действие).

**Применение.** Назначают внутрь (во время или после еды):

- ❖ *амебиаз*: взрослым — по 0,6-0,8 г 3 раза в сутки в течение 8-10 дней; детям — 0,035-0,05 г/кг в сутки в 3 приема в течение 8-10 дней;
- ❖ *гиардиазис*: 0,0015 г/кг/сут в 3 приема в течение 5 дней;
- ❖ *трихомоноз*: взрослым — внутрь, по 0,4 г 2 раза в сутки в течение 5-8 дней (при необходимости повторный курс через 4-6 недель) или однократно 2,0 г, или по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 10 дней. Проводится одновременное лечение обоих партнеров; детям: 2-5 лет — 0,25 г в сутки; 5-10 лет — 0,25-0,375 г в сутки; старше 10 лет — 0,5 г в сутки, при этом суточную дозу делят на 3 приема;
- ❖ *лямблиоз*: взрослым — по 0,4 г 3 раза в сутки в течение 5 дней или по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 10 дней; детям: 2-5 лет — 0,25 г в сутки; 5-10 лет — 0,25-0,375 г в сутки; старше 10 лет — 0,5 г в сутки в 3 приема. После завершения лечения через 2-3 мес. производится контрольное исследование на полноту излечения;
- ❖ *эрадикация Helicobacter pylori*: по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 7 дней, обязательно в сочетании с другими антихеликобактерными препаратами;
- ❖ *анаэробная инфекция*: взрослым — по 0,4 г 3 раза в сутки в течение 7-10 дней; детям до 12 лет — по 0,0075 г/кг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях препарат вводится парентерально (внутривенно капельно); взрослым — по 0,5 г в 100 мл растворителя, детям — из расчета 0,0075 г/кг в том же количестве растворителя. Инфузию проводят со скоростью 5 мл/мин с интервалами 8 ч;
- ❖ *хронический алкоголизм*: внутрь по 0,5 г в сутки в течение 6 (не более) мес.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим производным нитроимидазола), беременность и период лактации, детский возраст (исключая случаи амебиаза).

**Ограничения к применению.** Заболевания печени с нарушением ее функций (возможна кумуляция), центральной и периферической нервной системы.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, боль в животе, диарея, неприятный металлический привкус во рту, головная боль, головокружение, синкопальные состояния, атаксия, нарушения сознания, эпилептические припадки, нейтропения (лейкопения), эритематозные высыпания, кожный зуд, окрашивание мочи в темный цвет, аллергические реакции, тромбоз (после внутривенного введения).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Алкоголь	Несовместимость. При совместном приеме развивается антабусподобный синдром
Непрямые антикоагулянты	Повышение действия непрямых антикоагулянтов
Фенобарбитал	Снижение действия метронидазола

**Тинидазол (международное название — Tinidazole)**

**Фирменные названия:** Tinidazol, Tinaprot, Tiniba, Tinimed, Tinisan, Fasigyn.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,3 и 0,5 г; суспензия для приема внутрь, содержащая 0,075 г активного вещества в 5 мл; раствор для инъекций 0,2 % во флаконах; таблетки вагинальные по 0,25 г.

**Фармакологические свойства.** Обладает противопротозойной активностью в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, а также около 90 % различных видов анаэробных микроорганизмов (*Bact. fragilis*, большинство штаммов фузобактерий, пептострептококков, различных клостридий). *Bact. fragilis* превращает тинидазол в метаболиты, угнетающие также и ряд аэробов, в условиях *in vitro* не чувствительных к метронидазолу.

При приеме внутрь быстро всасывается, процент абсорбции — около 90 %. Накапливается в крови,  $C_{\max}$  достигается через 2 ч. Связь с белками плазмы — 10 %. Легко проникает в различные ткани и жидкости организма, проходит через гематоэнцефалический барьер. Подвергается биотрансформации, основными метаболитами являются фармакологически активные гидроксированные вещества (подавляют рост анаэробных микроорганизмов и могут усиливать действие тинидазола). Медленно выводится (в том числе метаболиты) почками (интенсивная реабсорбция в почечных канальцах).  $T_{1/2}$  у взрослых составляет 10-14 ч.

**Показания к применению.** Острый и хронический трихомониаз, амебиаз и лямблиоз, кожный лейшманиоз, анаэробные и смешанные инфекции различной локализации (абсцесс легких, мозга, инфекционный эндокардит и др.).

**Применение.** Назначают при трихомониазе и лямблиозе однократно — 2,0 г во время или после еды; при амебиазе: взрослым — 2,0 г 1 раз в сутки в течение 2-3 дней; детям — по 0,05-0,06 г/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней; при амебном абсцессе печени — взрослым — 4,5-10,0 г на полный курс, детям — по 0,05 г/кг в течение 5 дней.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, заболевания крови, ЦНС (в активной фазе), беременность (I триместр) и период лактации, возраст до 12 лет (особенно при нарушении выделительной функции почек).

**Побочные эффекты.** Диспептические расстройства (снижение аппетита, тошнота, иногда рвота, диарея), преходящая лейкопения; при длительном применении — головокружение, локомоторная атаксия, дизартрия, иногда судороги, парестезии; в единичных случаях — аллергические реакции. Вызывает потемнение мочи.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Несовместимость. При совместном приеме развивается антабусподобный синдром
Непрямые антикоагулянты	Повышение действия непрямых антикоагулянтов
Фенобарбитал	Снижение действия тинидазола

## 17.4. Нафтиридины

Основными представителями группы нафтиридинов являются налидиксовая (Невиграмон, Неграм), оксолиновая (Грамурин) и пипемидиевая (Палин) кислоты. Механизм бактерицидного действия представителей этой группы ЛС обеспечивается за счет подавления активности ДНК-гиразы и нарушения процесса репликации ДНК. Действуют на большинство грамотрицательных бактерий (кишечная палочка, протей, шигеллы, сальмонеллы, клебсиелы, гемофильная палочка), за исключением синегнойной палочки. В ходе лечения возможно развитие резистентности микроорганизмов.

**Налидиксовая кислота** (международное название — Nalidixic acid)

**Фирменные названия:** Nalidixic acid, Nevigramon, Negram.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,5 г.

**Фармакологические свойства.** Препарат эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, сальмонелл, шигелл. После приема внутрь быстро всасывается (биодоступность — 96 %). В плазме связывается с белками на 93 %.  $C_{max}$  в крови достигается через 1-2 ч, в моче — через 3-4 ч. Наибольшие концентрации создаются в почках; проникает через плаценту, гематоэнцефалический барьер, в грудное молоко.  $T_{1/2}$  — 1,1-2,5 ч (при нарушении функции почек — до 21 ч). Окисляется в печени с образованием активного метаболита — гидроксиналидиксовой кислоты. Экскретируется почками: 2-3 % — как налидиксовая кислота, 13% — как активный метаболит, 80% — как неактивный метаболит.

**Показания к применению.** Инфекции мочевыводящих путей, кишечника и желчевыводящих путей.

**Применение.** Для взрослых начальная доза — 1,0 г; поддерживающая — 0,5 г каждые 6 ч. Максимальная суточная доза — 4,0 г; при тяжелых состояниях — до 6,0 г. Для детей начальная доза — по 0,06 г/кг, поддерживающая — 0,03 г/кг в сутки, разделенная на 4 приема.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, атеросклероз сосудов головного мозга, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нарушение функции печени и

почек, беременность, кормление грудью (на время лечения следует прекратить грудное вскармливание), грудной возраст (до 3 мес.).

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Нарушение зрения и цвето-восприятия, двоение в глазах, повышение внутричерепного давления, дисфория, головная боль, судороги, диспептические явления, холестатический гепатит, тромбоцито- и лейкопения, гемолитическая анемия, аллергические реакции.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Непрямые антикоагулянт	Повышение действия непрямых антикоагулянтов
Нитрофураны	Снижение действия налидиксовой кислоты

**Оксолиновая кислота** (международное название — Oxolinic acid)

**Фирменное название:** Gramurin.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,25 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Действует преимущественно на грамотрицательные бактерии (*Proteus*, *Escherichia coli* и др.), а также некоторые грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*), в том числе при наличии резистентности к другим синтетическим ХТС (за исключением фторхинолонов — перекрестная устойчивость).

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Инфекции мочевых путей — цистит, пиелит, пиелонефрит, бактериурии; профилактика инфекций при проведении инструментальных методов исследования (катетеризация, цистоскопия).

**П р и м е н е н и е.** Взрослым назначают (в том числе при длительной терапии) — по 0,5 г; при тяжелых инфекциях — по 1,0 г 4 раза в сутки. Курс лечения — не менее 7 дней. Детям — по 0,06 г/кг, распределив суточную дозу на 4 равные части.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, беременность и период лактации (обязателен отказ от грудного вскармливания), ранний детский возраст (до 2 лет).

**О г р а н и ч е н и я к п р и м е н е н и ю.** Эпилепсия и другие заболевания ЦНС, заболевания печени и почек, пожилой возраст.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, холестаза, изжога, диарея; сонливость, беспокойство, слабость, головная боль, головокружение, бессонница, расстройства зрения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкопения, фотосенсибилизация, аллергические реакции: зуд, крапивница, кожные сыпи, ангионевротический отек, эозинофилия.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Непрямые антикоагулянты	Снижение скорости метаболизма непрямых антикоагулянтов
Пероральные гипогликемические препараты	Снижение скорости метаболизма пероральных противодиабетических средств
Противоэпилептические средства	Снижение скорости метаболизма противоэпилептических средств
Фуросемид	Повышение активности оксолиновой кислоты при инфекциях мочевыводящих путей

## 17.5. Фторхинолоны

**Фторхинолоны** — производные 4-хинолона, содержащие в положении 7 хинолинового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 — атом фтора.

Соединения этой группы (норфлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин и др.) являются активными антибактериальными средствами и в последнее время широко применяются в медицинской практике.

Все фторхинолоны активны в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, к ним чувствительны большинство штаммов стафилококков (стрептококки более устойчивы); степень чувствительности и устойчивости зависит от вида бактерий и особенностей того или иного препарата.

В механизме действия фторхинолонов особое значение имеет их влияние на метаболизм ДНК бактерий. Эти соединения ингибируют ДНК-гиразу (класс топоизомераз), контролирующую структуру и функции ДНК в бактериальных клетках, а

именно переход ДНК нуклеотида из суперспирализованного в релаксированное состояние. Эта трансформация жизненно необходима как для функционирования генов, так и для осуществления репликации. Ее блокада приводит к гибели бактерий (бактерицидный эффект); причем, фторхинолоны активны в отношении как размножающихся, так и покоящихся микробов. Не исключают влияние фторхинолонов на РНК бактерий и синтез бактериальных белков, на стабильность мембран и на другие жизненные процессы бактериальных клеток.

**Норфлоксацин** (международное название — Norfloxacin)

**Фирменные названия:** Vactinor, Gyrablock, Negaflox, Nolicin, Normax, Noroxin, Norfloxacin, Sofasin, Spectrama, Urobacid, Utibid.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,2 г; 0,4 и 0,8 г; капли глазные/ушные в 1 мл — 0,002 г активного вещества.

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении золотистого стафилококка (включая стафилококки, резистентные к метициллину), эпидермального стафилококка, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, кишечной палочки, *Citrobacter* spp., клебсиелл, энтеробактерий, *Hafnia*, протеев (индолположительных и индолотрицательных штаммов), сальмонелл, шигелл, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas pleiomonas*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, хламидий, легионелл. Вариабельной чувствительностью к норфлоксацину обладают энтерококки, стрептококки *ruogenes*, *pneumoniae* и *viridans*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma hominis pneumoniae*, микобактерии туберкулеза, а также *Mycobacterium fortium*. Не чувствительны к норфлоксацину большинство штаммов *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*, анаэробных бактерий (например, *Bacteroides* spp., пептококки, пептострептококки, *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium difficile*), *Treponema pallidum*.

При пероральном приеме хорошо всасывается в ЖКТ (показатель абсорбции — более 20-40 %), пища задерживает абсорбцию. Терапевтическая концентрация достигается в плазме через 1 ч после приема внутрь. Связь с белками плазмы — 10-15 %.

Распределяется в паренхиме почек, яйцках, жидкости семенных канальцев, предстательной железе, матке, органах брюшной полости и малого таза, желчи, материнском молоке. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры высокая. Метаболизируется в небольшой степени в печени и выводится с желчью и мочой. Экскреция почками осуществляется за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. В течение суток 32 % дозы экскретируется с мочой, около 30 % — с фекалиями; 5-8 % выделяется в виде метаболитов.

**Показания к применению.** Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, неосложненная гонорея), половых органов (простатит, цервицит, эндометрит и др.), ЖКТ (сальмонеллез, шигеллез, диарея путешественников), глаз, отит, профилактика инфекций у больных с гранулоцитопенией.

**Применение.** Назначают внутрь за 1 ч до или через 2 ч после еды. При неосложненных инфекциях мочевых путей — по 0,4 г 2 раза в день в течение 7-10 дней, при неосложненном цистите — 3-7 дней, при осложненных инфекциях мочевых путей — по 0,4 г 2 раза в день в течение 10-20 дней, при хронической рецидивирующей инфекции мочевых путей — до 12 недель. При остром неосложненном гонококковом уретрите, фарингите, проктите, цервиците — однократно 0,8-1,2 г. При остром бактериальном гастроэнтерите — 5 дней, для профилактики бактериальных гастроэнтеритов — по 0,4 г в сутки, при брюшном тифе — по 0,4 г 3 раза в сутки в течение 14 дней. Для профилактики сепсиса при нейтропении — по 0,4 г 2-3 раза в сутки. Длительность противомикробного действия — около 12 ч. Пациентам с нарушением функции почек при клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин дозу уменьшают до 0,4 г в сутки. Пациентам, находящимся на гемодиализе, назначают половину терапевтической дозы.

Назначают норфлоксацин местно — по 1-2 капли в глаз 4 раза в день. В зависимости от степени инфицирования доза в первый день может быть 1-2 капли через каждые 2 ч.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность (у плода возможно развитие артропатий), период лактации (необходимо прекратить грудное вскармливание), детский и подростковый возраст (до 15 лет).

**О г р а н и ч е н и я к п р и м е н е н и ю.** Атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия и судорожный синдром, нарушения функции почек и печени.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Диспептический синдром (анорексия, тошнота, рвота, горечь во рту, боли в животе, диарея); нарушения функции мочевыводящей системы (гломерулонефрит, дизурия, полиурия, протеинурия, кристаллурия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, уретральные кровотечения); со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, бессонница, галлюцинации, обмороки); сердечно-сосудистой системы (тахикардия, нарушения сердечного ритма, артериальная гипотония); органов зрения (жжение и боль в глазу, гиперемия конъюнктивы, хемоз, светобоязнь и др.); опорно-двигательной системы (тендиниты, разрывы сухожилий, артралгия); васкулит, псевдомембранозный колит, дисбактериоз, кандидоз, синдром Стивенса-Джонсона, лейкопения, эозинофилия, снижение гематокрита, транзиторное повышение печеночных ферментов в сыворотке крови, аллергические реакции (кожный зуд, крапивница, отеки).

**О с о б ы е у к а з а н и я.** В период лечения больные должны получать достаточное количество жидкости, избегать инсоляции. Требуется контроль за состоянием свертывающей системы (возможно повышение протромбинового индекса). При одновременном введении барбитуратов и анестезирующих средств следует контролировать ЧСС, АД, показатели ЭКГ.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Снижение абсорбции норфлоксацина за счет образования комплексов с ионами металлов (интервал между их применением должен быть не менее 3 ч)
Антигипертензивные средства	Потенциальная опасность развития резкой гипотензии
Непрямые антикоагулянты	Повышение концентрации непрямых антикоагулянтов
Нитрофураны	Снижение действия нитрофуранов

Клиническая фармакология

Сукральфат	Снижение абсорбции норфлоксацина за счет образования комплексов с ионами металлов (интервал между их применением должен быть не менее 3 ч)
Теофиллин	Снижение клиренса теофиллина на 25 %. Возможны эпилептиформные припадки

**Офлоксацин** (международное название — Ofloxacin)

**Фирменные названия:** Zanocin, Kiroll, Ofloxacin, Sinflox, Tarivid.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,1 и 0,2 г; таблетки, покрытые оболочкой по 0,2 г; раствор для инфузий 0,2 %.

**Фармакологические свойства.** Имеет широкий спектр действия. Влияет преимущественно на грамотрицательные и некоторые грамположительные микроорганизмы. Эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Возможна перекрестная резистентность бактерий к офлоксацину и другим фторхинолонам. Спектр действия включает: *E. coli*, *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Yersinia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* spp., в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas hydrophilia*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella* spp., в том числе *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Shigella sonnei*, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Vibrio* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia* spp., *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Mycobacterium tuberculosis* (включая мультirezистентные штаммы).

Полностью всасывается в ЖКТ (около 95 %), абсолютная биодоступность — 96 %.  $C_{max}$  достигается через 1-2 ч, зависит от дозы: после приема внутрь 0,1 г; 0,3 и 0,6 г она составляет 1; 3,4 и 6,9 мг/л. С белками плазмы связывается около 25 %. Кажущийся объем распределения 100 л.  $T_{1/2}$  (независимо от дозы) — 4,5-7 ч. Проникает в клетки (лейкоциты, альвеолярные макрофаги) большинства органов и тканей, создает высокие концентрации в

моче, желчи, слюне, мокроте, секрете предстательной железы, почках, печени, желчном пузыре, коже, легких, проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. В печени (около 5 %) превращается в N-оксид офлоксацина и деметилофлоксацин. Выводится преимущественно почками в неизменном виде (80-90 %); небольшая часть выделяется с желчью, фекалиями, грудным молоком (внепочечный клиренс составляет менее 20 %). После однократного применения внутрь 0,2 г в моче обнаруживается в течение 20-24 ч. При заболеваниях печени и/или почек экскреция может замедляться. Повторное назначение не приводит к кумуляции.

**Показания к применению.** Тяжелые инфекции дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, обострение хронического бронхита), ЛОР-органов (кроме острого тонзиллита), кожи и мягких тканей, костей и суставов, брюшной полости, органов малого таза, почек, мочевыводящих путей, половых органов (в том числе гонорея, простатит), хламидийные инфекции, септицемия, бактериальные язвы роговицы, конъюнктивит; комплексная терапия туберкулеза, профилактика инфекций у пациентов с иммунодефицитом.

**Применение.** Назначают внутрь: взрослым — по 0,2-0,4 г 2 раза в сутки или 0,4-0,8 г 1 раз в сутки (не более) в течение 7-10 дней; при гонорее — 0,4 г однократно. Внутривенно вводят (капельно, в течение 1 ч) при тяжелых инфекциях — 0,2 г в 5 % растворе глюкозы. На фоне заболеваний печени суточная доза не должна превышать 0,4 г. При заболеваниях почек доза зависит от клиренса: при клиренсе креатинина 20-50 мл/мин первая доза — 0,2 г; затем 0,1 г каждые 24 ч, при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин — 0,2 г; далее 0,1 г каждые 48 ч. В офтальмологии назначают по 2 капли 0,3 % раствора в глаз каждые 2-4 ч в течение 2 дней, затем — 4 раза в сутки (до 5 дней).

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность (в том числе к другим фторхинолонам), эпилепсия, нарушение функции ЦНС с понижением порога судорожной готовности (после черепно-мозговой травмы, инсульта, воспалительных процессов ЦНС), беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают), детский и юношеский возраст (до 18 лет).

**Побочные эффекты.** Диспепсия, тошнота, рвота, диарея, анорексия, боль в животе, сухость во рту, псевдомембра-

нозный колит; головокружение, головная боль, бессонница, беспокойство, снижение скорости реакций, возбуждение, повышение внутричерепного давления, тремор, судороги, ночные кошмары, галлюцинации, психоз, парестезии, фобии, нарушение координации, вкуса, обоняния, зрения, диплопия, расстройства цветового восприятия, потеря сознания, транзиторное повышение уровня билирубина и печеночных ферментов в плазме крови, кардиоваскулярный коллапс, острый интерстициальный нефрит, нарушение выделительной функции почек с повышением уровня мочевины и креатинина, гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом), гепатит, желтуха, васкулиты, тендиниты, миалгии, артралгии, вагинит, гемолитическая и апластическая анемия, тромбоцитопения, включая тромбоцитопеническую пурпуру, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, дисбактериоз, суперинфекция, фотосенсибилизация, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивница, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический некроз кожи, анафилактический шок). При использовании в офтальмологии: ощущение жжения и дискомфорта в глазах, покраснение, зуд и сухость конъюнктивы, светобоязнь, слезотечение.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** После исчезновения клинических признаков лечение продолжают 2-3 дня. С осторожностью назначают пациентам с атеросклерозом сосудов головного мозга. У детей применяется только при угрозе жизни (из-за риска развития побочных эффектов). Не следует инъецировать субконъюнктивально или вводить в переднюю камеру глаза. При быстром внутривенном введении возможно падение АД. В период лечения не следует подвергаться солнечному или УФ-облучению, рекомендуется воздерживаться от деятельности, требующей быстроты психомоторных реакций (вождение транспорта, работа с потенциально опасными механизмами) и приема алкоголя.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Уменьшение всасывания офлоксацина и снижение его активности. Интервал между приемами должен быть не менее 2 ч

Клиническая фармакология  
синтетических химиотерапевтических лекарственных средств

Гепарины	Риск преципитации. Не следует смешивать в растворе с гепарином
Глибенкламид	Увеличение концентрации глибенкламида
Метотрексат	Снижение выведения и повышение токсичности офлоксацина
Метронидазол	Взаимное усиление действия обоих препаратов
Пенициллины	Взаимное усиление действия обоих препаратов
Фуросемид	Снижение выведения и повышение токсичности офлоксацина

**Ципрофлоксацин** (международное название — Ciprofloxacin)

**Фирменные названия:** Afenoxin, Quintor, Medociprin, Ciprova, Cefobac, Ciprinol, Ciprobay, Ciprobid, Ciprobac, Ciprolet, Cipromed, Cipromid, Cipropan, Ciprosun, Ciprofloxacin, Cyprocynal, Citeral, Ciflosin, Cifran.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,25; 0,5 и 0,75 г; фильм-таблетки по 0,25 г; 0,5 и 0,75 г; раствор для инъекций, в 1 мл — 0,01 и 0,02 г активного вещества; раствор для инфузий, в 1 мл — 0,001 и 0,002 г активного вещества; глазные капли, в 1 мл — 0,003 г активного вещества; глазная мазь, в 1 г — 0,003 г активного вещества.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Обладает широким спектром противомикробного действия, наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий, менее выражено влияние на анаэробов. Оказывает действие на *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Acinetobacter* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas caviae*, *Aeromonas hydrophilia*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Edwardsiella tarda*,

*Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus ducreyi*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella enteritidis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*. В кислой среде активность снижается. Резистентность развивается медленно и постепенно (“многоступенчатый” тип).

Быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ, абсорбция осуществляется преимущественно в 12-перстной и тощей кишке. Абсолютная биодоступность — 60-80 %.  $C_{\max}$  достигается через 1-1,5 ч и при дозах 0,25 г; 0,5 и 0,75 г составляет 0,1; 0,2 и 0,4 мкг/мл соответственно. Прием пищи замедляет всасывание, но не изменяет  $C_{\max}$  и биодоступность. После 60 мин внутривенной инфузии в дозах 0,2 г и 0,4 г  $C_{\max}$  — 2,1 и 4,6 мкг/мл, концентрация в плазме через 12 ч — 0,1 и 0,2 мкг/мл соответственно. С белками плазмы связывается 20-40 %. Проникает в ткани, жидкости и клетки, создавая высокие концентрации в почках, желчном пузыре, печени, легких, слизистой бронхов и синусов, женских половых органах, фагоцитирующих клетках (полинуклеарах, макрофагах), моче, мокроте, желчи, обнаруживается в предстательной железе, спинномозговой жидкости (менее 10 % уровня в плазме, при менингите — до 45 % и более), слюне, коже, жировой ткани, мышцах, костях, хрящах, проходит через плаценту.  $T_{1/2}$  при приеме внутрь — 3,5-5 ч, при внутривенном введении — 5-6 ч. Общий клиренс — около 35 л/ч. Биотрансформируется в печени (15-30 %) с образованием малоактивных метаболитов (деэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин). Выводится в основном почками (путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции) в неизменном виде (при приеме внутрь — 40-50 %, после внутривенного введения — 50-70 %) и в виде метаболитов (при приеме внутрь — 15 %, при внутривенном введении — 10 %), остальная часть — через ЖКТ (с желчью и фекалиями); небольшое количество экскретируется лактирующими молочными железами. Не выявлено кумуляции после приема внутрь в дозе 0,5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней или внутривенного введения по 0,1 г; 0,15 и 0,2 г 2 раза в сутки в течение 7 дней. При хроническом циррозе печени фармакокинетика не изменяется, у пациентов с почечной недостаточностью удлиняется  $T_{1/2}$ .

**Показания к применению.** Инфекции ЛОР-органов (средний отит, синусит, мастоидит, тонзиллит, фарингит), нижних дыхательных путей (бронхит острый и обострение хронического, пневмония, кроме пневмококковой, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз), органов малого таза (цистит, пиелонефрит, простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, тазовый перитонит), кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, инфекции наружного слухового прохода, абсцессы, целлюлиты), костей и суставов (остеомиелит, септический артрит), венерические (гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз), брюшной полости (желчного пузыря и желчевыводящих путей, внутрибрюшинные абсцессы, перитонит, сальмонеллез, в том числе брюшной тиф, кампилобактериоз, йерсиниоз, шигеллез, холера), бактериемия, септицемия, тяжелые инфекции на фоне иммунодефицита и нейтропении, профилактика инфекций при хирургических вмешательствах. Местно — инфекционно-воспалительные заболевания глаз (конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, кератит, кератоконъюнктивит, бактериальная язва роговицы).

**Применение.** Внутрь (не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости) по 0,25 г (при тяжелых инфекциях — по 0,5-0,75 г) 2-3 раза в сутки; внутривенно — по 0,2 г (при тяжелых инфекциях — 0,4 г) 2 раза в сутки. Продолжительность инфузии составляет 30 мин при дозе 0,2 г и 60 мин — при дозе 0,4 г. Курс лечения — от 7-14 дней при острых инфекциях до 4-6 недель и более при остеомиелите и сальмонеллоносительстве. При острой гонорее — однократно внутрь 0,25-0,5 г или внутривенно 0,1 г. Местно назначают по 1-2 капли в глаз каждые 4 ч, при тяжелых инфекциях — по 2 капли в глаз каждый час.

Для профилактики инфекций после хирургических вмешательств за 30-60 мин до операции внутрь 0,5-0,75 г или внутривенно — 0,2-0,4 г. При длительных операциях повторное введение проводят через 4 ч. Пациентам с выраженным нарушением функции почек суточную дозу уменьшают вдвое, пожилым пациентам — на 1/3.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим фторхинолонам), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, детский и подростковый возраст (до окончания периода интенсивного роста), беременность, кормление грудью (на период лечения прекращают).

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Тошнота, рвота, нарушение аппетита, диарея, запор, псевдомембранозный колит, эпигастральные и абдоминальные боли, дискомфорт в животе, икота, язвы, сухость и болезненность слизистой оболочки полости рта, метеоризм, кровотечения из ЖКТ, панкреатит, холестатическая желтуха, гепатит, некроз клеток печени, головная боль, головокружение, возбуждение, ощущение беспокойства, бессонница, кошмарные сны, депрессия, фобии, чувство усталости, нарушения зрения (хроматопсия, диплопия, нистагм, боль в глазах), вкуса, обоняния, шум в ушах, транзиторное нарушение слуха, изменение настроения, нарушение походки, повышение внутричерепного давления, парестезия, потливость, атаксия, тремор, судороги, токсический психоз, паранойя, галлюцинации, гиперпигментация, эозинофилия, лихорадка, фотосенсибилизация, лейкопения, лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, изменение уровня протромбина, транзиторное повышение печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, сывороточных триглицеридов, глюкозы, калия, билирубина, гипотония, обморок, кардиоваскулярный коллапс, аритмии, церебральный тромбоз, пароксизмальная тахикардия, легочная эмболия, диспноэ, дыхательный дистресс, бронхоспазм, выпот в плевру, артралгия, миалгии, тендовагинит, частое мочеиспускание, кристаллурия, гематурия, цилиндрурия, полиурия, протеинурия, ацидоз, задержка мочи, геморрагический цистит, нефрит, вагинит, гинекомастия, сыпь, петехии, пузыри, папулы, кожный васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, кожный зуд, отек губ, лица, шеи, конъюнктивы, конечностей, ангионевротический отек, крапивница, анафилактический шок, дисбактериоз, кандидоз; при внутривенном введении — боль, чувство жжения, флебит.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** С осторожностью назначают при патологии ЦНС в анамнезе: психических заболеваниях, эпилепсии, понижении судорожного порога, апоплексии, тяжелом атеросклерозе сосудов мозга (риск нарушения кровоснабжения, инсульта), в пожилом возрасте, при тяжелых нарушениях функции почек и печени (необходим контроль концентрации в плазме крови). В период лечения следует избегать солнечного и УФ-облучения, интенсивных физических нагрузок, контролировать пи-

твевой режим, рН мочи. Может понижать скорость психомоторных реакций, особенно на фоне алкоголя, что следует учитывать пациентам, работающим с потенциально опасными механизмами или управляющими транспортными средствами. Если развивается тяжелая диарея, необходимо исключить псевдомембранозный колит (при котором цiproфлоксацин противопоказан). Подросткам до 18 лет назначается только в случае резистентности возбудителя к другим ХТС.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Повышение действия цiproфлоксацина
Антациды, слабительные средства	Снижение всасывания цiproфлоксацина. Рекомендуется применять за 2 ч до или через 4 ч после этих препаратов
Антикоагулянты	Повышение действия антикоагулянтов
Ванкомицин	Повышение действия цiproфлоксацина
Препараты висмута	Снижение всасывания цiproфлоксацина. Рекомендуется принимать за 2 ч до или через 4 ч после препаратов висмута
Клиндамицин	Повышение действия цiproфлоксацина
Метронидазол	Повышение действия цiproфлоксацина
НПВП	Усиление нефротоксичности цiproфлоксацина
Пенициллины	Повышение действия цiproфлоксацина

**Левофлоксацин** (международное название — Levofloxacin)

**Фирменное название:** Tavanic.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,25 и 0,5 г; раствор для инфузий во флаконах по 100 мл, содержащий 0,005 г активного вещества в 1 мл.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Эффективен в отношении *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus agalactiae*, Viridans group streptococci, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*,

*Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Clostridium perfringens*.

При введении внутрь быстро и практически полностью всасывается. Биодоступность составляет 99 %. Прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции.  $C_{max}$  достигается через 1-2 ч и при дозах 0,25 и 0,5 г составляет 2,8 и 5,2 мкг/мл соответственно. С белками плазмы связывается 30-40 %. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, половые органы, полиморфноядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетируется. Выводится из организма медленно ( $T_{1/2}$  — 6-8 ч), преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Менее 5 % левофлоксацина экскретируется в виде продуктов биотрансформации. В неизменном виде с мочой в течение 24 ч выводится 70 % и за 48 ч — 87 %. Почечный клиренс составляет 70 % общего. Равновесная концентрация после повторных аппликаций достигается через 3 дня. После внутривенной 60-минутной инфузии в дозе 0,5 г  $C_{max}$  равна 6,2 мкг/мл. При внутривенном однократном и многократном введении кажущийся объем распределения после той же (0,5 г) дозы составляет 89-112 л,  $C_{max}$  — 6,2 мкг/мл,  $T_{1/2}$  — 6,4 ч.

**Показания к применению.** Инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, пневмония), ЛОР-органов (синусит, средний отит), мочевыводящих путей, почек, половых органов (острый пиелонефрит, уrogenитальный хламидиоз), кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы).

**Применение.** Внутрь (до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости) по 0,25-0,5 г 1-2 раза в сутки в зависимости от тяжести заболевания. Внутривенно (медленно) в дозе 0,5 г 1-2 раза в сутки,

через несколько дней возможен переход на прием внутрь в той же дозе. При заболеваниях почек — по 0,25-0,5 г 1-2 раза в сутки, затем дозу снижают в соответствии с тяжестью заболевания: при клиренсе креатинина 20-50 мл/мин — по 0,125-0,25 г 1-2 раза в сутки, 10-19 мл/мин — 0,125 г 1 раз в 12-48 ч, меньше 10 мл/мин — 0,125 г через 24 или 48 ч. Длительность лечения — 7-10 (не более 14) дней.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим фторхинолонам), эпилепсия, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении фторхинолонами, беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают), детский и подростковый возраст (период роста).

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита, боли в животе, нарушение пищеварения, кровавый понос, псевдомембранозный колит, понижение АД, усиленное сердцебиение, сосудистый коллапс, гипогликемия, “волчий” аппетит, испарина, дрожь, обострение порфирии, головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, парестезии, беспокойство, страх, нарушения зрения, слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги, тендинит, суставные и мышечные боли, разрывы сухожилий, мышечная слабость, рабдомиолиз, повышение активности АЛТ, АСТ, билирубина и креатинина в сыворотке крови, гепатит, интерстициальный нефрит, эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии, стойкая лихорадка, тонзиллит, дисбактериоз, суперинфекция, фотосенсибилизация, зуд, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, экссудативная многоформная эритема, спазм бронхов, удушье, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

**События указания.** После нормализации температуры рекомендуется продолжать прием не менее 48-72 ч. Длительность внутривенного вливания 0,5 г (100 мл инфузионного раствора) должна составлять не менее 60 мин. С осторожностью назначают пожилым людям (так как высокая вероятность нарушений функций почек). Во время лечения необходимо избегать УФ-облучения (фотосенсибилизация). При появлении призна-

ков тендинита левофлоксацин немедленно отменяют. Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможны приступы судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — риск гемолиза. На фоне терапии возможно ухудшение реакционной способности и концентрации внимания.

Нельзя смешивать с гепарином и растворами, имеющими щелочную реакцию.

#### Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антациды	Снижение всасывания левофлоксацина. Рекомендуется применять за 2 ч до или через 4 ч после этих препаратов
НПВП	Повышение судорожной готовности
Теофиллин	Повышение судорожной готовности

#### Гатифлоксацин (международное название — Gatifloxacinum)

**Фирменные названия:** Tebris, Zicvin.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,2 и 0,4 г, раствор для инфузий по 0,4 г.

**Фармакологические свойства.** Обладает активностью в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Хорошо абсорбируется из ЖКТ после приема внутрь и может применяться независимо от приема пищи. Абсолютная биодоступность составляет 96 %.  $C_{max}$  в плазме крови обычно отмечается через 1-2 ч после приема внутрь. Фармакокинетика является линейной в диапазоне доз 0,2-0,8 г, применяемых до 14 дней. Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 20 % и не зависит от концентрации. Средний объем распределения в равновесном состоянии варьирует от 1,5 до 2 л/кг. Быстрое распределение в тканях приводит к достижению более высоких его концентраций в большинстве “целевых” тканей и органов, чем в сыворотке крови. Выделяется преимущественно почками в неизменном виде (более 70 % в течение 48 ч после перораль-

ного и внутривенного применения), менее 1 % выводится с мочой в виде этилендиаминового и метилэтилендиаминового метаболита, 5 % выводится с калом.  $T_{1/2}$  варьирует от 7 до 14 ч и не зависит от дозы и способа применения.

**Показания к применению.** Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: хронический бронхит, острый синусит, внегоспитальная пневмония, неосложненные инфекции мочевых путей, неосложненный гонококковый уретрит и цервицит.

**Применение.** Обычно назначают по 0,4 г 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Курс лечения — 7-10 дней. В случае неосложненного гонококкового уретрита у мужчин, эндоцервицита и проктита у женщин применяется однократно в дозе 0,4 г; при неосложненных инфекциях мочевых путей — по 0,4 г однократно или 0,2 г в течение 3 дней.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату и другим фторхинолонам, беременность и период лактации.

**Побочные эффекты.** Тошнота, вагинит, диарея, головная боль, головокружение, аллергические реакции, озноб, лихорадка, тахикардия, боль в спине и груди, боль в животе, запор, кандидоз слизистой оболочки полости рта, стоматит, язвы в полости рта, рвота, периферические отеки, нарушение сна, нарушение зрения, вкуса, тремор, престезия, шум в ушах, нейтропения, повышение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина и амилазы в сыворотке крови, электролитные нарушения.

**Особые указания.** Препарат может удлинять интервал Q-T у некоторых пациентов. Гатифлоксацин следует отметить, если у пациента наблюдаются болевые ощущения в области сухожилий, тендинит или разрыв сухожилия. Пациентам следует воздержаться от физических нагрузок до тех пор, пока диагноз тендинита или разрыва сухожилия не будет с уверенностью исключен.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Непрямые антикоагулянты	Снижение эффективности непрямых антикоагулянтов

Препараты железа, цинка, магния	Гатифлоксацин необходимо принимать не менее чем за 4 ч до приема этих препаратов
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови

### 17.6. Производные оксихинолина

Данная группа синтетических ХТС представлена галогенсодержащими препаратами — хлорхинальдомом и не содержащими галогенов — нитроксолином. Механизм бактерицидного действия связан с выраженным хелатообразующим действием оксихинолинов. Они связывают металлы (в частности, железо), что приводит к блокаде металлсодержащих ферментов. В результате нарушаются процессы энергообразования, особенно окислительного фосфорилирования, у микробов-аэробов. Избирательность действия обусловлена защитой соответствующих ферментов у эукариотов митохондриальной мембраной.

#### **Нитроксолин** (международное название — Nitroxoline)

**Фирменные названия:** Nitroxolin, 5-Nitrox, 5-НОК.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,05 и 0,1 г; драже по 0,05 г; капсулы по 0,1 г.

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении ряда грамположительных бактерий — *Staphylococcus* spp. (в том числе *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus* spp. (в том числе  $\beta$ -гемолитических стрептококков, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*), *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus subtilis*, грамотрицательных бактерий — *Neisseria gonorrhoeae*, *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Enterobacter* spp., некоторых других микроорганизмов — *Mycobacterium tuberculosis*, *Trichomonas vaginalis*, и некоторых грибов (*Candida* spp. и др.).

Механизм бактерицидного действия связан с тем, что метаболиты производных оксихинолина подавляют синтез ДНК в микробной клетке. При этом синтез белка и РНК не нарушается.

Быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Выводится почками в неизменном виде, при этом в моче создаются высокие концентрации (100 мкг/мл и более).

**Показания к применению.** Инфекции мочеполовых путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит и др.), профилактика инфекций после операций на почках и мочевыводящих путях.

**Применение.** Назначают внутрь, во время еды. Взрослым — по 0,1 г 4 раза в сутки, максимальная суточная доза — 0,8 г; детям до 5 лет — по 0,05 г; 5 лет и старше — 0,05-0,1 г 4 раза в сутки. Курс лечения — 2-3 недели. Повторные курсы проводят с 2-недельным перерывом. Для профилактики инфекций при операциях на почках и мочевыводящих путях — по 0,1 г 4 раза в сутки в течение 2-3 недель.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, олигурия, анурия, катаракта, беременность и период лактации.

**Побочные эффекты.** Диспептические расстройства (тошнота), аллергические реакции (кожная сыпь).

**Особые указания.** С осторожностью назначают при почечной недостаточности (возможна кумуляция). Во время лечения моча окрашивается в шафранно-желтый цвет.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды, содержащие магний	Снижение всасывания нитроксилина
Налидиксовая кислота	Снижение эффективности налидиксовой кислоты

#### **Хиноксидин (международное название — Chinoxidyn)**

**Фирменное название:** Chinoxidyn.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,25 г.

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также анаэробов.

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Проникает через гистогематические барьеры (включая плацентарный) и в грудное

молоко. Обладает эмбриотоксическими и мутагенными свойствами.  $T_{1/2}$  — 6-8 ч. Экскретируется с мочой и желчью.

**Показания к применению.** Пиелит, цистит, холецистит, холангит, абсцесс легкого, эмпиема плевры, сепсис, вызванный грамотрицательными микроорганизмами, резистентными к другим ХТС.

**Применение.** Назначают взрослым — по 0,25 г 3-4 раза в сутки после еды, следует запивать большим количеством жидкости. Высшая суточная доза — 1,0 г. Курс лечения — 7-14 дней. При необходимости повторный курс — через 1-2 мес. Применяется только в условиях стационара под тщательным врачебным контролем.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, нарушение функций печени и почек, беременность, кормление грудью, детский возраст.

**Побочные эффекты.** Диспептические явления (тошнота, рвота, абдоминальные боли), головная боль, головокружение, судорожное сокращение мышц (чаще икроножных), озноб, аллергические реакции.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды, содержащие магний	Снижение всасывания хиноксидина

**Гидроксиметилхиноксалиндиоксид** (международное название — Hydroxymethylquinoxilindioxyde)

**Фирменное название:** Dioxydin.

**Форма выпуска:** раствор для внутривидевого введения 0,5 % и 1 %; раствор для инъекций 1 %; мазь 5 %.

**Фармакологические свойства.** Эффективен при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, вульгарным протеем, дизентерийной палочкой, клебсиеллой, сальмонеллами, стафилококками, стрептококками, патогенными анаэробами (в том числе возбудителями газовой гангрены); действует на штаммы бактерий, устойчивых к другим ХТС, включая антибиотики. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано наличие тератогенного, эмбриотоксического и мутагенного действий.

**Показания к применению.** Гнойно-воспалительные процессы различной локализации: гнойный плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легкого, перитонит, цистит, гнойные раны с наличием глубоких полостей, абсцесс мягких тканей, флегмоны, ожоги, послеоперационные раны мочевых и желчных путей, инфекционные осложнения после катетеризации мочевого пузыря (профилактика и лечение), трофические раны, гнойничковые заболевания кожи, острый тонзиллит и его осложнения, сепсис.

**Применение.** Местно назначают мазь — тонким слоем на пораженный участок 1 раз в сутки, на раны накладывают смоченные раствором салфетки, глубокие раны тампонируют или проводят орошение (0,5 % раствором), при острых тонзиллитах раствор наносят на небные миндалины 4 раза в сутки в течение 5-7 дней; внутривлагалищно — раствор (0,5 % или 1 %) вводят через дренажную трубку, катетер или шприц обычно от 10 до 50 мл; при тяжелых септических состояниях внутривенно инфузируют 0,1-0,2 % раствор (получают разведением в 5 % растворе глюкозы или в изотоническом растворе натрия хлорида); высшая разовая доза — 0,3 г; суточная — 0,6 г.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, надпочечниковая недостаточность, беременность и период лактации.

**Побочные эффекты.** При внутривлагалищном и внутривенном введении — головная боль, озноб, гиперемия, диспептические расстройства, судорожные сокращения мышц, аллергические реакции.

**Особенности применения.** При почечной недостаточности дозу уменьшают. Применяется под строгим врачебным контролем. Назначают только при неэффективности других противомикробных препаратов.

### **Вопросы и задания для самоконтроля**

*1. Выберите из нижеперечисленных препарат для лечения инфекции мочевыводящих путей у ребенка в возрасте 2 лет:*

- а) нитроксалин;
- б) фуразолидон;
- в) ципрофлоксацин;

- г) сульфален;
- д) налидиксовая кислота.

2. Назовите препарат выбора для лечения пищевой токсикоинфекции:

- а) фталилсульфатиазол;
- б) сульфален;
- в) сульфацетамид;
- г) диоксидин;
- д) любой из перечисленных выше.

3. Какой препарат применяется в комплексной терапии эрадикации *H. pylori*:

- а) сульфален;
- б) фталилсульфатиазол;
- в) метронидазол;
- г) ципрофлоксацин;
- д) любой из перечисленных выше?

## Глава 18

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной противовирусной терапии; приобрести навыки анализа и представления информации о противовирусных препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

По сравнению с успехами, достигнутыми за последние десятилетия в химиотерапии заболеваний, вызванных бактериями, противовирусная терапия в целом остается еще недостаточно успешной. В первую очередь это связано с тем, что симптомы болезни проявляются уже после того, как закончилась фаза максимального размножения вирусов (попадание в организм => фиксация на клеточной стенке => проникновение в клетку => высвобождение из оболочки => репликация, транскрипция => гибель клетки макроорганизма => выход вирусов из клетки). Можно представить следующие возможности для подавления вирусной инфекции:

- ❖ воздействие на вирусы до их проникновения внутрь клетки;
- ❖ воздействие на вирусы во время перехода из клетки в клетку;
- ❖ воздействие на внутриклеточно расположенные вирусы.

In vitro многие соединения обладают противовирусной активностью. Однако их использование в клинической практике во многом ограничено малым диапазоном терапевтического индекса (отношение терапевтической концентрации к токсической). В настоящее время, помимо симптоматической терапии вирусных инфекций, используют методы специфического (вакцины) и неспецифического (интерфероны, дибазол) повышения иммунных сил организма, а также противовирусные препараты, применяемые для лечения инфекций, вызванных вирусом гриппа типа А, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, ВИЧ и др.

### **18.1. Вакцины, интерфероны и интерфероногены**

Вакцины (живые, ослабленные и убитые вирусы) способствуют образованию специфических антител, предупреждающих развитие кори, бешенства, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита, желтой лихорадки, гепатита В и некоторых других заболеваний. С одной стороны, сложность разработки вакцин обусловлена их высокой аллергенностью, а с другой — наличием у вирусов большого количества различных серотипов (вирус гриппа имеет их более 100).

**Интерфероны** — гликопротеиды, вырабатываемые клетками макроорганизма в ответ на инфицирование вирусами или получаемые методом генной инженерии.

В отличие от вакцин и противовирусных средств интерфероны имеют более широкий спектр действия. Они способствуют выработке в здоровых клетках белков, ингибирующих трансляцию, а также обладают антипролиферативной активностью (цитостатический, противоопухолевый эффекты).

**Интерферон  $\alpha$ -2а (см. гл. 15)**

**Интерфероногены** — вещества, способные вызывать образование интерферона.

К интерфероногенам, помимо вирусов, многих бактерий, риккетсий, относят различные химические вещества. Интерфе-

роногены стимулируют образование собственного интерферона в соответствующих тканях организма, что очень важно, так как он обладает строгой видо- и тканеспецифичностью.

**Криданимод** (международное название — Cridanimodum)

**Фирменное название:** Неовир.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций 12,5 % в ампулах по 2 мл.

**Фармакологические свойства.** При лечебном и профилактическом применении оказывает противовирусное действие в отношении ДНК- и РНК-геномных вирусов. Обладает также выраженным антихламидийным эффектом. Активность препарата обусловлена его способностью индуцировать в организме высокие титры эндогенных интерферонов, в частности интерферона  $\alpha$ . Инъекция криданимода в дозе 0,25 г по индуцируемой концентрации интерферона в сыворотке крови эквивалентна введению рекомбинантного интерферона  $\alpha$  в дозе 6000000-9000000 МЕ.

Криданимод активизирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги, проявляет иммуномодулирующую активность, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных лимфоцитов. При некоторых заболеваниях (ВИЧ-инфекция, сепсис) криданимод способен снижать продукцию в организме фактора некроза опухолей. Препарат обладает выраженным стимулирующим эффектом в отношении полиморфноядерных лейкоцитов.

Максимальная концентрация интерферона в крови и тканях организма достигается через несколько часов после внутримышечного введения препарата и сохраняется в течение 16-20 ч. Препарат выводится из организма в неизменном виде с мочой. Период полувыведения — 1 ч.

**Показания к применению.** Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний в качестве индуктора эндогенного интерферона для коррекции иммунодефицитных состояний и для иммуностимулирующей терапии; профилактика и лечение тяжелых форм гриппа и ОРВИ, в том числе у лиц с иммунодефицитом; герпетический энцефалит, энцефалиты и энцефаломиелиты другой вирусной этиологии, ЦМВ-ин-

фекция у лиц с иммунодефицитом, венерическая лимфогранулема, рассеянный склероз, кандидоз кожи и слизистых оболочек, иммунодефицит, вызванный ионизирующим излучением, уретрит, простатит, цервицит и сальпингит хламидийной этиологии; тяжелые формы острых вирусных гепатитов В и С.

**П р и м е н е н и е.** Назначают в обычной дозе 0,25 г (4-6 мг на килограмм массы тела). При урогенитальном хламидиозе, микоплазмозе, уреаплазмозе проводят курс лечения из 5-7 инъекций с интервалом 48 ч.

При необходимости разовую дозу криданимода можно повысить до 0,5 г с интервалом между введениями 18-36 ч. При продолжительном лечебном, а также профилактическом применении рекомендуемый интервал между введениями — 3-7 суток.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Хроническая почечная недостаточность, повышенная чувствительность к препарату. Безопасность применения у детей, лиц пожилого возраста, а также в период беременности и кормления грудью не установлена.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Субфебрильная температура, проходящая болезненность в месте инъекции.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** С осторожностью следует назначать препарат лицам, получающим иммуносупрессивную терапию. В случае повышенной чувствительности к препарату или болезненности в месте инъекции рекомендуется вводить неовир с 2 мл раствора прокаина.

## **18.2. Синтетические противовирусные лекарственные средства**

**Ацикловир** (международное название — Aciclovirum)

**Фирменные названия:** Виролекс, Герпевир-КМП, Медовир, Зовиракс, Виворакс, Ацигерпин, Герпесин, Ацикловир, Ацикловир-Акри.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,2, 0,4 и 0,8 г, порошок для приготовления инфузионного раствора по 0,25 и 0,5 г, мазь 2,5 и 5 % в тубе по 5 и 15 г, крем 5 % в тубе по 2 г.

**Фармакологические свойства.** Активен в отношении вируса простого герпеса типов 1 и 2 и вируса опоясывающего лишая. Тормозит синтез вирусной ДНК, не оказывая при этом влияния на физиологические процессы в клетке; активен также в отношении вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса. Сходство структур ацикловира и дезоксигуанидина позволяет ацикловиру взаимодействовать с вирусными ферментами, что приводит к прерыванию репликации вируса.

После приема внутрь ацикловир медленно и неполностью всасывается в пищеварительном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2 ч. Биодоступность ацикловира составляет 13-21 %. Период полувыведения при неизменной функции почек — 3,3 ч. Дозу ацикловира необходимо корректировать при снижении клубочковой фильтрации ниже 10 мл/мин. При пероральном приеме в дозе 0,2 г или 0,4 г каждые 6 ч равновесная концентрация в крови составляет 0,5 мкг/мл (при приеме 0,2 г) и 1,2 мкг/мл (при приеме 0,4 г). Ацикловир легко проникает в ткани, органы и биологические жидкости организма: головной мозг, почки, легкие, печень, почки, мышцы, селезенку, матку, слизистую оболочку влагалища, вагинальный секрет, спинномозговую жидкость и содержимое герпетических пузырьков. С белками плазмы крови связывается 15,4 % ацикловира. У здоровых лиц ацикловир выводится преимущественно с мочой. Фармакокинетика у детей в возрасте старше 1 года подобна таковой у взрослых.

**Показания к применению.** Инфекции, вызванные Herpes simplex — первичный герпес половых органов, рецидивирующий герпес половых органов, герпетический энцефалит и генерализованные инфекции, герпес кожи и слизистых оболочек у больных с иммунодефицитом; профилактика инфекций, вызванных Herpes simplex — после трансплантации костного мозга или почки, при аплазии костного мозга после лечения цитостатическими препаратами; рецидивирующий герпес половых органов (с частотой 6 раз в год и более); инфекции, вызванные Varicella zoster — ветряная оспа у больных с иммунодефицитом, тяжелые или затяжные формы ветряной оспы у больных с нормальным иммунным статусом; осложнения при ветряной оспе, вызванные непосредственным действием вируса Varicella

zoster; опоясывающий лишай у больных с иммунодефицитом, глазная и ушная форма опоясывающего лишая; опоясывающий лишай в возрасте старше 50 лет.

**П р и м е н е н и е.** Перорально: при герпесе кожи и слизистых оболочек перорально — по 0,2 г 5 раз в сутки в течение 5 дней; при герпесе кожи и слизистых оболочек у больных с иммунодефицитом — по 0,4 г 5 раз в сутки в течение 10 дней; при герпесе половых органов — по 0,2 г 5 раз в день в течение 5-10 дней; для профилактики рецидивирующего герпеса половых органов — по 0,2-0,4 г 2-4 раза в сутки в течение 6-12 мес.; при опоясывающем лишае и глазной форме опоясывающего лишая — по 0,8 г 5 раз в сутки в течение 7-10 дней; детям в возрасте до 2 лет — по 0,2 г, в возрасте 2-6 лет — по 0,4 г, в возрасте от 6 лет — по 0,8 г 4 раза в сутки в течение 5 дней.

Парентерально: при простом герпесе — 5 мг/кг каждые 8 ч в течение 5 дней; при герпетическом энцефалите — по 10 мг/кг каждые 8 ч в течение 10 дней; при ветряной оспе у пациентов с нормальным иммунным статусом — по 5 мг/кг каждые 8 ч в течение 7 дней; при ветряной оспе у пациентов с иммунодефицитом — по 10 мг/кг каждые 8 ч в течение 7-10 дней.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату.

**О г р а н и ч е н и я к п р и м е н е н и ю.** Нарушение функции почек, пожилой возраст, назначение в высоких дозах, особенно у пациентов с дегидратацией.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Аллергические реакции (крапивница), диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, диарея), возможны незначительное кратковременное, проходящее после завершения лечения повышение содержания в крови билирубина, щелочной фосфатазы, мочевины и креатинина (особенно у обезвоженных больных), снижение количества эритроцитов и лейкоцитов.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Лечение ацикловиром следует начинать как можно раньше, сразу после появления первых признаков заболевания.

Ацикловир в дозах, используемых в клинической практике, не оказывает мутагенного, канцерогенного и тератогенного действия, однако, в связи с тем что в настоящее время нет достаточных

клинических данных о применении ацикловира при беременности, он может быть рекомендован к использованию у данной категории больных лишь по жизненным показаниям (случаи, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода). Ацикловир проникает в грудное молоко, поэтому на время лечения препаратом необходимо прекратить кормление грудью.

При внутривенном введении ацикловира необходимо учитывать, что поскольку рН его раствора равен 11,0, быстрое введение в вены мелкого калибра может сопровождаться развитием флебитов. Также при быстром внутривенном введении может отмечаться кристаллурия, для профилактики которой препарат вводят капельно в течение часа. При использовании ацикловира у тяжелых больных с генерализованной герпетической инфекцией возможно развитие обратимых неврологических нарушений (спутанность сознания, галлюцинации, повышенная возбудимость или сонливость, судороги).

При местном применении возможно чувство легкого жжения (особенно при попадании на слизистые оболочки), примерно в 20 % случаях возникает невыраженная поверхностная кератопатия, исчезающая после прекращения применения глазной мази.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Спиронолактон	Удлинение периода полувыведения ацикловира
Сердечные гликозиды	Удлинение периода полувыведения ацикловира
Пробенецид	Повышение концентрации ацикловира в плазме крови и удлинение периода его полувыведения
Аминогликозиды	Усиление нефротоксичности
Пенициллины	Усиление нейротоксичности

#### **Ганцикловир (международное название — GanciclovirumI)**

**Фирменное название:** Цимевен.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,25 г, порошок для приготовления инфузионного внутривенного раствора 0,5 г.

**Фармакологические свойства.** Аналог ациклического нуклеозида, близкий по структуре к ацикловиру. К ганцикловиру чувствительны цитомегаловирус, вирусы простого герпеса типов 1 и 2, вирус Эпштейна-Барр и вирус *Varicella zoster*.

Противовирусная активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза ДНК вируса путем конкурентного ингибирования включения дезоксирибозина трифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы; включения ганцикловира трифосфата в ДНК вируса, что прекращает ее синтез или очень ограничивает ее удлинение.

После перорального приема капсул натощак абсолютная биодоступность составляет около 5 %, а при приеме во время еды — в среднем 6-9 %. Доза препарата для перорального приема 3 г в сутки создает максимальную и минимальную концентрации в плазме крови 1 и 0,2 мг/мл соответственно (при внутривенном введении препарата в качестве поддерживающей терапии в дозе 5 мг/кг в сутки аналогичные показатели составляют 8 мг/мл и 0,05 мг/мл соответственно).

После приема ганцикловира в капсулах наблюдается слабая корреляция между AUC и массой тела, поэтому подбирать дозу в зависимости от массы тела не требуется. После однократного приема 1 г <sup>14</sup>C-меченного ганцикловира примерно 86 % принятой дозы обнаруживается в кале и около 5 % — в моче. Ни в моче, ни в кале не выявлено метаболитов, на долю которых приходилось бы более 1-2 % радиоактивности. Основным путем выведения является почечная экскреция неизмененного препарата путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

У больных с нормальной функцией почек период полувыведения ганцикловира после внутривенного введения в дозе 5 мг/кг в среднем составляет 2,9 ч, среднее значение системного клиренса — 3,64 мл/мин на килограмм массы тела. Введение препарата в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14 дней не приводило к кумуляции активного вещества в плазме крови.

**Показания к применению.** Внутривенное введение — лечение угрожающей жизни или зрению ЦМВ-инфекции у лиц с ослабленной иммунной системой (СПИД, ятрогенное угнетение иммунитета после трансплантации органов или

химиотерапии), которая проявляется ретинитом, колитом, эзофагитом, пневмонией, другими поражениями внутренних органов; пероральный прием — поддерживающая терапия при ЦМВ-ретините у больных с ослабленным иммунитетом, в том числе у больных СПИДом, при условии стабилизации течения ретинита под действием индукционной терапии; профилактика ЦМВ-инфекции у ВИЧ-положительных лиц группы риска относительно ЦМВ-инфекции.

**Применение.** Перорально — по 1 г 3 раза в сутки или по 0,5 г 6 раз в сутки во время еды; для профилактики ЦМВ-инфекции — по 1 г 3 раза в сутки во время еды; при внутривенном введении — в дозе 5 мг/кг с постоянной скоростью инфузии в течение 1 ч с интервалом между введениями 12 ч. Препарат вводят в суточной дозе 6 мг/кг 5 раз в неделю или по 5 мг/кг ежедневно.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ацикловиру и ганцикловиру, беременность, выраженная нейтропения, врожденная или неонатальная ЦМВ-инфекция.

**Побочные эффекты.** Анемия (в том числе гипохромная), лейкопения, нейтропения, панцитопения, тромбоцитопения, спленомегалия, извращение вкуса, афтозный стоматит, боль в животе, диарея, запор, диспепсия, дисфагия, отрыжка, эзофагит, недержание кала, метеоризм, гастрит, кровотечения, изменение функциональных печеночных проб, тошнота, рвота, панкреатит, анорексия, астения, целлюлит, боль в груди, озноб, головная боль, недомогание, уменьшение массы тела, тромбоз глубоких вен, мигрень, артериальная гипертензия, одышка, усиление кашля, нарушение сна, беспокойство, амнезия, тревожность, атаксия, спутанность сознания, головокружение, сухость во рту, эмоциональная лабильность, эйфория, гипестезия, гиперкинезия, бессонница, снижение либидо, маниакальные реакции, нейропатия, судороги, сонливость, тремор, алопеция, повышенная потливость, акне, сухость кожи, зуд, слепота, конъюнктивит, миастения, миалгия, артралгия, боль в костях, боль в молочных железах, учащенное мочеиспускание. Возможно угнетение сперматогенеза, нарушение фертильности у женщин.

**События указания.** Ганцикловир следует с осторожностью назначать пациентам с уже имеющейся цитопенией, с цитопеническими реакциями на другие лекарственные препара-

ты в анамнезе, больным, в прошлом подвергавшимся облучению или получавшим препараты с миелодепрессивным действием, а также при нарушении функции почек.

Внутривенное введение препарата должно сопровождаться достаточным восполнением жидкости.

С ганцикловиром несовместимы раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы в воде, раствор Рингера, лактатный раствор Рингера.

Растворы ганцикловира имеют высокий рН (9,0-11,0) и могут вызывать флебит и/или боль в месте инфузии.

Препарат следует рассматривать как потенциальный канцерогенный агент.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Имипенем	Риск возникновения судорог
Цитостатики	Усиление токсических эффектов
Пробенецид	Повышение концентрации ганцикловира в плазме крови и удлинение периода его полувыведения

**Инозин** (международное название — Inosinum)

**Фирменное название:** Гропринозин.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,5 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Проявляет противовирусную и иммуностимулирующую активность. Противовирусный эффект обусловлен замедлением репликации РНК- и ДНК-геномных вирусов путем повреждения кода генетической информации. Иммуностимулирующее действие обусловлено влиянием на Т-лимфоциты (активизация синтеза цитокинов) и повышением фагоцитарной активности макрофагов. Препарат усиливает дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов, стимулирует индуцированную митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, в том числе их способность к образованию лимфокинов, нормализует

соотношение между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров (иммунорегуляторный индекс). Значительно усиливает продукцию интерлейкина-2 лимфоцитами и способствует экспрессии на лимфоидных клетках рецепторов для этого интерлейкина; стимулирует активность естественных киллеров, а также макрофагов как в отношении фагоцитоза, так и процессинга и презентации антигена. Это способствует увеличению в организме антителопroduцирующих клеток уже в день приема препарата или на следующий день. При герпетической инфекции ускоряется продукция противогерпетических антител. В результате инозин нормализует функцию иммунной системы, значительно активизирует синтез интерферонов, что способствует устойчивости к инфекциям и быстрой локализации очага инфекции в случае его возникновения.

Препарат малотоксичен, хорошо переносится, может назначаться в комплексной терапии в сочетании с антибиотиками, противовоспалительными и другими лекарственными средствами.

Инозин, как и другие противовирусные препараты, при острых вирусных инфекциях наиболее эффективен, если лечение начато в ранней стадии болезни.

После приема внутрь быстро всасывается, фармакологический эффект развивается примерно через 30 мин и сохраняется до 6 ч. В организме метаболизируется по циклу, типичному для пуриновых нуклеозидов, с образованием мочевой кислоты, уровень которой в сыворотке крови при длительном применении препарата может повышаться. Полная элиминация препарата и его метаболитов из организма отмечается через 48 ч.

**Показания к применению.** Вирусные инфекции у пациентов с нормальным и сниженным иммунным статусом: грипп, парагрипп, эпидемический паротит, корь, риновирусные и аденовирусные инфекции, а также лечение и профилактика других ОРВИ; заболевания, вызванные вирусами простого герпеса типа 1 и 2 — герпес красной каймы губ, кожи лица, слизистой оболочки полости рта, кожи рук, офтальмогерес, менингоэнцефалиты, неонатальный и врожденный герпес, а также генитальный герпес; вирусом *Varicella zoster* — ветряная оспа и опоясывающий лишай, в том числе рецидивирующий у больных с иммунодефицитом; вирусом

Эпштейна-Барр — инфекционный мононуклеоз; цитомегаловирусная инфекция; вирусный гепатит; заболевания на фоне ВИЧ-инфекции; патогенетическая терапия остроконечных кондилом; лечение вторичных иммунодефицитных состояний, вызванных острыми и хроническими инфекционными заболеваниями мочеполовой (хламидиями и другими внутриклеточными микроорганизмами) и дыхательной систем, лечением цитостатиками и иммуносупрессантами, применением лучевой и химиотерапии у больных онкологического профиля.

**П р и м е н е н и е.** Внутрь (лучше после еды): взрослым — 50 мг/кг в сутки (разделив на 3-4 приема). В тяжелых случаях дозу можно удваивать. Детям всех возрастных групп — в суточной дозе 50-100 мг/кг в 3-4 приема или из расчета 0,5 г на каждые 10 кг массы тела в 3-4 приема.

В среднем продолжительность курса лечения составляет 5-14 дней, при необходимости — до 3 недель и более. Повторный курс лечения возможен через 1-2 недели.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, подагра, мочекаменная болезнь, тяжелая почечная недостаточность, беременность и период лактации.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Препарат хорошо переносится, даже при длительном применении, лишь изредка в начале лечения возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, иногда — повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Длительное применение препарата в высоких дозах может вызвать диспепсию.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Поскольку инозин выводится из организма в форме мочевой кислоты, при длительном применении рекомендуется периодически контролировать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и моче.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Иммунодепрессанты	Уменьшение выраженности иммуностимулирующего действия инозина

**Вопросы и задания для самоконтроля**

*1. Какой противовирусный препарат противопоказан больному с подагрой:*

- а) ганцикловир;
- б) ацикловир;
- в) инозин;
- г) криданамод;
- д) все перечисленные выше?

*2. Какой противовирусный препарат может использоваться не только для лечения, но и для профилактики вирусных инфекций:*

- а) ганцикловир;
- б) ацикловир;
- в) криданамод;
- г) все перечисленные выше;
- д) ни один из перечисленных?

## Глава 19

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и относительно безопасной противоопухолевой терапии; приобрести навыки анализа и представления информации о противоопухолевых препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Противоопухолевые препараты относятся к химиотерапевтическим средствам. Связано это с тем, что опухолевые (малигнизированные, бластоматозные) клетки ведут себя аналогично природному возбудителю, вторгшемуся в организм человека. Эти клетки автономны и не подчиняются управляющим сигналам организма. Опухолевые клетки вызывают интоксикацию, повреждение других клеток и органов, метастазируют (переносятся с места образования в другие органы и ткани). Это диктует необходимость при лечении опухолей использовать избирательные (в химическом смысле) ЛС, подавляющие жизнедеятельность бластоматозных клеток, но не нарушающие функции здоровых. Решение этой задачи очень сложное, так как большинство противоопухолевых ХТС являются неспецифическими цитостатиками, т.е. угнетают рост и размножение любых клеток.

### **19.1. Алкилирующие лекарственные средства**

Одними из первых в качестве противоопухолевых средств стали применять производные бис-( $\beta$ -хлорэтил)-амина. Поводом для использования этих соединений послужили данные о способности азотистого иприта, или трихлорэтиламина, вызывать выраженную лейкопению и аплазию костного мозга. В медицинской практике используются менее токсичные производные бис-( $\beta$ -хлорэтил)-амина (циклофосфан, хлорбутин и др.). Вслед за бис-( $\beta$ -хлорэтил)-аминами были получены цитостатические алкилирующие соединения других химических групп: этиленимины, алкилированные сульфонаты, триазины, препараты платины, нитрозомочевины и др.

По механизму действия производные бис-( $\beta$ -хлорэтил)-амина рассматриваются как алкилирующие вещества, образующие ковалентные связи с нуклеофильными соединениями, в том числе с такими биологически важными группами, как фосфатные, аминные, сульфгидрильные, имидазольные и др. Цитотоксическое действие этих и других алкилирующих соединений обусловлено в первую очередь алкилированием структурных элементов ДНК (пуринов, пиримидинов) и РНК (в меньшей степени), в результате чего нарушается жизнедеятельность клеток и блокируется их митотическое деление. Высокой чувствительностью к этим веществам обладают ядра клеток гиперплазированных (опухолевых) тканей и лимфоидной ткани.

Этиленимины по механизму действия близки к производным бис-( $\beta$ -хлорэтил)-амина. Они блокируют митотическое деление клеток с помощью образования поперечных связей между цепями молекулы ДНК, что препятствует ее репликации. Область применения этих ЛС в связи с появлением новых противоопухолевых препаратов за последнее время несколько сузилась.

Механизм противоопухолевого действия производных платины (карбоплатина, цисплатина) связан со способностью к бифункциональному алкилированию нитей ДНК, ведущему к длительному подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели клеток.

### 19.1.1. Метилирующие агенты (триазины)

**Дакарбазин** (международное название — Dacarbazine)

**Фирменные названия:** Dacarbazin, Deticene.

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

**Фармакологические свойства.** Препарат нарушает синтез ДНК и РНК за счет образования комплексов с карбониевыми ионами и останавливает митотический клеточный цикл.

Связь с белками плазмы очень низкая. Через гематоэнцефалический барьер проникает в незначительных количествах. Подвергается интенсивной биотрансформации в печени.  $T_{1/2}$  двухфазный:  $\alpha$ -фаза — 19 мин,  $\beta$ -фаза — 5 ч. 40 % введенной дозы экскретируется почками в течение 6 ч, причем половина в неизменном виде.

**Показания к применению.** Злокачественная меланома, ходжкинская лимфома, саркома мягких тканей.

**Применение.** Внутривенно: взрослым — по 0,2-0,25 г/м<sup>2</sup> (следует предварительно развести в 10-20 мл изотонического раствора хлорида натрия) 1 раз в сутки. Курс лечения — 5 суток, повторный — через 21-29 дней.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, гипоплазия костного мозга, нарушение функции печени и почек, ветряная оспа, опоясывающий лишай, генерализованная инфекция.

**Побочные эффекты.** Диспептические явления (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), анорексия, стоматит, поражения печени, включая гепатоцеллюлярный некроз и тромбоз печеночных вен; онемение и гиперемия лица, алопеция, гипоплазия костного мозга, гриппоподобный синдром, суперинфекция, аллергические реакции; покраснение и болезненность в месте введения.

**Особые указания.** Не следует назначать на фоне лучевой терапии и применения других цитостатиков. Нет сведений об использовании препарата у беременных и лактирующих женщин, у детей.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Азатиоприн	Усиление токсического действия дакарбазина
Меркаптопурин	Усиление токсического действия дакарбазина
Противоподагрические средства	Усиление действия противовоспалительных средств
Фенобарбитал	Усиление токсического действия дакарбазина

**Прокарбазин (международное название — Procarbazine)**

**Фирменное название:** Natulan.

**Форма выпуска:** капсулы по 0,05 г.

**Фармакологические свойства.** Нарушает процессы метилирования — перенос метильных радикалов с метионина на транспортную РНК (тРНК). Отсутствие нормально функционирующей тРНК вызывает нарушение синтеза ДНК, РНК и белков. Важным компонентом в механизме действия является образование перекиси водорода в результате аутооксигенации. Перекись водорода, взаимодействуя с сульфгидрильными группами тканевых белков, способствует более плотной спирализации молекулы ДНК и затруднению процессов транскрипции. Блокирует активность МАО, что вызывает накопление тирамина и как следствие — увеличение содержания НА в нервных окончаниях симпатической нервной системы и повышение АД.

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ, проникает через гематоэнцефалический барьер. Подвергается биотрансформации в печени с образованием активных метаболитов.  $T_{1/2}$  — 10 мин. 70 % экскретируется почками (менее 5 % — в неизменном виде) и легкими в виде метана и углекислого газа.

**Показания к применению.** Лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, первичные опухоли мозга, карцинома легких, злокачественная меланома, истинная полицитемия.

**Применение.** Взрослым — по 0,002-0,004 г/кг в сутки однократно или разделив на несколько приемов в течение первой

недели. В дальнейшем переходят на дозу из расчета 0,004-0,006 г/кг и проводят терапию до признаков насыщения — появление лейкопении и тромбоцитопении, после чего назначают поддерживающую дозу из расчета 0,001-0,002 г/кг в сутки. Детям — по 0,05 г 1 раз в сутки.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, алкоголизм, аритмии, хроническая сердечная недостаточность, ИБС, печеночно-почечная недостаточность, гипоплазия костного мозга, гипертиреоз, сахарный диабет, эпилепсия, паркинсонизм, системные инфекции, хронические вирусные заболевания, беременность, кормление грудью (на время лечения следует отказаться от грудного вскармливания).

**Побочные эффекты.** Диспептические явления (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), стоматит, поражение печени, возбуждение ЦНС, гипоманиакальные и маниакальные состояния, слабость, усталость, гипертонический криз, ортостатическая артериальная гипотония, периферическая нейропатия, аменорея, азооспермия, иммуносупрессия, суперинфекция, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, аллергические реакции.

**События указания.** Лечение должно проводиться под контролем картины крови. Необходимо соблюдать осторожность у больных, ранее получавших цитотоксические препараты или прошедших курс лучевой терапии (во избежание риска повышения токсического действия на костный мозг).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкалоиды раувольфии	Усиление действия прокарбазина. Риск развития гипертензии
Алкоголь	Усиление действия прокарбазина
$\alpha$ - и $\beta$ -адреномиметики	Усиление действия прокарбазина. Возможно развитие нарушений сердечного ритма; высокий риск развития гипертензии
Антидепрессанты	Усиление действия прокарбазина
Антикоагулянты	Усиление действия прокарбазина
$\beta$ -адреноблокаторы	Усиление действия прокарбазина
Диуретики	Возможно развитие выраженной гипотензии

Клиническая фармакология  
противоопухолевых лекарственных средств

Левамизол	Риск угнетения костного мозга
Наркотические анальгетики	Усиление седативного действия наркотических анальгетиков
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Выраженный подъем АД до угрожающего жизни уровня
Пероральные гипогликемические препараты и инсулин	Возможно развитие выраженной гипогликемии
Противосудорожные средства	Усиление действия прокарбазина

### 19.1.2. Комплексные соединения платины

#### Карбоплатин (международное название — Carboplatin)

**Фирменные названия:** Carboplatin-Teva, Carboplatin-Ebeve, Raparlatin, Cycloplatin.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций, содержащий 0,01 г активного вещества в 1 мл; сухое вещество для инъекций по 0,05; 0,15; 0,2 и 0,45 г во флаконах.

**Фармакологические свойства.** Механизм действия связывают с образованием “сшивок” между соседними парами оснований гуанина в ДНК, что приводит к подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели клеток.

После внутривенного введения ( $0,3-0,5 \text{ г/м}^2$ ) при клиренсе креатинина около 60 мл/мин и выше концентрация в плазме снижается двухфазно: длительность первой фазы — 1,1-2 ч, второй — 2,6-5,9 ч. Увеличение плазменной концентрации в зависимости от дозы описывается линейной фармакокинетикой. Слабо связывается с белками плазмы. Клиренс, объем распределения и среднее время циркуляции крови составляют соответственно 4,4 л/ч, 16 л и 3,5 ч. Основным путем элиминации является почечная экскреция; при нормальном уровне клубочковой фильтрации в течение 12 ч с мочой выводится 65 % дозы, а в течение 24 ч — 71 %. Вызывает остановку роста и обратное развитие многих видов опухолей. В экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* проявляет мутагенные, эмбриотоксические и тератогенные свойства.

**Показания к применению.** Рак яичников эпителиального происхождения (первичное лечение в составе комбинированной химиотерапии и вторичное — паллиатив на поздних стадиях), злокачественные опухоли яичка, мелкоклеточный рак легких (моно- и полихимиотерапия), плоскоклеточный рак головы и шеи, рак шейки и тела матки, рак молочной железы, саркома мягких тканей.

**Применение.** Назначают внутривенно (капельно, в течение 15-60 мин) по одной из 3 схем:

- ❖ 0,3-0,4 г/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели;
- ❖ 0,1 г/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 5 дней с повторением курса каждые 4-5 недели;
- ❖ 0,15 г/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем перерыв — 6 недель.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к другим препаратам, содержащим платину), тяжелые нарушения функции почек, миелосупрессия, кровотечения, беременность.

**Побочные эффекты.** Миелосупрессия (дозозависимая, иногда требующая заместительной гемотрансфузии), тромбоцитопения, лейкопения, анемия, повышение склонности к инфекционным заболеваниям, кровотечениям; тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, снижение остроты слуха, парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, нарушение функции печени, алопеция, повышение уровня креатинина и мочевины, гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия, повышение температуры, озноб, аллергические явления (кожная сыпь, зуд, анафилактикоидные реакции).

**События указания.** При предшествующем лечении миелосупрессивными препаратами и у больных с исходной гипофункцией костномозгового кроветворения дозу снижают на 20-25 %.

Рекомендуются еженедельный контроль клеточного состава крови и лабораторных показателей, характеризующих функцию печени и почек, неврологические обследования. Необходима корректировка доз у больных старше 65 лет, у пациентов с имеющимися нарушениями функции почек (в зависимости от клиренса креатинина) или при сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Взаимное усиление нефротоксичности
Диазоксид	Взаимное усиление нефротоксичности
Пропранолол	Взаимное усиление нефротоксичности

**Цисплатин** (международное название — Cisplatin)

**Фирменные названия:** Platamin, Platidiam, Platimit, Platinol, Cisplatin, Cisplatinum, Cisplatin-Teva, Cisplatin-Ebewe.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** раствор для инъекций, содержащий 0,0005 и 0,001 г активного вещества в 1 мл; сухое вещество для инъекций по 0,01 г; 0,025 и 0,05 г во флаконах; лиофилизированное сухое вещество для инъекций по 0,01; 0,025 и 0,05 г во флаконах; концентрат для инфузий 0,0005 г активного вещества в 1 мл.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Бифункционально алкилирует нити ДНК, подавляет биосинтез нуклеиновых кислот, вызывает гибель клеток. Двухступенчато превращается в активную форму. На первом этапе тормозит синтез ДНК, РНК и белка, а на втором образует метаболические продукты, действующие только на синтез ДНК. Комплексы платины с цисрасположением атомов галогенов могут образовывать устойчивые хелаты с пуриновыми и пиримидиновыми компонентами молекулы нуклеиновых кислот и таким путем формировать связи внутри одной нити или параллельных нитей двойной спирали ДНК. Способность вызывать регрессию первичных опухолей и метастазов отчасти обусловлена и влиянием на иммунную систему организма. Связывается с белками крови (альбуминами, трансферрином,  $\gamma$ -глобулином), с клеточными элементами плазмы, в том числе с эритроцитами. Цитотоксический эффект присущ только свободной фракции.

$T_{1/2}$  комплексообразования цисплатина с протеинами в условиях тканевых культур составляет менее 3 ч. Высокие концентрации определяются в коже, селезенке, надпочечниках, вилочковой железе, матке, костях. Быстро депонируется, преимущественно в печени, где подвергается биотрансформации, и почках. Экскретируется с мочой. После внутривенного болюсного введе-

ния кривая снижения концентрации в плазме носит двухфазный характер с  $T_{1/2}$  — 24-49 мин для быстрой фазы и 58-73 ч для медленной; при инфузионной в течение 1 ч аппликации эти значения составляют 23 мин и 67 ч соответственно. С мочой выводится 70-90 %: 17 % за 4 ч и 23 % за сутки.

**Показания к применению.** Метастатический рак яичника и яичек, рак мочевого пузыря, шейки матки, легких, головы, шеи.

**Применение.** Назначают внутривенно в дозе 0,05-0,12 г/м<sup>2</sup> каждые 3 недели. При комбинированном лечении дозы могут быть снижены до минимальной — 0,02 г/м<sup>2</sup> 1 раз в 3-4 недели. Терапия рака яичка в сочетании с винбластином и блеомицином проводится по следующей схеме (для цисплатина): 0,015-0,02 г/м<sup>2</sup> ежедневно, в течение 5 дней, каждые 3 недели.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, недостаточность функции почек, костного мозга, нарушение слуха, период беременности и лактации.

**Побочные эффекты.** Расстройства функции почек с повышением уровня креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови, тошнота, рвота, анорексия, снижение слуха (вплоть до глухоты), нарушение вкуса, периферическая нейропатия, судорожный синдром, миелосупрессия, изменение электролитного баланса (снижение уровня кальция, магния, калия, натрия в сыворотке крови), повышение уровня трансаминаз, аллергические, в том числе анафилактические реакции.

**Особые указания.** Для снижения нефротоксичности до начала лечения рекомендуется инфузия (в течение 8-12 ч) 1-2 л 5 % декстрозы или физиологического раствора; в течение последующих 24 ч необходимы адекватная гидратация и диурез (маннит с фуросемидом). В период терапии следует контролировать функцию почек, органов слуха, ЦНС.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминогликозиды	Не рекомендуется применять одновременно. Увеличение вероятности проявления токсического действия обоих препаратов
Маннитол	Уменьшение выведения с мочой цисплатина

### 19.1.3. Производные нитрозомочевины

**Ломустин** (международное название — Lomustine)

**Фирменные названия:** Belustine, Lomustin, CeeNu.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,04 г; капсулы по 0,01 г; 0,04 и 0,1 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** В клетках расщепляется с образованием метилкарбониевых ионов, которые атакуют нуклеофильные центры ДНК, РНК, белков и алкилируют их молекулы; повреждает трансляцию и транскрипцию в опухолевых клетках. Ингибирование синтеза ДНК связано с карбамоилированием ДНК-полимеразы и других ферментов репарации ДНК и повреждением ДНК-матрицы.

При внутривенном введении быстро выводится из кровотока и распределяется в тканях, проникает в клетки и субклеточные структуры. Избирательного накопления в опухолях не отмечено, хотя  $T_{1/2}$  для них больше, чем в нормальных тканях. Подвергается метаболическим превращениям: вначале образуются оксиметилдiazоний и изоцианат, затем оксиметилдiazоний ионизируется и превращается в ион метилдiazония, который либо трансформируется в более устойчивую таутомерную форму (дiazометан), либо распадается на метилкарбониевый ион и азот. Вызывает значительное количество хромосомных aberrаций в костном мозге и в клетках опухоли, коррекция которых не совпадает по времени у нормальных и опухолевых клеток. Так, скорость уменьшения хромосомных aberrаций в опухолевых клетках значительно ниже, чем в здоровых, а повреждение генетического аппарата носит более глубокий характер; нарушения кинетики пролиферации клеток и клеточного цикла проявляются в большей степени в ткани опухоли. Влияние на фазы клеточного цикла прежде всего выражено в замедлении прохождения клетками фазы S, когда и происходит значительное угнетение синтеза ДНК. Удлиняется прохождение фазы G<sub>2</sub>. Особенно высокочувствительны к ломустину клетки в стационарной фазе роста, что является одним из факторов, определяющих активность при солидных опухолях с низким пролиферативным пулом.

После перорального приема около 50 % выводится из организма в течение 24 ч. Период полувыведения ломустина и/или его метаболитов из сыворотки крови варьирует от 16 до 48 ч. Концент-

рация ломустина в тканях быстро становится близкой к концентрации в плазме крови. В связи с высокой растворимостью в липидах и практически полным отсутствием ионизации при физиологических значениях pH препарат хорошо проникает через ГЭБ.

**Показания к применению.** Лимфогранулематоз, миеломная болезнь, лимфосаркома, недифференцированный рак легкого, диссеминированная меланома кожи, некоторые опухоли головного мозга.

**Применение.** Назначают внутривенно, меняя вену для введения. Суточная доза составляет 0,006-0,008 г/кг, вводят 8-10 раз с интервалами 2-3 дня. Повторные курсы — через 4-5 недели.

**Противопоказания.** Кахексия, интоксикация, заболевания печени и почек, лейкопения, тромбоцитопения.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, диарея, лейко- и/или тромбоцитопения. При многократных внутривенных введениях могут возникать флебиты, пигментация и облитерация вен, при случайном попадании под кожу — некроз тканей, на кожу — контактный дерматит.

**Особенности применения.** Поскольку применение препарата может привести к нарушению функции печени и/или почек, необходимо периодически проводить исследование их функции.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Вакцины вирусные живые	Увеличение вероятности токсических эффектов или уменьшение действия вирусных вакцин. Необходим промежуток от 3 до 12 мес. после лечения ломустином перед применением вакцин
Клозапин	Риск угнетения костного мозга
Левамизол	Риск угнетения костного мозга

**19.1.4. Хлорэтиламины**

**Циклофосфамид** (международное название — Cyclophosphamide)

**Фирменные названия:** Cyclophosphan, Cytoxan, Endoxan, Endoxan-Asta.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,025 и 0,05 г; сухое вещество для инъекций по 0,1 г; 0,2 и 0,5 г во флаконах; лиофилизированное сухое вещество для инъекций по 0,1 г; 0,2 г; 0,5 г; 1,0 и 2,0 г во флаконах.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих алкилирующее действие. Алкилирующие метаболиты атакуют нуклеофильные центры белковых молекул, образуют поперечные “сшивки” между нитями ДНК и блокируют митоз опухолевых клеток. Обладает широким спектром противоопухолевой активности. Иммунодепрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации лимфоцитарных клонов (преимущественно В-лимфоцитов), участвующих в иммунном ответе. При длительном применении (в течение нескольких лет) возможно развитие вторичных злокачественных опухолей (отдаленный эффект): миело- и лимфопролиферативные заболевания, рак мочевого пузыря (особенно у больных с геморрагическим циститом), рак почечной лоханки.

Хорошо всасывается после приема внутрь (биодоступность — 75 %). Мало связывается с белками, но для некоторых активных производных связывание составляет 60 % и более. Биотрансформируется в печени (включая начальную активацию и последующее превращение) с образованием активных метаболитов. Проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.  $T_{1/2}$  — 3-12 ч. После внутривенного введения время достижения  $C_{max}$  в плазме (для метаболитов) составляет 2-3 ч. Экскретируется в основном с мочой в виде метаболитов (хлоруксусная кислота, акролеин и др.) и в неизменном виде (5-25 %); удаляется при проведении диализа. На фоне почечной недостаточности усиление выраженности токсических эффектов не наблюдалось.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Мелкоклеточный рак легкого, рак яичников, шейки и тела матки, молочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы, яичка; нейробластома, ретинобластома, ангиосаркома, ретикулосаркома, лимфосаркома, хронический лимфо- и миелолейкоз, острый лимфобластный, миелобластный, монобластный лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, опухоль Вильмса, опухоль Юинга, саркома мягких тканей, остеогенная саркома, герминогенные опухоли яичника, карциноматоз брюшины, про-

филактика реакции отторжения трансплантата (при пересадке почки), нефротический синдром, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, рассеянный склероз, гранулематоз Вегенера, грибвидный микоз.

**П р и м е н е н и е.** Дозу подбирают индивидуально, корректируют на основании клинического эффекта, степени выраженности токсического действия. Взрослым: внутрь (до еды, при диспепсии в несколько приемов во время еды), внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, в полости и местно. Возможные схемы: внутрь, внутримышечно, внутривенно — 0,2 г (0,003 г/кг) ежедневно или 0,4 г (0,006 г/кг) через день; внутривенно — 1,0 г (0,015 г/кг) 1 раз в 5 дней или 2,0-3,0 г (0,03-0,045 г/кг) 1 раз в 2-3 недели. Курсовая доза при всех схемах составляет 6,0-14,0 г. Внутриполостное введение осуществляют в дополнение к внутривенному — по 0,4-1,0 г при каждой пункции (дозу для внутривенного введения при этом уменьшают); после окончания основного курса лечения проводится поддерживающая терапия — 0,1-0,2 г 2 раза в неделю внутривенно или внутримышечно или 0,05-0,1 г 2 раза в сутки внутрь. В качестве иммунодепрессивного средства назначают из расчета 0,05-0,1 г в сутки (0,001-0,0015 г/кг/сут), при хорошей переносимости — 0,003-0,004 г/кг. Детям: при нефротическом синдроме — 0,0025-0,003 г/кг/сут.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, тяжелые нарушения функции почек, гипоплазия костного мозга, лейкопения (число лейкоцитов — меньше  $3,5 \times 10^9$ /л) и/или тромбоцитопения (число тромбоцитов — меньше  $120 \times 10^9$ /л), выраженная анемия, кахексия, беременность, кормление грудью.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Анорексия, стоматит, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, боль в желудке, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит, гепатит, желтуха, астения, головокружение, головная боль, спутанность сознания, нарушение зрения, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, кровотечения и кровоизлияния, кардиотоксичность, сердечная недостаточность, сердцебиение, геморрагический миоперикардит, перикардит; одышка, пневмонит, интерстициальный пневмосклероз, геморрагический цистит, уретрит, фиброз мочевого пузыря, атипия клеток мочевого пузыря, гематурия, учащенное, болезненное или затрудненное мочеиспускание, гиперурикемия, нефропатия, отеки нижних конечностей, гипер-

урикозурия, некроз почечных канальцев, аменорея, угнетение функции яичников, азооспермия, алопеция, гиперпигментация (ногтей, ладоней), внутрикожные кровоизлияния, сыпь, крапивница, зуд, гиперемия, отечность, боль в месте инъекции; анафилактикоидные реакции, болевой синдром (боль в спине, костях, суставах), лихорадочный синдром, озноб, развитие инфекций, синдром неадекватной секреции АДГ, гипергликемия, повышенные активности трансаминаз в крови.

Вызывает необратимые дегенеративные изменения половых желез, приводящие к аменорее или азооспермии (зависят от дозы, продолжительности введения и сочетания с другими противоопухолевыми средствами). Так, при назначении в препубертатном возрасте у девочек впоследствии отмечалось развитие фиброза яичников, исчезновение половых клеток, у мальчиков — олигоспермия или азооспермия, повышение секреции гонадотропина, атрофия яичек. Введение мужчинам до зачатия ребенка приводило к появлению пороков развития сердца и конечностей у детей.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Оценка соотношения риск/польза проводится при необходимости назначения в следующих случаях: ветряная оспа, опоясывающий герпес и другие системные инфекции, нарушение функции почек (мочекаменная болезнь, подагра и др.), печени, тяжелые заболевания сердца, угнетение функции костного мозга, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, сахарный диабет, гиперурикемия, цистит, олигофрения, предшествующая цитотоксическая или лучевая терапия, пожилой и детский возраст.

Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии. Следует строго соблюдать режим дозирования, в том числе в определенное время суток (особенно при комбинированной терапии) и не удваивать последующую дозу, если предыдущая пропущена. Для приготовления препаратов с целью применения у новорожденных не рекомендуется использовать разбавители, содержащие бензиловый спирт, так как возможно развитие смертельного токсического синдрома: метаболический ацидоз, угнетение ЦНС, нарушение дыхания, почечная недостаточность, гипотензия, судороги, внутричерепное кровоизлияние.

До начала и во время лечения (с небольшими интервалами) необходимо определение уровня гемоглобина или гематокрита,

числа или морфологии лейкоцитов, тромбоцитов, мочевины, билирубина, креатинина, концентрации мочевой кислоты, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, измерение диуреза, удельной плотности мочи, выявление микрогематурии. Выраженная лейкопения с наиболее низким числом лейкоцитов развивается через 7-12 дней после введения препарата. Уровень форменных элементов восстанавливается спустя 17-21 день. При уменьшении числа лейкоцитов (менее  $2,5 \times 10^9$ /л) и/или тромбоцитов — менее  $100 \times 10^9$ /л лечение необходимо прекратить до устранения симптомов гематотоксичности.

В течение всего курса лечения рекомендуется переливать донорскую кровь (100-125 мл 1 раз в неделю). С целью профилактики гиперурикемии и нефропатии, обусловленной повышенным образованием мочевой кислоты (часто возникают в начальный период лечения), перед терапией циклофосфамидом и в течение 72 ч после его применения рекомендуется адекватное потребление жидкости (до 3 л в сутки), назначение аллопуринола (в некоторых случаях) и применение средств, подщелачивающих мочу. Для профилактики геморрагического цистита (может развиться в течение нескольких часов или спустя несколько недель после введения) следует принимать утром (основная часть метаболитов выводится до сна), как можно чаще опорожнять мочевой пузырь. При появлении первых признаков геморрагического цистита лечение прекращается до устранения симптомов заболевания.

С целью ослабления диспептических явлений возможен прием циклофосфамида в малых дозах в течение суток. Частичная или полная алопеция, наблюдаемая во время лечения обратима и после завершения курса лечения нормальный рост волос восстанавливается (структура и цвет могут быть изменены). При появлении озноба, лихорадки, кашля или охриплости, боли в нижней части спины или в боку, болезненного или затрудненного мочеиспускания, кровотечений или кровоизлияний, гематурии или мелены следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Возникновение тромбоцитопении обуславливает необходимость крайней осторожности при выполнении инвазивных процедур и стоматологических вмешательств, регулярного осмотра мест внутривенного введения, кожи и слизистых оболочек (для выявления признаков кровоточивости), ограничения частоты венопункций и отказа от внутримышечных инъекций, контроля содержания крови в моче, рвотных массах, кале. Таким пациен-

там необходимо с осторожностью бриться, делать маникюр, чистить зубы, пользоваться зубными нитями и зубочистками, избегать падений и других повреждений, а также приема алкоголя и аспирина, повышающих риск желудочно-кишечных кровотечений. Следует отсрочить график вакцинации (проводить по прошествии 3-12 мес. после завершения последнего курса химиотерапии) больному и проживающим с ним членам семьи (следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита). Рекомендуется исключить контакт с инфекционными больными или использовать неспецифические мероприятия для профилактики инфекций (защитная маска и т.п.). Во время лечения следует использовать адекватные меры контрацепции. В случае контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа). Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.).

При выполнении диагностических тестов (кожная проба на кандидоз, эпидемический паротит, трихофитию, туберкулиновая проба) возможно подавление положительной реакции, а при проведении метода Папаниколау — получение ложноположительных результатов. Раствор для инъекций с использованием нелиофилизированного или лиофилизированного порошка готовят путем добавления воды для инъекций (стерильной или бактериостатической с использованием в качестве консерванта только парабена) во флаконы (концентрация циклофосамида составляет 0,02 в мл). Приготовленный раствор устойчив при комнатной температуре в течение 24 ч, в холодильнике — 6 дней. Для введения путем внутривенной инфузии добавляют в растворы для парентерального введения. Если раствор приготовлен не на бактериостатической воде, его следует использовать в течение 6 ч. При химиотерапии у новорожденных детей в качестве разбавителя исключается использование бензилового спирта.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Адриамицин	Усиление кардиотоксического действия адриамицина
Аллопуринол	Ослабление действия аллопуринола

## Клиническая фармакология

Аминазин	Усиление действия циклофосфамида
Барбитураты	Усиление действия циклофосфамида
Глюкокортикоиды	Ослабление действия циклофосфамида
Гормоны щитовидной железы	Усиление действия циклофосфамида
Дигоксин	Возможно снижение всасывания дигоксина
Доксорубин	Усиление кардиотоксического действия доксорубина
Иммунодепрессанты	Риск возникновения инфекции
Инсулин	Усиление действия инсулина
Клозапин	Риск угнетения костного мозга
Левамизол	Риск угнетения костного мозга
Ловастатин	Увеличение риска кардио- и нефротоксического действия
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Повышение действия циклофосфамида
Пероральные гипогликемические препараты	Усиление действия пероральных противодиабетических средств
Теofilлин	Усиление действия циклофосфамида
Трициклические антидепрессанты	Усиление действия циклофосфамида
Хлорамфеникол	Ослабление действия циклофосфамида
Цитарабин	Усиление кардиотоксического действия цитарабина

## 19.2. Антиметаболиты

**Антиметаболитами** называют вещества, близкие по химической структуре к эндогенным продуктам обмена веществ и ингибирующие превращение и физиологическую активность этих метаболитов.

Противоопухолевую активность антиметаболитов обнаружили в начале 60-х гг. Оказалось, что метотрексат, являющийся антиметаболитом фолиевой кислоты, эффективен при некоторых опухолях человека, особенно при хориокарциноме у женщин и при острой лейкемии.

К антиметаболитам, применяемым в качестве противоопухолевых средств, относят структурные аналоги не только фолиевой кислоты (метотрексат), но и пуринов (меркаптопурин и др.), пиримидинов (фторурацил и др.). Цитостатическое действие всех этих соединений связано с нарушением синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Антагонисты фолиевой кислоты ингибируют фолат-редуктазу, восстанавливающую фолиевую кислоту в ее активную форму — тетрагидрофолиевую кислоту; последняя вместе с соответствующей трансферазой катализирует перенос одноуглеродистых фрагментов в процессе синтеза нуклеиновых кислот. Аналоги пуринов нарушают биосинтез пуриновых нуклеотидов. Противоопухолевое действие пиримидинов обусловлено их превращением в опухолевых клетках в активные ингибиторы тимидин-синтазы, участвующей в синтезе нуклеиновых кислот.

**Меркаптопурин** (международное название — Mercaptopurine)

**Фирменные названия:** Mercaptopurin, Puri-Netol.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,05 г.

**Фармакологические свойства.** Трансформируется в меркаптопуринфосфорибозил, который под влиянием тиопуринометилтрансферазы превращается в метилмеркаптопурин. Оба они угнетают глутамин-5-фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазу — первый фермент в синтезе пуриновых рибонуклеотидов; в результате нарушается митотический цикл (S-фаза), особенно в быстро пролиферирующих клетках костного мозга и опухолей, тормозится рост злокачественных новообразований и проявляется цитотоксический эффект.

Всасывание в ЖКТ неполное (до 50 %). При внутривенном введении  $T_{1/2}$  составляет 21 мин у детей и 47 мин у взрослых. Связывание с белками плазмы — около 20 %. Плохо проходит через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в ликворе в незначительных количествах. Метаболизируется в печени. Выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов. После приема внутрь 46 % дозы экскретируется в первые 24 ч с мочой.

**Показания к применению.** Острый лимфолейкоз, острый миелолейкоз, хронический миелобластный, лимфобластный и миеломнобластный лейкоз (индукция ремиссии и поддерживающая терапия), истинная полицитемия, болезнь Крона.

**Применение.** Начальная доза внутрь для взрослых составляет 0,0025 г/кг или 0,08-0,1 г/м<sup>2</sup> в сутки однократно или в разделенных дозах; возможно повышение дозы до 0,005 г/кг/сут в течение 4 недель. Поддерживающая доза: внутрь — 0,0015-0,0025 г/кг или 0,05-0,1 г/м<sup>2</sup> в сутки однократно или в несколько приемов. Детям назначают внутрь по 0,0025 г/кг или 0,075 г/м<sup>2</sup> в сутки однократно или в разделенных дозах.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, резистентность опухоли, угнетение функции костного мозга, ветряная оспа, опоясывающий герпес и другие инфекции, нарушение функции печени и почек, подагра или почечнокаменная болезнь в анамнезе, беременность, кормление грудью.

**Побочные эффекты.** Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, снижение иммунитета и предрасположенность к инфекциям, гиперурикемия или нефропатия, нарушения деятельности печени, холестаза, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, кандидозоподобные состояния, язвенные поражения полости рта и кишечника, гиперпигментация кожи, кожная сыпь, зуд; при применении во время беременности возможны гибель плода и эмбриопатии.

**События указаний.** В сочетании с живыми вирусными вакцинами может вызывать интенсификацию процесса репликации вакцинного вируса, усиление побочного действия вакцины и снижение выработки антител в ответ на введение как живых, так и инактивированных вакцин.

Пациент должен быть предупрежден о токсичности препарата и недопустимости его применения без консультации с врачом. Не следует применять при беременности и в период кормления грудью. Может повышать риск вторичного рака и нефропатии (обусловленной повышением образования мочевой кислоты). Следует с осторожностью применять после терапии цитостатическими препаратами или облучения.

Лечение должно проводиться под тщательным клиническим и гематологическим контролем. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости — аллопуринол и подщелачивание мочи. При уменьшении количества лейкоцитов и тромбоцитов ниже допустимого уровня, склонности к кровотечениям или появлении желтухи меркаптопурин

следует отменить. В период лечения любого из половых партнеров рекомендуется использовать контрацепцию.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Адренокортикотропный гормон	Увеличение риска развития инфекции и вторичных опухолей
Азатиоприн	Увеличение риска развития инфекции и вторичных опухолей
Аллопуринол	Снижение метаболизма меркаптопурина
Винкристин	Взаимное усиление действия и токсичности
Глюкокортикоиды	Увеличение риска развития инфекции и вторичных опухолей
Изониазид	Увеличение риска гепатотоксического действия
Клозапин	Риск угнетения костного мозга
Левамизол	Риск угнетения костного мозга
Ловастатин	Увеличение риска нефротоксического и кардиотоксического действия
Метотрексат	Взаимное усиление действия и токсичности
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов
Парацетамол	Увеличение вероятности гепатотоксического действия
Пробенецид	Взаимное усиление действия и токсичности
Хлорамфеникол	Взаимное повышение токсического действия обоих препаратов

**Метотрексат (международное название — Methotrexate)**

**Фирменные названия:** Methotrexat-Teva, Methotrexat-Ebewe.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,0025 г; сухое вещество для инъекций по 0,005 г; 0,02 г; 0,05 г; 0,5 и 1,0 г во флаконах; лиофилизированное сухое вещество для инъекций по 0,005 г; 0,05 г; 0,5 и 1,0 г во флаконах; раствор для инъекций во флаконах, содержащих по 0,005 г; 0,02 г; 0,05 и 1,0 г активного вещества.

**Фармакологические свойства.** Ингибирует дигидрофолатредуктазу, превращающую дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, являющуюся донором одноуглеродистого фрагмента в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата. Подавляет синтез ДНК, тормозит репаративные и пролиферативные процессы. Наиболее чувствительны активно делящиеся клетки опухолей, костного мозга, эмбриона и слизистых оболочек полости рта, кишечника, мочевого пузыря.

Быстро и полно всасывается из ЖКТ (биодоступность — около 60 %). У детей с лейкемией показатель абсорбции колеблется от 23 до 95 %.  $C_{\max}$  определяется через 1-2 ч при пероральном и через 30-60 мин при внутримышечном введении. Половина циркулирующего в сосудистом русле количества связана белками. Объем распределения — 0,18 л/кг. Не проникает через гематоэнцефалический барьер, но секретируется в грудное молоко. Метаболизируется ферментами кишечной микрофлоры, гепатоцитов и других клеток с образованием активного метаболита — полиглутамата (ингибитора дигидрофолатредуктазы и тимидилатсинтазы).  $T_{1/2}$  дозозависимый и составляет 3-10 ч при использовании малых и 8-15 ч — больших доз препарата. 90 % введенной дозы выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции и менее 10 % с желчью (с последующей реабсорбцией в кишечнике) в течение 24 ч.

**Показания к применению.** Хорионкарцинома, острый лимфолейкоз, рак груди, эпидермоидный рак головы и шеи, рак легких, болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы, остеосаркома, псориаз, ревматоидный артрит, бронхиальная астма (стероидзависимая форма), ювенильный ревматоидный артрит, синдром Фелти, синдром Рейтера, реакция “трансплантат против хозяина”, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, красный плоский лишай, грибковидный микоз (местное лечение), псориазический артрит, ретикулярная эритродермия, нейрорлейкоз, синдром Сезари.

**Применение.** В комплексной терапии лейкозов назначают взрослым по 0,03 г внутрь 2 раза в неделю. При интенсивном курсе — 0,02-0,025 г внутрь ежедневно в течение 5 дней с интервалами между курсами 2-3 недели. Для парентерального введения содержимое ампулы растворяют в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Инфузию проводят в течение 3-4 ч. Взрослым

вводят в дозе 0,01-0,03 г (суточная доза — 0,03 г) 1-2 раза в неделю или 1 раз в 4 дня. Для детей максимальная суточная доза — 0,02 г/м<sup>2</sup>. Курс лечения — 2 недели. Парентерально: детям в возрасте до 7 лет — 0,003-0,005 г (курсовая доза — 0,009-0,015 г), 7-14 лет — 0,005-0,015 г (курсовая доза — 0,015-0,045 г).

При терапии хорионкарциномы матки назначают по 0,05 г внутрь 1 раз в неделю. Курсовая доза — 0,3-0,4 г. Интервал между курсами — не менее одного месяца. При интенсивном курсе — 0,02-0,025 г внутрь ежедневно в течение 5 дней. Интервал между курсами — 1-2 недели. Парентерально вводят внутривенно в дозе 0,02 г ежедневно в течение 5 дней. Курсы повторяют 2-4 раза при первичном лечении с интервалами 2-4 недели, при поддерживающей терапии — 1-2 раза. При терапии нейролейкоза в спинномозговой канал вводят 0,005-0,01 г (0,01 г/м<sup>2</sup>) с интервалами 3-4 дня. При лечении псориаза назначают по 0,0025-0,005 г внутрь 2-3 раза в сутки 1 раз в неделю или 0,0025 г 3-4 раза в сутки курсами по 5-7 дней с 3-дневными перерывами; ревматоидного артрита — по 0,005-0,015 г внутрь с интервалами между приемами отдельных доз 12-24 ч 1 раз в неделю. Курс лечения — 18 мес.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, иммунодефицит, анемия (в том числе гипо- и апластическая), лейкопения, тромбоцитопения, заболевания печени, период беременности и кормления грудью.

**Побочные эффекты.** Головная боль, нарушение зрения, сонливость, афазия, парезы, судороги, интерстициальный пневмонит, гингивит, фарингит, язвенный стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея, мелена, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, поражение печени, острая почечная недостаточность, азотемия, цистит, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, присоединение вторичной (бактериальной, вирусной, грибковой, протозойной) инфекции, дисменорея, олигоспермия, алопеция, экхимоз, угревидные высыпания, фурункулез, гиперпигментация кожи, аллергические реакции (лихорадка, озноб, кожные высыпания).

**Особые указания.** Одновременно с парентеральным введением необходимо назначать не менее 2 л жидкости в сутки и 40 мл 4,2 % раствора натрия гидрокарбоната внутривенно (для ощелачивания мочи). Во время терапии у больных не реже 3 раз

в неделю проводят исследование форменных элементов в периферической крови. Применение в суточной дозе 0,005 г и выше проводится только под контролем концентрации в плазме крови.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Повышение вероятности гепатотоксического действия
Аспарагиназа	Нарушение поглощения метотрексата клетками, уменьшение выраженности клинического и токсического эффектов. Целесообразность сочетания изучается
Ацетилсалициловая кислота	Конкуренция за связь с альбуминами и уменьшение выведения с мочой. Опасное сочетание, необходим контроль концентрации метотрексата в плазме крови
Блеомицин	Нарушение поглощения метотрексата клетками, уменьшение выраженности клинического и токсического эффектов. Целесообразность сочетания изучается
Винбластин	Нарушение поглощения метотрексата клетками, уменьшение выраженности клинического и токсического эффектов. Целесообразность сочетания изучается
Винкристин	Нарушение поглощения метотрексата клетками, уменьшение выраженности клинического и токсического эффектов. Целесообразность сочетания изучается
Гидрокортизон	Нарушение поглощения метотрексата клетками, уменьшение выраженности клинического и токсического эффектов. Целесообразность сочетания изучается
Изониазид	Возрастает риск гепатотоксического действия
Канамицин	Нарушение поглощения метотрексата клетками, уменьшение выраженности клинического и токсического эффектов. Целесообразность сочетания изучается
Ко-тримоксазол	Увеличение риска развития побочных эффектов метотрексата
Левамизол	Риск угнетения костного мозга

Клиническая фармакология  
противоопухолевых лекарственных средств

Метилпреднизолон	Нарушение поглощения метотрексата клетками, уменьшение выраженности клинического и токсического эффектов. Целесообразность сочетания изучается
НПВП	Увеличение риска развития побочных эффектов метотрексата
Пенициллин G	Нарушение поглощения метотрексата клетками, уменьшение выраженности клинического и токсического эффектов. Целесообразность сочетания изучается
Тетрациклины	Повышение абсорбции метотрексата из ЖКТ
Фолиевая кислота	Снижение действия метотрексата
Фторурацил	Снижение действия метотрексата
Хлорамфеникол	Повышение абсорбции метотрексата из ЖКТ

**Фторурацил** (международное название — Fluorouracil)

**Фирменные названия:** Fluorouracil-Teva, 5-Fluorouracil-Ebewe, Phthoruracil, Фторурацил-Дарница.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций, содержащий в 1 мл 0,025 и 0,05 г активного вещества.

**Фармакологические свойства.** Антиметаболит урацила, конкурирует с ним за тимидилатсинтетазу и нарушает образование ДНК и РНК. Останавливает превращение дезоксиуридиловой кислоты в тимидиловую, так как ингибирует тимидилатсинтетазу, что приводит к дефициту тимидина и гибели клеток (особенно быстро делящихся, поскольку именно они накапливают фторурацил, как, впрочем, и урацил).

Легко проходит гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический, и распределяется по тканям и биожидкостям (спинномозговой, внеклеточной).  $T_{1/2}$  — 8-22 мин, зависит от вводимой дозы. Метаболизируется преимущественно в печени, образуя неактивные продукты. В течение 6 ч в неизменном виде выводится с мочой менее 20 % однократной дозы (внутривенное введение). Очень небольшое количество фторурацила может выделяться с желчью.

**Показания к применению.** Злокачественные опухоли молочной железы, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки и других отделов толстого кишечника.

**Применение.** Назначают внутривенно (болусно или капельно). Режим дозирования индивидуальный, с учетом массы тела; максимальная суточная доза — 1,0 г. Инфузионно вводят из расчета 0,015 г на килограмм массы тела в сутки в 300-500 мл 5 % раствора глюкозы в течение 4 ч. Проводят ежедневно и прекращают с появлением первых побочных эффектов (стоматит, диарея, лейкопения, тромбоцитопения). После уменьшения их выраженности и увеличения количества лейкоцитов до 3000-4000/мм<sup>3</sup> или тромбоцитов до 80000-100000/мм<sup>3</sup> вводят 0,012 г/кг в сутки в течение 3 дней, а затем (если побочные эффекты отсутствуют) — 0,006 г/кг на 5-й, 7-й и 9-й дни и наконец — 0,005-0,01 г/кг 1 раз в неделю. В сочетании с другими цитотоксическими препаратами или лучевой терапией вводят 0,005-0,007 г/кг ежедневно капельно.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, кахексия, аплазия костного мозга, тяжелые системные инфекции (или угроза их развития).

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, стоматит, эзофагит, проктит, диарея, лейкопения, преимущественно гранулоцитопения, тромбоцитопения, атаксия, головокружение, мышечная слабость, нистагм, невнятная речь, расстройство глазодвигательных функций, стенокардия, ишемия и инфаркт миокарда, кардиомиопатия, случаи внезапной смерти (крайне редко), кожная сыпь; в отдельных случаях — алопеция (обратимая), частичная потеря ногтей, дерматит и гиперпигментация в области ногтевого ложа и других частях тела.

**Особые указания.** Начальная доза должна быть уменьшена на 1/3 или 1/2 в следующих случаях: снижение массы тела, период менее 30 дней после обширного хирургического вмешательства, недостаточная функция костного мозга, нарушение функции печени или почек. Следует соблюдать крайнюю осторожность при введении больным, которые подвергались воздействию высоких доз радиации на область малого таза или получали алкилирующие препараты. Поскольку нет данных о безопасности назначения в период беременности, у женщин с сохраненной детородной функцией следует использовать только

в сочетании с адекватной контрацепцией. Кормящие женщины, получающие фторурацил, должны отказаться от грудного вскармливания.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аллопуринол	Снижение токсичности и эффективности фторурацила
Аминофеназон	Не допустим одновременный прием с фторурацилом
Гризеофульфин	Повышение эффективности фторурацила
Изониазид	Повышение эффективности фторурацила
Митомицин	Развитие гемолитического уремического синдрома
Противоопухолевые препараты (метотрексат, циклофосфамид, доксорубин и др.)	Повышение токсичности и эффективности фторурацила
Сульфаниламидные препараты	Не допустим одновременный прием с фторурацилом
Фенилбутазон	Не допустим одновременный прием с фторурацилом

**Капецитабин** (международное название — Capecitabine)

**Фирменное название:** Xeloda.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,15 и 0,5 г.

**Фармакологические свойства.** В опухолевой ткани под влиянием тимидинфосфорилазы превращается в 5-фторурацил. При раке молочной железы, желудка, поперечно-ободочной и прямой кишки, шейки матки и яичника концентрации 5-фторурацила в первичной опухоли значительно выше, чем в окружающих здоровых тканях (соотношение геометрической средней — 2,5) и плазме (соотношение геометрической средней — 14). В процессе внутриклеточных превращений образуются цитостатически активные метаболиты (5-фтор-2-дезоксифторуридина монофосфат и 5-фторуридина трифосфат). Они ковалентно связываются с тимидилатсинтазой, подавляют образова-

ние тимидина из урацила, нарушают транскрипцию, считывание информации РНК и синтез белка.

Быстро и полностью всасывается в ЖКТ (прием пищи уменьшает скорость абсорбции). Подвергается интенсивной биотрансформации с образованием 5'-дезоксипри-5-фторцитидина (5'-ДФЦТ) при участии карбоксилэстеразы печени и 5'-дезоксипри-5-фторуридина (5'-ДФУР) под действием цитидиндезаминазы печени и опухолевых тканей.  $C_{max}$  достигается через 1,5 ч, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР — спустя 2 ч после приема. Капецитабин связывается с альбумином плазмы на 54 %, 5'-ДФЦТ — на 10 %, 5'-ДФУР — на 62 % и 5-фторурацила на 10 %.  $T_{1/2}$  капецитабина — 0,7-1,1 ч. Основным метаболитом является  $\alpha$ -фтор- $\beta$ -аланин (ФБА), продукт распада 5-фторурацила, который достигает  $C_{max}$  в плазме через 3 ч после приема и  $T_{1/2}$  — 3-4 ч. В моче обнаруживается 84 % принятой дозы, 57 % в виде ФБА. Экскреция с мочой является основным путем выведения ФБА и незначительным для 5'-ДФУР и 5-фторурацила, при снижении клиренса креатинина на 50 % концентрации ФБА повышаются на 45 %. Средняя продолжительность лечебного эффекта составляет 8 мес.

**Показания к применению.** Рак молочной железы (местно-распространенный или метастазирующий), при неэффективности паклитаксела и препаратов антрациклинового ряда, или наличии противопоказаний к химиотерапии антрациклинами; рак яичников; колоректальный рак.

**Применение.** Внутрь, запивая водой, через 30 мин после еды (не позже). Суточная доза — 2500 мг/м<sup>2</sup>, в 2 приема (утром и вечером) в течение 2 недель. После недельного перерыва курс повторяют.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату (в том числе к 5-фторурацилу и другим фторпиримидинам) в анамнезе, период беременности.

**Ограничения к применению.** ИБС, гипербилирубинемия, метастатические поражения печени с нарушениями ее функции, почечная недостаточность, пожилой или детский возраст.

**Побочные эффекты.** Утомляемость, слабость, астения, повышение температуры тела, миалгии, боли в конечностях или поясничной области, сонливость, головная боль, парестезии, головокружение, нарушение вкуса, бессонница, анорексия, сни-

жение аппетита, усиление слезоотделения, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боли в животе, запор, диспепсия, сухость во рту, ладонно-подошвенный синдром (онемение, парестезии, покальвание, отеки, покраснение, шелушение, образование волдырей и резкий болевой синдром), дерматит, эритематозная сыпь, алопеция, очаговое шелушение, гиперпигментация, сухость или трещины кожи, зуд, инфекционные заболевания, кандидоз полости рта, обезвоживание, уменьшение массы тела, отеки нижних конечностей, анемия, уменьшение числа лимфоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, гранулоцитов, повышение уровня билирубина.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Во время лечения необходим тщательный врачебный контроль с целью своевременного выявления признаков передозировки (диарея, тошнота, стоматит, ладонно-подошвенный синдром, гипербилирубинемия). При возникновении симптомов токсикоза, в зависимости от их выраженности, возможно проведение симптоматической терапии, снижение дозы, перерыв в лечении или полная отмена препарата.

Если дозу пришлось снизить, увеличивать ее впоследствии нельзя. На фоне ИБС во время лечения необходимо тщательное наблюдение, направленное на выявление признаков кардиотоксичности (возможны инфаркт миокарда, стенокардия, аритмия, кардиогенный шок, внезапная смерть). Пациентам с метастазами в печень требуется лабораторный контроль ее функций. Следует иметь в виду, что с возрастом увеличивается чувствительность к токсическому действию 5-фторурацила.

Женщины детородного возраста во время лечения должны использовать надежные методы контрацепции. Если беременность возникает во время терапии, следует предупредить пациентку о возможной опасности для плода. На время лечения исключается грудное вскармливание.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Антациды, содержащие гидроксиды алюминия и магния повышают концентрации капецитабина и 5'-ДФЦР в плазме

Антикоагулянты (производные кумарина)	При одновременном приеме с кумариновыми антикоагулянтами либо при назначении последних ранее 1 мес. после окончания лечения капецитабином возможны нарушения показателей свертывания и кровотечения
Соривудин	Усиление токсичности капецитабина (соривудин угнетает дигидропиримидиндегидрогеназу)
Циклофосфамид	В комбинации с циклофосфамидом возможно усиление цитотоксичности (в опухолевой ткани повышается активность тимидинфосфорилазы)

### 19.3. Противоопухолевые лекарственные средства растительного происхождения

Основными препаратами этой группы являются винбластин, винкристин, этопозид и др.

Винбластин и винкристин — алкалоиды, выделенные из растения *Vinca rosea* L., колхамин и колхицин — из клубнелуковиц *Colchicum Speciosum* Stev., подофиллин — из корневищ с корнями *Podophyllum peltatum* L.

Действие этих алкалоидов обусловлено способностью связываться с молекулами тубулина, тормозить образование митозного веретена и блокировать митоз, т.е. останавливать митотическое деление клеток на стадии метафазы.

Этопозид является ингибитором топоизомеразы ДНК: воздействуя на ее пространственную (топологическую) структуру, этопозид тормозит клеточный цикл, задерживая пролиферацию клеток.

#### 19.3.1. Винкаалкалоиды

**Винкристин** (международное название — Vincristine)

**Фирменные названия:** Vincristin, Vincristine, Vincristine Pierre Fabre, Vincristin-Teva, Oncovin, Oncostin.

**Форма выпуска:** сухое вещество для инъекций по 0,0005 и 0,001 г во флаконах; раствор для инъекций, содержащий 0,001 или 0,002 г в 1 мл.

**Фармакологические свойства.** Винкристин блокирует митоз клеток на стадии метафазы путем денатурации тубулина. Избирательно блокирует репликацию ДНК и угнетает синтез РНК.

После внутривенного введения более 90 % связывается с тканями. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. Кинетика выведения — трехфазная.  $T_{1/2}$  — 19-155 ч. 80 % выводится с фекалиями и мочой.

**Показания к применению.** Острый лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, рабдомиосаркома, саркомы костей и мягких тканей, саркома Юинга, нейробластома, опухоль Вильмса, рак молочной железы, эпителиома и мелкоклеточный рак легких, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (при отсутствии эффекта от спленэктомии и терапии глюкокортикоидами), солидные опухоли у взрослых (как компонент химиотерапии).

**Применение.** Назначают внутривенно струйно или капельно. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Разовая доза для взрослых — 0,001-0,0014 г/м<sup>2</sup> (максимум — 0,002 г/м<sup>2</sup>), курсовая — 0,01-0,012 г/м<sup>2</sup>. При нарушениях функции печени используют меньшие дозы. Детям назначают 0,0015 г/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4-6 недель.

**Противопоказания.** Гипоплазия костного мозга, заболевания нервной системы, период беременности и кормления грудью (кормящие матери должны отказаться от грудного вскармливания).

**Побочные эффекты.** Боли в животе, тошнота, паралитическая кишечная непроходимость, нейропатия, выпадение некоторых видов чувствительности и сухожильных рефлексов, тяжелые парестезии, боли в челюстях, атаксия, уменьшение мышечной силы, поражения черепно-мозговых нервов, алоpecia, умеренная лейкопения, тромбоцитопения, уратная нефропатия, нарушение секреции АДГ, полиурия, дизурия, лихорадка.

**События указания.** Для профилактики острой уратной нефропатии требуется регулярно следить за содержанием мочевой кислоты в плазме и обеспечивать адекватный диурез. Не рекомендуется назначать на фоне лучевой терапии или применении препаратов, поражающих органы кроветворения (из-за возможного взаимного увеличения миелотоксического действия), за

исключением специальных программ химиотерапии с индивидуальным подбором дозы. В процессе лечения необходимо ежедневно контролировать число лейкоцитов в крови.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аспарагиназа	Снижает выведение аспарагиназы
Митомицин С	Вероятность развития угнетения дыхания и бронхоспазма
Противоподагрические средства	Снижение действия противовоспалительных средств

**19.3.2. Ингибиторы топоизомеразы ДНК**

**Этопозид** (международное название — Etoposide)

**Фирменные названия:** Etoposid, Etoposid-Teva, Etoposid-Ebewe, Vepesid, Laster.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций, содержащий 0,02 г активного вещества в 1 мл; концентрат для инфузий и для приготовления раствора для приема внутрь, содержащий 0,02 г активного вещества в 1 мл.

**Фармакологические свойства.** Блокирует G<sub>2</sub>-фазу клеточного цикла, вызывая гибель клеток, а позднее и клеток в S-фазе. Считают, что механизм цитотоксического действия предполагает опосредствованную стимуляцию разрыва цепи ДНК без прямого влияния на нее. Цитотоксическая активность усиливается в зависимости от продолжительности введения и концентрации препарата.

При концентрации 10 мкг/мл связывается с белками плазмы примерно на 90 %. После внутривенного введения кинетика препарата описывается двухфазной моделью с T<sub>1/2</sub> в первую фазу в среднем 1,5 ч и во вторую — 4-11 ч. Общий клиренс составляет 16-36 мл/мин/м<sup>2</sup>. Не кумулирует при назначении в течение 5 дней в дозе 0,1 г/м<sup>2</sup>. Проникает через плаценту и гематоэнцефалический барьер. Поступает в ткань опухоли мозга

быстрее, чем в здоровую ткань мозга. Выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов (40-60 % — в течение 48-72 ч), с калом (менее 16 % — в течение 72 ч).

**Показания к применению.** Мелкоклеточный рак легкого, рак яичка, хорионкарцинома, саркома Юинга, саркома Капоши, нейробластома, рабдомиосаркома, рак молочной железы, рак яичка, неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз, острый миелоидный лейкоз.

**Применение.** Назначают внутривенно (капельно), растворив в физиологическом растворе (в течение 30-45 мин) по одной из схем: 0,1 г/см<sup>2</sup> — с 1-го по 5-й день, повторные курсы с интервалом в 3 недели; 0,12 г/см<sup>2</sup> — 1-й, 3-й, 5-й дни, курсы повторяют через 3 недели; 0,2 г/см<sup>2</sup> 1 раз в неделю — 4 инъекции.

Внутрь — в дозе 0,06-0,3 г/см<sup>2</sup> ежедневно в течение 5 дней каждые 2-4 недели.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, нейтропения, тромбоцитопения, нарушения функции печени и почек, период беременности.

**Побочные эффекты.** Угнетение кроветворения, некротическая энтеропатия, токсический гепатит, артериальная гипотензия (при быстром внутривенном введении), нарушения функций сердца. Редко — поражения ЦНС, обратимая алопеция, флебит в месте введения, аллергические реакции.

**Особые указания.** Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт проведения химиотерапии, и при наличии условий, необходимых для купирования осложнений лечения (стерильный бокс, достаточный арсенал антибиотиков, возможность проведения заместительной терапии компонентами крови).

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антихолинэстеразные средства	Риск угнетения костного мозга
Клозапин	Риск угнетения костного мозга

### 19.3.3. Таксаны

**Доцетаксел** (международное название — Docetaxel)

**Фирменное название:** Taxotere.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** концентрат для инфузий во флаконах, содержащих по 0,02 и 0,08 г активного вещества.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Повреждает микротубулярную сеть в клетках на стадии митоза и в интерфазе. Связывается со свободным тубулином, стимулирует сбор тубулина в стабильные микротрубочки и препятствует их распаду. В результате образуются связки микротрубочек, которые стабилизируются, теряют способность к нормальному функционированию, что приводит к ингибированию митоза в клетках.

После однократного внутривенного введения  $0,1 \text{ г/м}^2$  средняя  $C_{\text{max}}$  составляет  $3,7 \text{ мкг/мл}$ , средние величины системного клиренса —  $21 \text{ л/ч/м}^2$ . Фармакокинетический профиль описывается трехфазной моделью с  $T_{1/2}$  для  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -фаз — 4 мин, 36 мин и 11,4 ч соответственно. Начальное быстрое снижение отражает выход доцетаксела на периферию, а терминальная фаза обусловлена сравнительно медленным оттоком из периферических отделов. Равновесный объем распределения 113 л. В крови на 94 % связывается с белками (кислые  $\alpha_1$ -гликопротеины, альбумины, липопротеины). Около 6 % введенной дозы выводится с мочой и 75 % — с фекалиями, преимущественно в виде метаболитов. Биотрансформация проходит при участии изоферментов цитохрома  $P_{450} 3A$ .

При прогрессировании рака молочной железы на фоне стандартной терапии с антрациклинами в 47 % случаев вызывает положительные результаты, причем в 43 % — в клинических ситуациях с висцеральными метастазами. Монотерапия при метастазах рака молочной железы в печень эффективна в 70 %, а при сочетании с антрациклинами — в 80 %. Эффективность при терапии немелкоклеточного рака легкого составляет 27-38 %. Может использоваться при резистентности к препаратам платины. В этом случае проявляет эффективность 22-27 %.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Рак молочной железы (локализованный и с метастазами, в том числе резистентный к антрациклинам) и яичников; немелкоклеточный рак легкого.

**Применение.** Назначают внутривенно (медленно, инфузия длится не менее 1 ч). Обычная доза —  $0,1 \text{ г/м}^2$  (монотерапия) однократно каждые 3 недели или  $0,06\text{-}0,085 \text{ г/м}^2$  (комбинированная терапия) однократно каждые 3 недели. Разводят в специальном растворителе (может сохранять свои свойства в течение 24 ч при температуре  $2\text{-}8 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Непосредственно перед использованием раствор разбавляют в 250 мл физиологического раствора или 5 % глюкозы.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, нейтропения (менее  $1500 \text{ клеток/мм}^3$ ), нарушение функции печени (повышение уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы), период беременности и лактации (на время лечения следует прекратить грудное вскармливание).

**Побочные эффекты.** Нейтропения, в отдельных случаях — тромбоцитопения, анемия; тошнота, рвота, диарея, стоматит; понижение АД, реже — артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность; периферические нейропатии — чувствительные (парестезия, боль, жжение) и двигательные (слабость); задержка жидкости, редко — отеки (при повторных курсах лечения); артралгия, миалгия, астения; повышение уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы в сыворотке крови; реакции гиперчувствительности: локализованные высыпания на руках, ногах, лице, кожный зуд, алопеция, редко — гипотензия, бронхоспастические реакции, генерализованные кожные высыпания.

**Особые указания.** Лечение проводится при участии опытного специалиста по противоопухолевой терапии. Необходим регулярный мониторинг показателей периферической крови. Для предотвращения развития побочных эффектов рекомендуется за 1 день до начала лечения назначить дексаметазон внутрь в суточной дозе  $0,0016 \text{ г}$  сроком на 5 дней. При развитии серьезных побочных реакций (нейтропения  $< 500 \text{ клеток/мм}^3$ , сохраняющаяся более 7 дней; нейтропения с лихорадкой; инфекционные осложнения, неврологические симптомы) дозу рекомендуется уменьшить на 25-30 %, а при сохранении указанных симптомов — прекратить лечение.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Препараты платины	Усиление действия доцетаксела

**19.4. Противоопухолевые антибиотики**

Первый противоопухолевый антибиотик — дактиномицин — был получен в 1963 году. В последующем скрининг продуктов жизнедеятельности микробов привел к открытию ряда эффективных противоопухолевых ХТС, являющихся продуктами разных видов почвенных грибов или их синтетическими производными.

**19.4.1. Флеомицины**

**Блеомицин** (международное название — Bleomycin)

**Фирменное название:** Bleocin.

**Форма выпуска:** сухое вещество для инъекций по 0,015 г в ампулах.

**Фармакологические свойства.** Подавляет синтез нуклеиновых кислот (преимущественно ДНК) и белка. Взаимодействие с ДНК сопровождается индукцией лабильности ее молекулы, разрывом одной или обеих цепочек с последующим образованием свободных радикалов. Фрагментация ДНК предположительно является следствием окисления комплекса ДНК-блеомицин-Fe (II) и причиной хромосомных aberrаций.

Активен в отношении клеток, находящихся как в митотическом цикле, так и вне его, но проявляет большую активность в фазе G<sub>2</sub>. Этот эффект, по-видимому, дозозависим, и наиболее эффективной схемой применения является постоянное введение низких доз повторными инъекциями или продолжительными инфузиями. Относительно мало угнетает костномозговое кроветворение, не оказывает существенного иммуносупрессивного влияния. Оказывает токсическое действие на легкие (наиболее ранними признаками являются уменьшение диффузионной способности, незначительные хрипы, при рентгеноскопии выявля-

ется пневмонит, характеризующийся неспецифическими пятнами затемнений, обычно в нижних полях легких, наиболее сильное проявление — фиброз легких, вплоть до смертельного исхода).

Наиболее эффективен на ранних стадиях опухолевого процесса. Метастазы злокачественных опухолей значительно менее чувствительны (или нечувствительны) к действию препарата. Улучшение состояния при лимфогранулематозе и опухолях яичка наступает через 2 недели, плоскоклеточных карциномах — через 3 недели. При интраплевральном введении больным со злокачественным плевральным выпотом проявляет склерозирующие свойства, при инстиляции через торакальный зонд в дозах до 100 мл/сут (без предварительного интраплеврального или системного введения, лучевой терапии) вызывает позитивную динамику клеточного состава плеврального выпота, улучшает статус больных. Длительная инстиляция (в течение 30 дней) снижает частоту рецидивов плеврального выпота на 64 %.

При интраплевральном или внутрибрюшинном введении системная абсорбция составляет 45 %. После парентерального введения накапливается главным образом в опухолевых клетках кожи и легких, в меньшей степени — почках, брюшине, лимфатических узлах, незначительно — в гемопозитической ткани. Связывание с белками крови очень низкое (1 %).

Биотрансформация, по данным экспериментов на животных, осуществляется путем расщепления ферментами в тканях. Различие в активности тканевых ферментов (высокая в печени, почках, в костном мозге и лимфатических узлах, низкая в коже и легких), вероятно, определяет токсическое действие и противоопухолевый эффект. При клиренсе креатинина более 35 мл/мин  $T_{1/2}$  из плазмы составляет около 115 мин, при клиренсе креатинина менее 35 мл/мин экспоненциально возрастает в соответствии со снижением клиренса креатинина. У больных с нормальной функцией почек 60-70 % дозы выводится с мочой в неизменном виде. При умеренно выраженной почечной недостаточности почками экскретируется менее 20 % дозы.

**Показания к применению.** Плоскоклеточный рак кожи, опухоли головы и шеи (включая слизистые оболочки полости рта, надгортанную область, гортань, миндалины, рото- и носоглотку, придаточные пазухи), рак полового члена, вульвы, шейки матки, легкого, щитовидной железы, пищевода (в сочета-

нии с лучевой терапией), герминогенные опухоли яичка и яичника, в том числе эмбрионально-клеточная, хорио- и тератокарцинома I и II стадии (преимущественно в комбинации, в том числе с винбластином), злокачественные лимфомы (ходжкинская, неходжкинская), ретикулосаркома; глиома, саркома Капоши при СПИДе; плевральный выпот, сопровождающий злокачественные опухоли (лечение и профилактика в качестве склерозирующего средства).

**П р и м е н е н и е.** Назначают внутривенно (медленно в течение 5-10 мин) в дозе 0,015-0,03 г (в 5-20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы), что соответствует 15-30 МЕ; внутримышечно и подкожно в дозе 0,015-0,03 г (в 1-5 мл стерильной воды для инъекций, изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы); внутриартериально — 0,005-0,015 г (в 5-20 мл оптимального растворителя). Взрослым вводят обычно в дозе 0,015 г через день или 30 мг 2 раза в неделю. Курсовая доза — не более 0,005-0,006 г/кг (до 0,3-0,4 г). Повторный курс проводят с осторожностью, снижая разовую и курсовую дозу, интервал между курсами — 1,5-2 мес. Поддерживающая терапия — 0,015 г 1 раз в 7-10 дней. Людям старческого возраста — 0,015 г 2 раза в неделю (на курс не более 0,2 г/м<sup>2</sup>), детям дозу снижают в соответствии с массой тела; внутривенно — 0,05-0,06 г разводят в 40 мл изотонического раствора, вводят после эвакуации максимально возможного количества плевральной жидкости.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, легочная недостаточность с выраженным нарушением дыхания, фиброз легких, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, почечная недостаточность, беременность, кормление грудью.

**О г р а н и ч е н и я к п р и м е н е н и ю.** Нарушение функции легких и/или печени, выраженное нарушение функции почек, заболевания периферических сосудов, предшествующая химио- или лучевая терапия, детский возраст.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Церебральный артериит, инсульт, инфаркт миокарда, тромботическая микроангиопатия, синдром Рейно, ангиалгия, кровотечение, снижение диффузионной способности легких, хрипы, пневмонит, тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, редко — гепатотоксическое действие (измене-

ние показателей функциональных проб печени), стоматит, в том числе ангулярный, обусловленный токсическим действием на слизистые оболочки, олигурия, болезненное мочеиспускание, поллакиурия, вульвит, потемнение или утолщение кожи, зуд, кожная сыпь, покраснение или болезненность кожи, покраснение кончиков пальцев, темные полосы на коже, опухание пальцев, изменение и ломкость ногтей; редко — обратимое выпадение волос (начинается через несколько недель после начала лечения), зуд, крапивница и другие, вплоть до анафилактического шока; идиосинкразическая реакция (гипотензия, спутанность сознания, повышенная температура тела, озноб, стридорозное дыхание), повышение температуры тела и озноб (у 20–60 % больных, развиваются обычно через 3–6 ч после применения, продолжаются 4–12 ч, флебит и тромбоз (при превышении скорости внутривенного введения); при интраплевральном введении — локальная боль, боль в области опухолевых поражений; инфекционные заболевания (при длительном применении), гиперестезия дистальных (ногтевых) фаланг, конъюнктивит.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Лечение необходимо осуществлять под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. С осторожностью назначают при заболеваниях легких, в том числе в анамнезе, нарушениях функции печени и почек, сердечно-сосудистых заболеваниях, ветряной оспе (высокий риск летального исхода), больным старше 60 лет (повышен риск токсического действия на легкие, вероятны возрастные нарушения функции почек), курящим больным (более вероятно токсическое действие на легкие), детям (повышен риск побочного действия и отрицательного действия на функцию половых желез), при хирургических вмешательствах (включая стоматологические). Новорожденным, недоношенным и детям раннего возраста назначение возможно только по жизненным показаниям, под постоянным наблюдением. Большой осторожности требует применение после предшествующего лечения цитотоксическими препаратами и лучевой терапии, особенно в области грудной клетки, головы и шеи. Необходимо соблюдать осторожность при комбинированной терапии (каждый препарат принимают в назначенное время). В период лечения необходимо проведение печеночных и почечных проб. С появлением симптоматики пневмонии, при возникновении кожных изменений

(свидетельствуют о кумуляции) препарат отменяют; повышение температуры тела через 4-5 ч после парентерального введения требует редукции дозы. Женщинам детородного возраста рекомендуется использование контрацептивов.

Токсическое действие на легкие зависит от возраста пациента и дозы, наиболее часто выявляется у больных старше 70 лет и/или у больных, получающих дозу выше 0,4 г (400 МЕ). В некоторых случаях токсическое действие на легкие отмечалось при дозах 0,02-0,06 г. Пневмотоксичность может быть необратимой. Токсическое действие развивалось при более низких дозах у больных, которые получали другие противоопухолевые препараты или лучевую терапию грудной клетки (у облученных больных летальность может составлять 10 %). При введении низких доз возможно развитие аллергического пневмонита. Показано, что введение блеомицина путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 24 ч оказывает менее выраженное токсическое действие на легкие, снижает идиосинкразическую реакцию, в отличие от прерывистого введения препарата, хотя токсическое действие на слизистые оболочки и кожу может быть повышено.

Для раннего выявления побочных эффектов в период лечения необходимо измерение температуры тела каждые 3 ч после введения препарата, осмотр кожи и видимых слизистых оболочек не реже 2 раз в неделю, аускультация легких, рентгенография легких 1 раз в 2 недели, анализ крови и мочи не реже 1 раза в неделю, исследование функции легких, в том числе диффузионной способности легких по углерода оксиду при одиночном дыхании и форсированной жизненной емкости легких. Лечение необходимо прекратить при первых признаках нарушения функции легких (жизненная емкость легких — менее 75 %). Лечение идиосинкразической реакции является симптоматическим (увеличение потребления жидкости, введение сосудосуживающих средств, антигистаминных препаратов и кортикостероидов). Следует учитывать, что рост волос восстанавливается через несколько месяцев после окончания лечения.

Необходимо соблюдать меры безопасности и правила при приготовлении и разведении блеомицина (в стерильном боксе с использованием одноразовых хирургических перчаток и масок) и уничтожении игл, шприцев, флаконов, ампул и остатков неис-

пользованного препарата. Избегать введения раствора при изменении цвета и наличии крупных частиц. Для инъекций используют свежеприготовленные растворы.

Следует учитывать, что *in vitro* препарат инактивируется веществами, содержащими сульфгидрильные группы, перекисью водорода и аскорбиновой кислотой.

#### Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Винкристин	Усиление действия блеомицина
Средства для общей анестезии	Усиление пневмотоксического действия средств общей анестезии (сенсibiliзирует ткань легких к кислороду)
Цисплатин	Замедление выведения и усиление токсического действия блеомицина

### 19.4.2. Антрациклины

#### Доксорубицин (международное название — Doxorubicin)

**Фирменные названия:** Adriamycin, Adriblastina RD, Blastocin, Doxorubicin, Doxorubicin-Ebewe.

**Форма выпуска:** порошок для инъекций по 0,01 и 0,05 г.

**Фармакологические свойства.** Подавляет синтез ДНК и РНК: интеркалирует в двойную спираль ДНК между парами азотистых оснований (нарушается матрица и изменяется пространственная структура) и вызывает расщепление ДНК вследствие образования свободных радикалов. Помимо этого, противоопухолевое действие, возможно, обусловлено изменением клеточных функций в результате связывания с липидами клеточных мембран и взаимодействием с топоизомеразой II.

Обладает высокой противоопухолевой и противолейкозной активностью при низкой избирательности действия. Помимо зарегистрированных показаний к применению, отмечена эффективность при других солидных опухолях, таких, как рак эндометрия и шейки матки, предстательной железы, желудка, печени, поджелудочной железы, яичка. Угнетает кроветворение, оказы-

вает иммуносупрессивное и кардиотоксическое действие. Может вызывать отдаленные эффекты в виде развития вторичных злокачественных опухолей (риск повышается при длительном применении).

После внутривенного введения быстро распределяется в плазме и тканях, обнаруживаясь в печени, легких, сердце и почках через 30 с. Объем распределения (при стабильной концентрации) — более 20-30 л/кг,  $T_{1/2}$  фазы распределения — около 5 мин.  $C_{max}$  в крови уменьшается на 50 % в первые 30 мин после инъекции, но значимый уровень сохраняется до 20 ч. Уменьшение концентрации доксорубицина в плазме имеет трехфазный характер: начальный  $T_{1/2}$  — 10 мин,  $T_{1/2}$  второй фазы — 1-3 ч, окончательный  $T_{1/2}$  — 30-40 ч. Не проникает через гематоэнцефалический барьер и не достигает измеряемых концентраций в ЦНС; может проходить через плаценту у человека. Быстро (в течение 1 ч) биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита доксорубицинола. Частичное восстановление ферментами печени сопровождается формированием свободных радикалов, способствующих кардиотоксичности. Экскретируется в неизменном виде и в виде метаболитов с желчью (40-50 %) и мочой (5-12 %) в течение 5 дней.  $T_{1/2}$  фазы выведения — 20-48 ч. Нарушение функции печени приводит к замедлению выведения и кумуляции в плазме и тканях.

**Показания к применению.** Острый лимфобластный и миелобластный лейкоз; злокачественная лимфома ходжкинского и неходжкинского типа; рак молочной железы, легкого (особенно мелкоклеточный), мочевого пузыря, щитовидной железы, яичников; остеогенная саркома; саркома мягких тканей; саркома Юинга; нейробластома; опухоль Вильмса.

**Применение.** Назначают внутривенно (медленно в течение не менее 2-5 мин) в изотоническом растворе натрия хлорида или воды для инъекций (концентрация 0,002 г в мл), 0,06-0,075 г/м<sup>2</sup> 1 раз в 3-4 недели или 0,02-0,03 г/м<sup>2</sup> в течение 3 дней каждые 3-4 недели, или 0,03 г/м<sup>2</sup> 1 раз в 1-й, 8-й и 15-й дни курса. Перерыв между курсами — 3-4 недели. Внутрипузырно вводят 30-50 мг 1 раз в неделю с интервалом от 1 недели до 1 мес. При комбинированной терапии — 0,025-0,05 г/м<sup>2</sup> каждые 3-4 нед. Курсовая доза не должна превышать 0,5-0,550 г/м<sup>2</sup>. При числе лейкоцитов менее  $3,3-3,5 \times 10^9$ /л и тромбоцитов менее  $100-149 \times 10^9$ /л дозу

уменьшают на 50 и 75 % соответственно. При уровне билирубина 12-30 мг/мл и выше 30 мг/л дозу уменьшают на 50 и 75 % соответственно.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гидроксibenзоатам, выраженное угнетение функции костного мозга вследствие приема других химиотерапевтических препаратов или лучевой терапии, предшествующее лечение антрациклинами в предельных суммарных дозах, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, тяжелые нарушения функции печени и почек, острый гепатит, билирубинемия, тяжелые заболевания сердца (миокардит, выраженные нарушения ритма, острая фаза инфаркта миокарда), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, кровотечение, туберкулез, цистит (внутрипузырное введение), беременность, кормление грудью.

**Ограничения к применению.** Возраст до 2 лет и после 70 лет (возможно повышение частоты кардиотоксического действия), органические поражения сердца (риск развития кардиотоксического действия при низких дозах).

**Побочные эффекты.** Застойная сердечная недостаточность, которая в зависимости от дозы или продолжительности лечения может развиваться через несколько недель после прекращения терапии (требует немедленного прекращения лечения, так как возможно развитие необратимой и в конечном счете летальной кардиомиопатии); острая предсердная и желудочковая аритмия (преимущественно в первые часы после введения); редко, в течение нескольких дней или недель после введения — токсический миокардит или синдром перикардита-миокардита (тахикардия, сердечная недостаточность, перикардит); тромбоцитопения, лейкопения, достигающая пика через 10-15 дней после начала лечения (картина крови восстанавливается обычно на 21-й день после прекращения введения); флебосклероз (при введении в малые вены или повторном введении в одну и ту же вену), прилив крови к лицу и гиперемия по ходу вены (при слишком быстром введении); тошнота, рвота, стоматит или эзофагит (могут возникнуть через 5-10 дней, особенно при введении в течение трех последовательных дней, и привести к развитию тяжелых инфекций), изъязвление в ЖКТ; редко — анорексия, диарея; гиперурикемия, нефропатия (связанная с повышенным образованием мочевой кислоты), красноватая окраска мочи (исчезает в течение 48 ч).

При внутривенном введении — жжение в мочевом пузыре и уретре, расстройство мочеиспускания (болезненность, затрудненность и т.д.), гематурия; алопеция (полная и обратимая), потемнение подошв, ладоней и ногтей, рецидив лучевой эритемы; кожная сыпь, зуд, повышенная температура тела, озноб, анафилаксия; целлюлит, некроз (при попадании в окружающие ткани), редко — конъюнктивит, слезотечение.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Во время лечения необходим строгий контроль показателей крови (не реже 2 раз в неделю), деятельности сердца и печени (угнетение костномозгового кроветворения и кардиотоксичность являются дозопредельными факторами). Повторный курс можно начинать только после полной ликвидации признаков гематотоксичности.

С осторожностью назначают больным с недостаточным резервом костного мозга, обусловленным возрастом, предшествующим применением цитотоксических средств или лучевой терапией.

Стоматологические вмешательства следует по возможности завершить до начала терапии или отложить до нормализации картины крови (возможно повышение риска микробных инфекций, замедление процессов заживления, кровоточивость десен).

При малейших признаках попадания под кожу введение следует немедленно прекратить и выбрать для инъекции другую вену.

Повышение концентрации мочевой кислоты в крови и риска развития нефропатии может потребовать корректировки доз урикозурических противоподагрических средств. В процессе лечения необходимо обеспечить достаточное потребление жидкости с последующим усилением диуреза для обеспечения выведения мочевой кислоты.

Применение должно производиться специально обученным медицинским персоналом с соблюдением установленных мер предосторожности при приготовлении, разбавлении инъекционных растворов (в стерильном боксе с использованием одноразовых хирургических перчаток и масок) и уничтожении игл, шприцев, флаконов, ампул и остатка неиспользованного препарата.

Не следует смешивать в одном шприце с другими противоопухолевыми препаратами. Фармацевтически несовместим с растворами гепарина, дексаметазона, фторурацила, гидрокортизона натрия сукцината, аминофиллина, цефалотина (возможно образование осадка).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
6-меркаптопурин	Усиление гепатотоксического действия 6-меркаптопурина
Срептозоцид	Увеличение $T_{1/2}$ доксорубина
Циклофосфамид	Усиление токсического действия доксорубина

**19.4.3. Антрацендионы**

**Митоксантрон** (международное название — Mitoxantrone)

**Фирменные названия:** Mitoxantron, Mitoxantrone AWD, Njvatron, Oncotron.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций, содержащий 0,002 г активного вещества в 1 мл.

**Фармакологические свойства.** Синтетическое производное антрациклина. Встраивается между парами оснований ДНК, нарушает ее структуру и функцию, ингибирует синтез РНК и митоз (преимущественно в поздней стадии S-фазы). Действует как на пролиферирующие, так и на непролиферирующие клетки. Быстро проникает в ткани, несколько медленнее — в головной и спинной мозг, глаза. Наиболее высокие концентрации создаются в щитовидной железе, легких, печени, сердце и эритроцитах. Дозозависимо и необратимо (при продолжительном лечении) угнетает функции половых желез, вызывая аменорею или азооспермию. Длительное применение может способствовать развитию вторичных злокачественных опухолей (отдаленный эффект).

Связывается с белками плазмы на 78 %. Выводится медленно:  $T_{1/2}$  в плазме — 2,3-13 дней. Стабильный объем распределения — 1000 л/м<sup>2</sup>. В печени окисляется и образует производные моно- и дикарбоновых кислот. Экскретируется через гепатобилиарную систему (25 % дозы обнаруживается в кале через 5 дней после внутривенного введения) и почки. Нарушение функции печени средней степени (концентрация билирубина — 13-34 мг/л) не сопровождается изменением фармакокинетических свойств,

более выраженное изменение (концентрация билирубина — более 34 мг/л) приводит к понижению плазменного клиренса и увеличению AUC (необходима коррекция режима дозирования). Выведение почками лимитировано: только 6-11 % дозы появляется в моче через 5 дней приема (65 % — неизмененный препарат, 35 % — 2 неактивных кислотных метаболита и их глюкурониды). Большая часть дозы активно связывается в тканях и высвобождается постепенно, обуславливая тенденцию к кумуляции. Практически не удаляется при гемодиализе или перитонеальном диализе.

**Показания к применению.** Рак молочной железы (с регионарными или отдаленными метастазами); рак печени, яичников, предстательной железы (в том числе гормонально-устойчивый IV стадии с болевым синдромом); неходжкинские лимфомы; острый миелобластный, промиелоцитарный, монобластный лейкоз; эритромиелоз у взрослых (при неэффективности традиционных средств), раковый асцит.

**Применение.** Назначают внутривенно, внутриартериально, внутрибрюшинно. Режим дозирования устанавливается индивидуально. Взрослым при лейкозах для индукции ремиссии — внутривенно в дозе 0,012 г/м<sup>2</sup> в сутки с 1-го по 3-й день в комбинации с цитарабином — 0,1 г/м<sup>2</sup> в сутки в виде продолжительной 24-часовой инфузии с 1-го по 7-й день. При недостаточном эффекте возможно проведение повторного индукционного курса: митоксантрон вводится в 1-й и 2-й день и цитарабин с 1-го по 5-й день в тех же дозах. Для поддержания ремиссии — 0,012 г/м<sup>2</sup> в сутки в 1-й и 2-й день в комбинации 0,1 г/м<sup>2</sup> цитарабина в сутки, вводимого внутривенно в течение 24 ч с 1-го по 5-й день приблизительно через 6 недель после окончания индукционного курса (второй поддерживающий курс проводится через 4 недели после первого). При раке предстательной железы — 0,012-0,014 г/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели (в комбинации с кортикостероидами). При раке молочной железы, печени и неходжкинских лимфомах — 0,014 г/м<sup>2</sup> в сутки каждые 3 недели. При комбинированной терапии начальную дозу понижают на 0,002-0,004 г/м<sup>2</sup> по сравнению с дозой при монотерапии.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, период беременности и лактации.

Оценка соотношения риск/польза необходима в следующих случаях: лейкопения, панцитопения, тяжело протекающие сопутст-

вующие заболевания, нарушение функции печени и/или почек, подагра, ветряная оспа, опоясывающий герпес, предшествующая цитотоксическая или лучевая терапия, пожилой или детский возраст.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Головная боль, судороги, слабость, утомляемость; сердечная недостаточность, аритмия, тахикардия, боль в грудной клетке, преходящие изменения на ЭКГ, уменьшение фракции выброса левого желудочка, инфаркт миокарда, гипотензия, флебит, кровотечения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; потеря аппетита, тошнота и рвота, диарея, стоматит, желудочно-кишечные кровотечения, боль в животе, желтуха, язвы в полости рта и на губах, нарушения функции печени (повышение уровня билирубина, изменение активности АСТ, АЛТ), запор; алоpecia, грибковые поражения кожи, петехии/экхимозные высыпания, сыпь, крапивница, зуд, гриппоподобный синдром, одышка, кашель; гиперурикемия, почечная недостаточность, аменорея, азооспермия; развитие инфекций (в том числе сепсис, грибковые инфекции, пневмония, инфекции верхних дыхательных путей), повышение температуры тела, аллергические реакции (анафилаксия и др.), конъюнктивит, раздражение в месте введения, некроз подкожной жировой клетчатки (при попадании под кожу и в околосоудистое пространство).

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии. До начала и во время лечения (с небольшими интервалами) необходим постоянный контроль клеточного состава периферической крови, определение гемоглобина или гематокрита, числа лейкоцитов (общее, дифференциальное), тромбоцитов, определение концентрации мочевой кислоты, проведение функциональных исследований сердца, легких, печени, почек. Выраженная лейкопения наблюдается в течение 10 дней (число лейкоцитов восстанавливается за 3 недели), воспаление слизистых оболочек проявляется в течение 1 недели после начала лечения. При появлении таких симптомов, как панцитопения, озноб, лихорадка, кашель или охриплость голоса, боль в нижней части спины или боку, болезненное или затрудненное мочеиспускание, кровотечения или кровоизлияния, мелена, гематурия, следует немедленно проконсультироваться с врачом. Развитие нейтропении обуславливает необходимость тщательного наблюдения с целью

своевременного выявления признаков инфекции. Следует отсрочить график вакцинации (возможна не ранее чем через 3 мес. и до 1 года после завершения последнего курса химиотерапии), исключить контакт с инфекционными больными или использовать неспецифические мероприятия для профилактики (защитная маска и т.п.). Другим членам семьи, проживающим с больным, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита. При возникновении тромбоцитопении рекомендуется крайняя осторожность при выполнении инвазивных процедур, регулярный осмотр мест внутривенных введений, кожи и слизистых оболочек (для выявления признаков кровоточивости), контроль содержания крови в моче, рвотных массах, кале. Таким пациентам необходимо с осторожностью бриться, делать маникюр, чистить зубы, пользоваться зубными нитями и зубочистками, следует избегать падений и других повреждений, приема алкоголя и аспирина, антиагрегантов, повышающих риск желудочно-кишечных кровотечений. Дополнительный курс лечения возможен после исчезновения гематотоксичных эффектов. При кумулятивных дозах выше  $0,14 \text{ г/м}^2$  или  $0,1 \text{ г/м}^2$  у больных с факторами риска (облучение средостения, заболевания сердца в анамнезе, предшествующее лечение антрациклинами) повышается риск кардиотоксического действия. Развитие нефропатии, обусловленной повышенным образованием мочевой кислоты, можно предотвратить путем адекватного потребления жидкости, применением аллопуринола или подщелачиванием мочи. Безопасность и эффективность применения у детей не установлены, поэтому следует воздержаться от назначения в детском возрасте. Во время лечения необходимо использовать адекватные меры контрацепции. Следует предупредить пациентку о возможной опасности для плода, если беременность возникает во время лечения. В случае контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа). При возникновении экстравазата во время внутривенной инъекции или инфузии введение следует прекратить и возобновить введение в другую вену.

Через 1-2 дня после начала приема возможно сине-зеленое окрашивание мочи, в редких случаях — обратимое голубое окрашивание склер, вен и паравенозных тканей, ногтей (вероятна отслойка ногтевых пластин). Для внутривенного введения кон-

центрат митоксантрона гидрохлорида следует предварительно разбавить 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы. Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.). Фармацевтически несовместим с тиамином (вызывает его разрушение), гепарином и с другими медикаментами в инфузионном растворе или в одном шприце.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Доксорубицин, даунорубицин	Увеличение риска кардиотоксического действия
НПВП	Увеличение риска кровотечений
Урикозурические средства	Увеличение риска нефропатии

### **19.5. Ферменты, применяемые для лечения онкологических заболеваний**

#### **Аспарагиназа (международное название — Asparaginase)**

**Фирменное название:** L-Asparaginase.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** сухое вещество для инъекций 3000 МЕ; 5000 МЕ и 10000 МЕ во флаконах; раствор для внутримышечного введения, содержащий 750 МЕ в 1 мл.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Представляет собой фермент, продуцируемый штаммами кишечной палочки или полученный из других источников. Аспарагиназа (L-аспарагин амидогидролаза) катализирует гидролиз аспарагина, что приводит к нарушению биосинтеза белков, в первую очередь в быстроделющихся лейкозных клетках. Значительно уменьшает число опухолевых клеток в периферической крови и костном мозге.

Концентрация в плазме после внутривенного введения коррелирует с введенной дозой.  $C_{max}$  в плазме при внутримышечном введении достигается через 14-24 ч. Медленно проникает из кровеносного русла в межклеточное пространство, обнаружива-

ется в лимфе, в цереброспинальной жидкости (менее чем 1 % от дозы), не определяется в моче. При повторном введении с интервалом менее 24 ч кумулирует.  $T_{1/2}$  — 8-30 ч (при внутривенном введении) или 39-49 ч (при внутримышечном введении) не зависит от дозы, возраста, пола, площади поверхности тела, функции почек и/или печени, диагноза и длительности заболевания. Объем распределения составляет 70-80 % объема плазмы.

**Показания к применению.** Острый лимфобластный лейкоз, рецидивирующий острый миелобластный лейкоз, Т-клеточная лимфома, лимфосаркома, ретикулосаркома.

**Применение.** Назначают внутривенно, внутримышечно, интратекально. Доза устанавливается строго индивидуально в зависимости от характера заболевания, общего состояния больного и его возраста. Обычно вводят внутривенно (струйно медленно или капельно) в дозе 150-300 МЕ/кг ежедневно или через день. Для струйного введения разовую дозу растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида (медленно и не встряхивая), для капельного введения — в 200-500 мл изотонического раствора натрия хлорида (вводить следует в течение 30-40 мин). Курсовая доза для взрослых составляет 300000-400000 МЕ, детям дозу уменьшают в соответствии с массой тела. Длительность курса — 3 недели (при отсутствии эффекта лечение прекращают). Внутримышечно — 6000-10 000 МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю в течение 3-4 недель. При лейкемических менингитах, резистентных к метотрексату — 3000 МЕ/м<sup>2</sup> интратекально.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, нарушение функции печени, почек, поджелудочной железы (в том числе в анамнезе), заболевания ЦНС, период беременности и лактации.

**Побочные эффекты.** Понижение уровня факторов свертывания (V, VII, VIII, IX), гипофибриногенемия, гипокоагуляция, склонность к гемorragиям; сыпь, крапивница, анафилактический шок; анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, синдром мальабсорбции, панкреонекроз, нарушение функции печени; раздражительность, тревога, сонливость, депрессия, галлюцинации, тремор, кома; глюкозурия, полиурия, протеинурия, острая почечная недостаточность, изменение активности трансаминаз, гиперферментемия, гипергликемия, гипер- или гипопиридемия, гипоальбуминемия, сопровождаемая отеками; азоте-

мия, изменение концентрации мочевой кислоты, озноб, развитие инфекций, гипертонус мышц, артралгия, респираторный дистресс-синдром, снижение массы тела, фатальная гипертермия.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии. Должны быть предусмотрены адекватные меры и средства для диагностики и лечения возможных осложнений. Для оценки клинического эффекта при наличии бластных клеток в периферической крови и костном мозге у больных лейкозом исследуют костно-мозговой пунктат до и после курса лечения, а у пациентов с гематосаркомой также измеряют размеры опухоли. При острых лейкозах и генерализованных формах гематосарком (при наличии бластов в периферической крови и костном мозге) назначают независимо от показателей периферической крови, в остальных случаях — при числе лейкоцитов в периферической крови не ниже  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов —  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Необходимо не менее 1 раза в неделю исследовать содержание глюкозы, протромбина, фибриногена, билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, диастазы и других ферментов. При резком изменении показателей, понижении уровня протромбина ниже 60 % и концентрации фибриногена менее 3 г/л, увеличении времени свертывания крови, развитии панкреатита лечение следует прекратить и провести необходимую терапию. С целью профилактики нефропатии, вызванной мочевой кислотой (образуется в результате распада большого числа лейкоцитов), рекомендуется назначение аллопуринола или увеличение приема жидкости, подщелачивающей мочу. В случае контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание в течение 15 мин водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа). Токсическое воздействие более выражено у взрослых, чем у детей.

Перед началом лечения проводят пробу на индивидуальную переносимость: 0,1 мл раствора, содержащего 10 МЕ аспарагиназы, вводят подкожно в латеральную поверхность плеча. Для контроля одновременно рядом вводят 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида (результат реакции оценивают через 3 ч). При диаметре папулы не более 1 см проба считается отрицательной и лечение может быть начато. При внутримышечном введении объем раствора не должен превышать 2 мл, если объем более 2 мл — дозу

следует разделить. С целью предотвращения развития анафилактической реакции возможно дробное введение.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Винкристин	Усиление побочных эффектов аспарагиназы
Метотрексат	Уменьшение или устранение противоопухолевого действия метотрексата
Преднизолон	Усиление побочных эффектов аспарагиназы

### **19.6. Противоопухолевые гормональные лекарственные средства и антагонисты гормонов**

В качестве противоопухолевых ЛС при гормональнозависимых опухолях (преимущественно) применяют ряд агонистов и антагонистов андрогенов, эстрогенов, гестагенов.

Эстрогены назначают для подавления действия в организме андрогенов (например, при раке предстательной железы), андрогены, наоборот, для уменьшения активности эстрогенов (при раке молочной железы и др.). При раке молочной железы и матки используют также прогестины (медроксипрогестерон).

К антиандрогенам относят ряд соединений стероидной и нестероидной структур, способных подавлять физиологическую активность эндогенных андрогенов.

Их действие связано с конкурентным блокированием рецепторов андрогенов в тканях-мишенях — биосинтеза и секреции андрогенов они не нарушают. Антиандрогенное действие свойственно в той или иной степени ряду эндогенных стероидных соединений, в том числе прогестинам, эстрогенам и их синтетическим производным, а также некоторым производным самих андрогенов. В 70-х гг. появились сообщения о высокой антиандрогенной активности нестероидных соединений — производных карбоксианилида (флутамида и др.). Применяют антиандрогены в основном при раке предстательной железы. Назначают их также

при гиперандрогенных состояниях у женщин (гирсутизм, облысение и др.) и у детей (при раннем половом созревании).

Особым видом антиандрогенной активности обладают соединения, ингибирующие 5- $\alpha$ -редуктазу — внутриклеточный фермент предстательной железы, способствующий превращению тестостерона в более активный андроген — дигидротестостерон (ДГТ).

Некоторые препараты (аминоглутетимид) специфически подавляют секрецию надпочечниками глюкокортикоидов (кортизола) и поэтому вводятся при болезни Иценко-Кушинга и др. Глюкокортикоиды в связи с их лимфолитическим действием и способностью угнетать митоз лимфоцитов применяют при острых лейкозах (главным образом у детей) и злокачественных лимфомах.

По механизму действия гормональные препараты отличаются от цитотоксических противоопухолевых средств. Основная их роль — восстановление нарушенной гуморальной регуляции функции клеток. Вместе с тем не исключается и специфическое влияние на опухолевые клетки: они в определенной степени тормозят деление клеток и способствуют их дифференцировке.

### 19.6.1. Андрогены

**Тестостерон** (международное название — Testosterone)

**Фирменные названия:** Andriol, Omnadren, Sustanon 250.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** капсулы по 0,04 г; масляный раствор для инъекций, содержащий 0,03 г; 0,06 и 0,1 г активного вещества в 1 мл.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** В клетках-мишенях кожи, предстательной железы, семенных пузырьков и эпидидимуса восстанавливается 5- $\alpha$ -редуктазой до 5- $\alpha$ -дигидротестостерона. Последний специфически взаимодействует с рецепторами цитоплазматической мембраны на поверхности клеток и проникает в ядро. В некоторых тканях, в том числе гипоталамусе, превращается в эстрадиол. Регулирует развитие мужских половых органов и вторичных половых признаков, рост костной и мышечной ткани; уменьшает отложение жира и экскрецию микроэлементов; ингибирует выработку и высвобождение гипофизом ЛГ и ФСГ; повышает анаболизм и тормозит катаболизм белков, увеличивает обмен азотистых веществ при

достаточно калорийном белковом питании, стимулируя продукцию эритропоэтина и эритропоэз.

После приема внутрь в основном биотрансформируется в печени до малоактивного андростерона и неактивного этиохоланолона, которые экскретируются с мочой в виде глюкуронидов и сульфатов; около 6 % дозы выводится с фекалиями в неизменном виде;  $T_{1/2}$  — от 10 до 100 мин; на 98 % связывается с белками (в основном с глобулинами, связывающими также эстрадиол). Биодоступность тестостерона ундеcanoата, растворенного в олеиновой кислоте, составляет 45-48 %. При этом он всасывается через лимфатическую систему тонкого кишечника, поступает в грудной лимфатический проток, затем в верхнюю полую вену и в системный кровоток, минуя печень. Еще более высокая биодоступность обеспечивается внесосудистыми инъекционными (масляные растворы эфиров тестостерона) формами. Эфиры липофильны, различаются скоростью абсорбции, распределения и выведения: тестостерона пропионат действует быстро — в первые сутки, изокапроат и фенилпропионат — в интервале 2-14 суток, действие капринового эфира продолжается 3-4 недели. Сочетанием быстро и медленно действующих эфиров в одном препарате добиваются быстрого и продолжительного (более 4 недель) эффекта, при введении масляных растворов парентерально, использовании имплантатов и накожных пластырных форм медленного высвобождения.

**Показания к применению.** Недостаточность андрогенов у мужчин: задержка полового созревания, олигоспермия, посткастрационный синдром, недоразвитие половых органов, гипопитуитаризм, бесплодие при нарушении сперматогенеза, климактерический синдром, импотенция, остеопороз. У женщин: гиперэстрогенизм, миома матки, эндометриоз, климакс (в сочетании с эстрогенами), синдром предменструального напряжения, рак молочной железы, остеопороз.

**Применение.** Назначают внутрь по 0,12-0,16 г в сутки в течение 2-3 недель с последующим назначением поддерживающей дозы 0,04-0,12 г в сутки; внутримышечно, подкожно (масляные растворы отдельных эфиров или их сочетаний). Режим дозирования подбирается индивидуально, в зависимости от заболевания, пола, возраста и лекарственных форм. Обычно вводят по 1 мл 1 раз в 3-4 недели. При лечении гормонозависимых опухолей по 1 мл 2-3 раза в месяц.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, установленная или предполагаемая карцинома предстательной и/или молочной желез, нефроз или нефротическая фаза нефрита, гиперкальциемия, отеки, нарушение функции печени и почек, сахарный диабет, гипертрофия предстательной железы с симптомами нарушения мочеиспускания, сердечная и коронарная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз у пожилых мужчин, беременность, кормление грудью.

**Побочные эффекты.** Преждевременное половое созревание, аномалии и рак предстательной железы, повышенное половое возбуждение и учащение эрекции, увеличение полового члена, приапизм, олигоспермия, снижение объема эякулята, задержка натрия и воды, преждевременное закрытие зон роста костей; головная боль, депрессия, тревога, нарушение сна, парестезии, кровотечения в ЖКТ, тошнота, холестатическая желтуха, другие андрогенные эффекты (гирсутизм, себорея, акне и др.).

**Особые указания.** При появлении андрогензависимых побочных реакций лечение прекращают до их исчезновения и возобновляют пониженными дозами.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Снижение действия тестостерона
Барбитураты	Снижение действия тестостерона
Непрямые антикоагулянты	Повышение действия непрямых антикоагулянтов
Пероральные гипогликемические препараты	Повышение действия пероральных противодиабетических средств

**19.6.2. Антиандрогены**

**Ципротерон** (международное название — Cyproterone)

**Фирменные названия:** Androcur, Androcur-Depo, Cyproterone, Cyproterone-Teva.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,01 и 0,05 г; масляный раствор для инъекций, содержащий 0,1 г в 1 мл.

**Фармакологические свойства.** Конкурентно блокирует рецепторы к андрогенам в клетках-мишенях, уменьшает уровень андрогенов в крови. У мужчин уменьшает нездоровое половое влечение, снижает потенцию, защищает предстательную железу от воздействия андрогенов. Способствует заживлению угревой сыпи, предупреждает образование новых угрей, уменьшает повышенное салоотделение на волосистой части головы, коже лица, уменьшает выпадение волос на голове и их чрезмерный рост на лице и других частях тела. Угнетает секрецию гипофизом гонадотропного гормона (центральное действие) и тормозит овуляцию, что обуславливает контрацептивный эффект.

При приеме внутрь полностью всасывается (биодоступность — около 100 %).  $C_{max}$  в крови — через 3-4 ч.  $T_{1/2}$  — от 3-4 ч до 2 суток. После внутримышечного введения (биодоступность — 100 %)  $C_{max}$  в плазме крови — через 1-3 дня;  $T_{1/2}$  — 4 дня; равновесная концентрация в плазме крови устанавливается после 4 инъекций. Накапливается в жировой ткани. До 30 % препарата и его метаболитов выводится через почки, до 70 % — через печень, 0,2 % — с материнским молоком.

**Показания к применению.** У мужчин — гиперсексуальность, неоперабельная карцинома предстательной железы; у женщин — выраженные явления андрогенизации.

**Применение.** Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от заболевания. При раке предстательной железы назначают внутримышечно (исключается интравазальное введение) — по 0,3 г 1 раз в 1-2 недели, внутрь — по 0,05-0,1 г 1-3 раза в сутки. Снижение дозы и отмену лечения производят постепенно. При лечении симптомов андрогенизации у женщин назначают внутрь по 0,01 г с 1-го по 15-й день менструального цикла. Ципротерон входит в состав комбинированного орального контрацептива “Диане-35”.

**Противопоказания.** Заболевания печени (синдромы Дубина-Джонсона, Ротора, опухоли), тромбоэмболический синдром, депрессия, серповидно-клеточная анемия, идиопатическая желтуха беременных, герпес беременных, беременность, кормление грудью (требуется отказ от грудного вскармливания).

**Побочные эффекты.** Изменение массы тела, беспокойство, усталость, депрессия, ухудшение способности концентрировать внимание, нарушение функции печени (при больших

дозах). У мужчин — подавление сперматогенеза, гинекомастия. У женщин — ощущение болезненности и нагрубания молочных желез. При быстром введении — кашель, одышка.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** В период лечения необходим контроль функции печени, коры надпочечников, состава периферической крови. У больных сахарным диабетом рекомендуется коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. У женщин до начала лечения следует исключить беременность. В период лечения необходимо воздержаться от занятия видами деятельности, требующей повышенного внимания.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Алкоголь	Возможно снижение контроля полового влечения

#### **Бикалутамид (международное название — Bicalutamide)**

**Фирменное название:** Casodex.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,05 г.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Связываясь с андрогеновыми рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, делает их недоступными для андрогенов, повышая при этом концентрацию гормонов в плазме крови.

После приема внутрь быстро и полностью всасывается (пища не влияет на полноту абсорбции). В крови с белками плазмы связывается на 96 %. Подвергается стереоспецифической биотрансформации в печени. Неактивный S-энантиомер, глюкурононидируется и быстро выводится из организма. Активный R-энантиомер также подвергается глюкуроноидации с образованием неактивного метаболита.  $T_{1/2}$  составляет около 7 дней. Экскретируется почками и с желчью в равных соотношениях.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Рак предстательной железы.

**П р и м е н е н и е.** Назначают внутрь (независимо от приема пищи) по 0,05 г или 0,15 г однократно.

**П р о т и в о п о к а з а н и я.** Повышенная чувствительность к препарату, детский возраст.

**П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы.** Учащение приступов стенокардии, артериальная гипертензия, кашель, фарингит, бронхит, пневмония, ринит, диспептические явления, ксеростомия, желудочно-кишечные кровотечения, мелена, тревога, депрессия, снижение либидо, сонливость, нервозность, миастения, миалгия, артрит, судорожные подергивания мышц конечностей, контрактуры, боль в груди, сахарный диабет, полиурия, дизурия, задержка мочи, отеки, лихорадка, потливость, аллергические реакции.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов

**19.6.3. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона гипофиза**

**Гозерелин** (международное название — Goserelin)

**Фирменное название:** Zoladex.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** шприц-апликатор, содержащий депо-матрицу с разовой дозой препарата (3,6 мг).

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Синтетический декапептид — аналог гонадотропин-рилизинг гормона. Ингибирует секрецию гипофизом лютеинизирующего гормона. Значительно понижает (до посткастрационного уровня) содержание тестостерона в сыворотке крови у мужчин и эстрадиола у женщин (вначале возможно временное увеличение их концентраций). Вызывает регресс опухоли предстательной железы, а у женщин — истончение эндометрия, уменьшение симптоматики и размеров объемных образований (гормонозависимые опухоли грудной железы, эндометриоз, фиброма матки).

Биодоступность высокая.  $C_{max}$  в плазме достигается примерно через 2-3 ч после введения у мужчин и через 1,5-2 ч — у женщин; значительный уровень сохраняется соответственно в течение 12-15 и 22 дней.  $T_{1/2}$  — 4 ч у мужчин и около 2,5 ч у женщин (существенно не меняется при нарушениях функции почек и печени). Не кумулирует.

**Показания к применению.** Гормонозависимый рак предстательной железы, гормонозависимый рак молочной железы у женщин в репродуктивном периоде, эндометриоз, фибромиома матки, дисфункциональные маточные кровотечения, проведение методов экстракорпорального оплодотворения (подготовка к суперовуляции).

**Применение.** Вводят подкожно (при необходимости под местной анестезией) в переднюю брюшную стенку (только для лечения рака предстательной железы) каждые 12 недель. Для истончения эндометрия вводят дважды с интервалом 4 недели (операция должна быть проведена не позднее чем в течение 2 недель после второго введения). Доброкачественные гинекологические заболевания лечат в течение 6 мес.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, период беременности и лактации, детский и подростковый возраст (до 14 лет).

**Побочные эффекты.** У мужчин — непроходимость мочеточников, синдром сдавления спинного мозга; у женщин — сухость слизистой влагалища, приливы, резкая смена настроения и изменение полового влечения, менопауза, аменорея (после отмены), кровянистые выделения (вначале); нестабильность АД, аллергические реакции (кожная сыпь, анафилаксия).

**Особенности применения.** С осторожностью назначают при риске развития непроходимости мочевыводящих путей и синдроме сдавления спинного мозга. Повторные курсы при доброкачественных гинекологических заболеваниях не рекомендуются в связи с высокой вероятностью проявлений остеопороза.

#### 19.6.4. Ингибиторы ароматазы

**Летрозол** (международное название — Letrozole)

**Фирменное название:** Femara.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,0025 г.

**Фармакологические свойства.** Конкурентно связывается с простетической частью цитохрома P<sub>450</sub> — субъединицей ароматазы, участвующей в трансформации андрогенов в эстрон и эстрадиол, ингибирует биосинтез эстрогенов в тканях и, в частности, устраняет их стимулирующее влияние на опухо-

левый рост. Индуцированное при длительном ежедневном приеме снижение уровня эстрогенов в плазме (в среднем на 85 % исходного уровня) при распространенном раке молочной железы у женщин после 50 лет как с достаточным, так и неизвестным содержанием рецепторов к эстрогенам, приводит к полной или частичной регрессии опухоли в 23 % случаев, уменьшению числа рецидивов и смертности. Летрозол считается альтернативой тамоксифену у женщин в постменопаузе и применяется при неэффективности тамоксифена (или торемифена).

После приема внутрь полностью всасывается, биодоступность приближается к 100 %. В сосудистом русле более половины (60 %) связывается с белками (преимущественно с альбумином), накапливается в эритроцитах. При средних терапевтических дозах равновесная концентрация достигается через 2-6 недель. Объем распределения — 1,9 л/кг. В печени разрушается, образуя неактивные производные.  $T_{1/2}$  — около 48 ч. Выводится в виде продуктов биотрансформации преимущественно почками. Не кумулирует.

**Показания к применению.** Распространенный рак молочной железы, преимущественно у женщин в постменопаузе, в том числе при резистентности к терапии антиэстрогенами.

**Применение.** Назначают внутрь по 0,0025 г 1 раз в сутки ежедневно, длительным курсом (5-10 лет и более).

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, предменопаузальный период, выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина — менее 10 мл/мин), период беременности и лактации.

**Побочные эффекты.** Головная боль, головокружение, общая слабость, тошнота, рвота, изменение аппетита (чаще снижение), обстипация, периферические отеки, приливы, миалгия, оссалгия, изменение массы тела, истончение волос, гинекологические кровотечения, кожные высыпания.

**Особенности применения.** Перед началом терапии желательно изучение эстрогенрецепторного статуса. Целесообразность назначения пациенткам без поражения лимфатических узлов определяется индивидуально: учитываются степень злокачественности, размер опухоли, наличие рецепторов к эстрогенам, возраст. В период лечения не рекомендуются вождение автомобиля и другие виды деятельности, требующие повышенного внимания и скорости реакции.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Тамоксифен	Снижение концентрации летрозола в среднем на 38 %

**19.6.5. Прогестины**

**Медроксипрогестерон** (международное название — Medroxyprogesterone)

**Фирменные названия:** Provera, Depo-Provera, Farlutar.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,1 г; 0,25 и 0,5 г; гранулят для приема внутрь 0,2 г; 0,5 и 1,0 г в пакетиках суспензия для инъекций, содержащая 0,05 г активного вещества в 1 мл; суспензия для инъекций длительного действия, содержащая 0,5 и 1,0 г в 3,3 мл и 6,7 мл соответственно.

**Фармакологические свойства.** Ингибирует секрецию гонадотропинов гипофизом, предотвращает созревание фолликула и овуляцию, способствует истончению эндометрия. В высоких дозах при нормальном содержании эстрогенов вызывает трансформацию пролиферативного эндометрия в секреторный. Возможно проявление андрогенного и анаболического эффектов.

При приеме в целях контрацепции снижает риск возникновения воспалительных заболеваний половых органов, кандидозного вульвовагинита. С учетом высокой контрацептивной эффективности и особенностей влияния на гормонально зависимые органы, применение у женщин позднего репродуктивного и более старшего возраста предпочтительно, особенно при наличии гиперпластических процессов эндометрия, миомы матки, эндометриоза. У большинства женщин с гиперпластическими процессами эндометрия наблюдается их частичный или полный регресс. При раке молочной железы отмечается корреляция между эффективностью терапии и концентрацией рецепторов к эстрогенам и прогестерону в опухолевой ткани.

Связывание с белками плазмы — 90-95 %,  $T_{1/2}$  — 30 ч. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно с мочой в виде метаболита.

**Показания к применению.** Контрацепция, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста; неоперабельные, рецидивирующие и метастатические карциномы эндометрия и почки (дополнительная паллиативная терапия), гормонально зависимые формы рецидивирующего рака молочной железы у женщин в постменопаузе, вторичная аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром, вазомоторные симптомы в период менопаузы, эндометриоз, диагностика первичной и вторичной аменореи, профилактика и лечение остеопороза в постменопаузном периоде (в сочетании с эстрогенами и препаратами кальция), предупреждение изменений эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами в постменопаузе.

**Применение.** Назначают внутримышечно в качестве контрацептива и для снятия вазомоторных симптомов в период менопаузы — 0,15 г 1 раз в 3 мес.; при эндометриозе — по 0,05 г 1 раз в неделю или 0,1 г 1 раз в 2 недели курсом не менее 6 мес. При раке эндометрия или почек вводят внутривенно по 0,4-1,0 г ежедневно, при достижении клинического улучшения — 0,4 г 1 раз в месяц. Внутрь назначают при раке эндометрия или почек по 0,2-0,6 г в сутки, при раке молочной железы — 0,4-0,12 г в сутки. Для профилактики и лечения остеопороза в постменопаузе — с 12-15-го по 25-й день каждого месяца по 5-10 мг 1 раз в сутки.

При применении препарата в качестве контрацептива первый прием следует назначать только на 5-й день нормальной менструации (гарантия отсутствия беременности). Необходимо использовать дополнительный метод контрацепции в течение 2 недель после первого введения. Каждые 3 мес. рекомендуется инъекция препарата (повышается надежность контрацепции). При появлении изменений цикла во время приема требуется консультация врача.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, тромбофлебит, тромбоемболический синдром или инсульт в анамнезе, заболевания печени, вагинальное кровотечение неуточненной этиологии, беременность, кормление грудью (прекращают).

**Побочные эффекты.** Нарушения менструального цикла, тромбоемболия, бессонница, раздражительность, сонливость, ощущение усталости, слабость, депрессия, головокруже-

ние, головная боль, отеки, тошнота, боли и дискомфорт в эпигастрии, болезненность молочных желез, галакторея, эрозии шейки матки, гирсутизм, алоpecia, лихорадка, изменение массы тела, лунообразное лицо, остеопороз, крапивница, зуд, угревая сыпь, анафилаксия и анафилактоидные реакции.

**О с о б ы е у к а з а н и я.** С осторожностью назначают при эпилепсии, мигрени, астме, сахарном диабете, депрессивных состояниях, сердечной и почечной недостаточности, учитывая возможную задержку жидкости. Подозрение на развитие тромбофилических состояний (тромбофлебит, цереброваскулярные нарушения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, почечный тромбоз) требует немедленной отмены препарата.

На фоне приема медроксипрогестерона возможно изменение результатов ряда лабораторных тестов (в том числе сульфабромфталейинового и других функциональных печеночных тестов) — снижение уровня стероидов в плазме и моче (прогестерон, эстрадиол, прегнандиол, тестостерон, кортизол), гонадотропинов, глобулина, связывающего половые гормоны, уровня T<sub>3</sub>, повышенные содержания протромбина, факторов VII, VIII, IX, X.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Аминоглутетимид	Снижение действия медроксипрогестерона

#### **19.6.6. Эстрогены и их производные**

**Полиэстрадиола фосфат** (международное название — Polyestradiol phosphate)

**Фирменное название:** Estradurin.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** сухое вещество для инъекций 0,08 г во флаконах.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Связывается с эстрогеновыми рецепторами клеток-мишеней. После внутримышечного введения постепенно гидролизуеться, высвобождая эстрадиол, что обеспечивает длительное поддержание его высокой концентрации в плазме. Проявляет свойства эстрогенов. Влияет на гипотала-

мо-гипофизарную систему, по механизму “обратной связи” уменьшает продукцию тестостерона на 80-90 % от исходного уровня.

**Показания к применению.** Рак предстательной железы (для паллиативной терапии в далеко зашедших стадиях); у женщин — эстрогенная недостаточность (климактерический синдром и др.).

**Применение.** Назначают внутримышечно (глубоко) — 1 раз в 4 недели. При раке предстательной железы разовая доза составляет 0,16-0,32 г.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции печени, тромбоэмболический синдром, активный тромбофлебит, длительная иммобилизация, синдром Дубина-Джонсона, наследственные пигментные гепатозы, серповидно-клеточная анемия, синдром Ротора. У женщин — беременность, кормление грудью (следует прекратить грудное вскармливание), меноррагии неуточненного генеза, эстрогензависимые опухоли, эндометриоз, анамнестические указания на желтуху и атеросклероз, развившиеся во время беременности.

**Ограничения к применению.** Хроническая сердечная и почечная недостаточность, артериальная гипертензия, эпилепсия, мигрень, порфирий, нарушение мозгового кровообращения, ИБС.

**Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, головная боль, снижение умственной работоспособности, депрессия, тромбоэмболия, артериальная гипертензия, задержка натрия и воды, гинекомастия, снижение либидо, импотенция у мужчин, аллергические реакции (кожная сыпь, бронхообструктивный синдром, анафилактический шок).

**События, указывающие на необходимость систематического контроля АД, функционального состояния печени, у больных сахарным диабетом — гликемического профиля.**

Перед планируемым оперативным вмешательством, связанным с повышенным риском тромбоэмболии, лечение следует прекратить за 6 недель до операции. Отмена лечения необходима при длительной иммобилизации, появлении мигреноподобных головных болей, внезапном нарушении зрения (подозрение на тромбоз вен сетчатки), развитии тромбофлебита или тромбоэмболии, холестатического гепатита, повышения АД.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Барбитураты	Снижение эффективности эстрадурина
Карбамазепин	Снижение эффективности эстрадурина
Рифампицин	Снижение эффективности эстрадурина
Фенитоин	Снижение эффективности эстрадурина

**19.6.7. Антиэстрогены**

**Тамоксифен** (международное название — Tamoxifen)

**Фирменные названия:** Tamoxifen, Tamoxifen Hexal, Tamoxifen-Teva, Tamoxifenbene, Tamoxifen-ratiopharm, Tamoxifen-Ebewe, Tamofen, Cemide.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,01 г; 0,02 г; 0,03 и 0,04 г.

**Фармакологические свойства.** Конкурентно связывается с эстрогеновыми рецепторами в органах-мишенях, подобно эстрогенам транслоцируется вместе с рецептором в ядро опухолевой клетки и блокирует таким образом действие эстрогенов.

После приема внутрь быстро всасывается, максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 4-7 ч после приема. Устойчивая концентрация (около 300 нг/л) устанавливается после 4 недель лечения в дозе 40 мг/сут. Почти 99 % тамоксифена связываются с сывороточными альбуминами. Метаболизм осуществляется путем гидроксилирования, деметилирования и конъюгации, в результате чего образуется ряд метаболитов, которые имеют одинаковый с исходным веществом фармакологический профиль. Экскреция осуществляется главным образом с калом; период полувыведения основного циркулирующего в крови метаболита составляет 14 дней.

**Показания к применению.** Рак молочной железы, особенно у женщин в менопаузе, рак эндометрия, почек, саркома мягких тканей, ановуляторное бесплодие, олигоспермия, опухоли гипофиза.

**Применение.** Назначают внутрь, при раке молочной железы, эндометрия, почек по 0,010-0,02 г 2-3 раза в день, на курс — 2,4-9,6 г; лечение проводят до появления признаков

регрессии процесса и в течение последующих 1-2 мес. При ановуляторном бесплодии назначают по 0,01 г 2 раза в день в течение 4 дней, начиная со 2-го дня менструации, далее дозу можно повысить до 0,02 г, а затем — до 0,04 г. В случае прекращения лактации после родов и аборта — по 0,01 г 4 раза в сутки в течение 5 дней. При олигоспермии — по 0,01 г 2 раза в день.

**Противопоказания.** Беременность, тромбофлебит.

**Ограничения к применению.** Лейкопения, тромбоцитопения, гиперкальциемия.

**Побочные эффекты.** Желудочно-кишечные расстройства (анорексия, тошнота, рвота), головокружение, кожная сыпь, гиперкальциемия, тромбоцитопения, умеренная метроррагия, тромбоз, очень редко — повышение температуры тела, исключительно редко — помутнение роговой оболочки, дегенерация сетчатки.

**Особенности указания.** В процессе лечения необходим контроль числа лейкоцитов, тромбоцитов, уровня кальция, показателей свертывающей системы крови.

Мало эффективен в лечении больных с метастазами (особенно в печень).

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Снижение действия тамоксифена
Антигистаминные средства	Снижение действия тамоксифена
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	Снижение действия тамоксифена
Прогестины	Усиление действия тамоксифена

**Вопросы и задания для самоконтроля**

1. *Какие гормональные препараты противопоказаны больному для терапии рака предстательной железы:*

- а) эстрогены;
- б) антиандрогены;
- в) андрогены;
- г) агонисты гонадотропин-рилизинг гормона гипофиза;
- д) все перечисленные выше?

2. Выберите из перечисленных ниже препаратов антибиотик с противоопухолевой активностью:

- а) рифампицин;
- б) доксорубицин;
- в) тиенам;
- г) гатифлоксацин;
- д) все перечисленные выше.

3. При применении какого из перечисленных ниже противоопухолевых препаратов может развиваться гипертонический криз:

- а) метотрексата;
- б) гозерелина;
- в) блеомицина;
- г) доксорубицина;
- д) прокарбазина?

## Глава 20

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель:**

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной хондропротекторной терапии; приобрести навыки анализа и представления информации о хондропротекторных препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Термин “препараты-хондропротекторы” был предложен в 1960 году при оценке действия препаратов, целенаправленного действия на метаболизм хрящевой ткани, которые стимулируют в хондроцитах биосинтез и повышают устойчивость хряща к действию ферментов катаболизма.

Препараты-хондропротекторы отнесены к препаратам патогенетического действия (disease modifying antiosteoarthritis drugs — DMAODs) при лечении остеоартроза.

На сегодняшний день в связи с развитием новых технологий в производстве базисных препаратов для лечения остеоартроза и оценке механизма их действия на суставной хрящ используют термин “хондромодулирующие препараты”. При этом имеют в виду, что наряду с хондропротекторным действием, они могут проявлять и хондростимулирующую активность, т.е. стимулируют репаративные процессы в суставном хряще.

К этой группе препаратов нового поколения относятся препараты, созданные на основе глюкозамина (глюкозамина гидрохлорид и глюкозамина сульфат), хондроитинсульфата и гиалуроновой кислоты.

В условиях *in vivo* глюкозамин синтезируется хондроцитами из глюкозы в присутствии глутамин. В дальнейшем глюкозамин используется хондроцитами для синтеза гликозаминогликанов и протеогликанов. Глюкозамин играет важную роль в биохимических процессах, происходящих в суставном хряще, так как он образует полисахаридные цепи основных гликозаминогликанов синовиальной жидкости и хрящевого матрикса. Кроме того, глюкозамин проявляет антикатаболическую активность — угнетает действие катаболических ферментов (стромелизин, коллагеназа, фосфолипаза А<sub>2</sub>, и агрекиназа), способствует адгезии хондроцитов к фибронектину и обладает противовоспалительным действием — угнетает активность лизосомальных ферментов, образование супероксидных радикалов, индуцированный синтез NO, снижает содержание ИЛ-1β в синовиальной жидкости, не угнетая при этом синтез простагландинов.

Хондроитинсульфат — гликозаминогликан, локализующийся во внеклеточном матриксе суставного хряща.

Выбор хондроитинсульфата в качестве базисного препарата для лечения остеоартроза не случаен. Эта макромолекула входит в состав матрикса суставного хряща и формирует микроокружение клеток, действуя на метаболизм хондроцитов, стимулируя биосинтез протеогликанов и коллагена II типа. Кроме того, хондроитинсульфат, связываясь с водой, повышает эластические свойства суставного хряща, уменьшает деградацию матрикса за счет ингибирования гиалуронидазы и снижения уровня свободных радикалов.

Гиалуроновая кислота представляет собой природный фактор, принимающий участие в трофике суставного хряща. Она моделирует течение воспалительного процесса в суставе, снижает хемотаксис и миграцию лейкоцитов и лимфоцитов, проявляет ингибирующее влияние на свободные радикалы.

## 20.1. Лекарственные средства, содержащие глюкозамина гидрохлорид

**Артрон Флекс** (международное название — glucosamine hydrochloride)

**Фирменное название:** Arthron Flex.

**Ф о р м а в ы п у с к а:** таблетки по 0,75 г, покрытые оболочкой.

**Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а.** Глюкозамин является субстратом построения суставного хряща. Он входит в состав эндогенных гликозаминогликанов хрящевой ткани. При систематическом применении стимулирует синтез протеогликанов и коллагена, препятствуя прогрессированию дегенеративных процессов в суставах, позвоночнике и прилежащих мягких тканях. Уменьшает болезненность и нормализует подвижность в пораженных суставах. Препарат препятствует возможному метаболическому повреждению хряща при применении НПВП и глюкокортикоидов. Кроме того, благодаря способности улавливать свободные радикалы, оказывает собственное противовоспалительное действие.

Биодоступность глюкозамина при пероральном приеме — 25-26 %. После распределения в тканях наибольшие концентрации наблюдаются в печени, почках и хрящевой ткани. Метаболизируется до воды, углекислого газа и мочевины. Приблизительно 30 % принятой дозы долговременно персистирует в соединительной ткани. В неизменном состоянии экскретируется, главным образом, с мочой, в незначительных количествах — с калом.

**П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю.** Дегенеративно-дистрофические заболевания периферических суставов и позвоночника (остеоартроз, остеохондроз, спондилоартроз и др.); остеопатии и хондропатии, хондромалиция, пародонтопатии; профилактика и лечение повреждений суставов вследствие физических нагрузок (в том числе спортивная травма); период реконвалесценции после переломов костей (для ускорения образования костной мозоли), травм, операций; как дополнительное средство при болях в суставах.

**П р и м е н е н и е.** Взрослым внутрь по 1-2 таблетки в день, затем по 1 таблетке в день, запивая водой. Минимальная продол-

жительность курса лечения — 6 недель; максимум клинического действия наблюдается при применении препарата на протяжении 2-3 мес.

**Противопоказания.** Индивидуальная чувствительность к какому-нибудь компоненту препарата, морепродуктам; недостаточность функции почек в стадии декомпенсации.

В период беременности и лактации применение не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных.

**Побочные эффекты.** Препарат обычно хорошо переносится. В случае индивидуальной повышенной чувствительности возможны умеренные проявления аллергической реакции (кожные высыпания, зуд, крапивница), нарушение функции ЖКТ (тошнота, боль в животе, метеоризм), которые исчезают после отмены препарата.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
НПВП	Уменьшение потребности в НПВП
Глюкокортикоиды	Уменьшение потребности в глюкокортикоидах
Тетрациклины	Усиление всасывания тетрациклинов
Пенициллины, хлорамфеникол	Уменьшение всасывания антибиотиков
Хондроитин сульфат	Усиление эффекта глюкозамина
Витамины (А, С) и микроэлементы (Mg, Cu, Zn, Mn, Se)	Повышение эффективности глюкозамина

## **20.2. Лекарственные средства, содержащие глюкозамина гидрохлорид и хондроитинсульфат**

**Терафлекс** (международное название — glucosamine hydrochloridum + sodium chondroitin sulfate)

**Фирменное название:** Theraflex.

**Форма выпуска:** капсулы, содержащие 0,5 г глюкозамина гидрохлорида и 0,4 г натрия хондроитинсульфата.

**Фармакологические свойства.** Глюкозамина гидрохлорид принимает участие в биосинтезе протеогликанов, гиалуроновой кислоты и хондроитинсерной кислоты, которые являются строительным материалом для суставных оболочек, внутрисуставной жидкости и хрящевой ткани. Уменьшает образование супероксидных радикалов и ферментов (коллагеназы и фосфолипазы), которые повреждают хрящевую ткань. Предупреждает разрушающее действие глюкокортикоидов на хондроциты и нарушение биосинтеза гликозаминогликанов, индуцированное НПВП.

Натрия хондроитинсульфат является высокомолекулярным мукополисахаридом, который принимает участие в построении хрящевой ткани. Снижает активность ферментов, разрушающих хрящ, и стимулирует его регенерацию. Способствует восстановлению эластичности суставной сумки, играет роль смазки суставных поверхностей. Уменьшает активность воспалительного процесса в хрящевой ткани и суставной поверхности. Тормозит дегенерацию хрящевой ткани. Способствует снижению болевого синдрома и улучшению подвижности суставов. Уменьшает потребность в НПВП у больных артрозом.

90 % глюкозамина всасывается в кишечнике. Более 25 % принятой дозы поступает из плазмы крови в хрящевую ткань и синовиальную оболочку суставов. В печени часть препарата метаболизируется до мочевины, углекислого газа и воды.

После однократного применения максимальная концентрация натрия хондроитинсульфата в плазме крови достигается через 3-4 ч, в синовиальной жидкости — через 4-5 ч. Биодоступность хондроитинсульфата относительно синовиальной жидкости при пероральном приеме составляет 13 %. Выведение осуществляется в основном почками в течение 24 ч.

**Показания к применению.** Первичный и вторичный остеоартроз, остеохондроз, плечелопаточный периартрит; переломы (для ускорения образования костной мозоли); в комплексном лечении посттравматических состояний и других заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся дегенеративно-дистрофическими изменениями тканей суставного хряща.

**Применение.** Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Взрослым и детям старше 12 лет

в первые 3 недели назначают по 1 капсуле 3 раза в день, затем — по 1 капсуле 2 раза в день. Минимальный курс лечения — 2 мес.

**Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к ингредиентам и морепродуктам.

**Побочные эффекты.** Иногда отмечается невыраженная тошнота, боль в эпигастрии, метеоризм, диарея, запоры, в единичных случаях — аллергические реакции.

#### **Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
НПВП	Уменьшение потребности в НПВП
Тетрациклины	Усиление всасывания тетрациклинов
Пенициллины, хлорамфеникол	Уменьшение всасывания антибиотиков

### **20.3. Лекарственные средства, содержащие хондроитинсульфат**

**Артрон Хондрекс** (международное название — chondroitin sulfate)

**Фирменное название:** Arthron Chondrex.

**Форма выпуска:** таблетки по 0,75 г.

**Фармакологические свойства.** Хондроитинсульфат является высокомолекулярным мукополисахаридом, который в норме секретируется хондроцитами в экстрацеллюлярный матрикс суставного хряща. Представляя собой вязкий и высокогидрильный полианион, он препятствует сдавливанию соединительной ткани и играет роль своеобразной смазки суставных поверхностей. При снижении концентрации хондроитинсульфата в синовиальной жидкости страдает подвижность пораженных суставов. Прием экзогенного хондроитинсульфата препятствует прогрессированию остеоартроза и уменьшает частоту его обострений. Препарат предотвращает деструктивные изменения в хрящевой и костной тканях и снижает потерю кальция

благодаря конкурентному ингибированию протеолитических ферментов, которые вызывают эти изменения. Стимулирует регенерацию суставного хряща при его экспериментальном повреждении. Дополнительным механизмом действия хондроитина является улучшение кровообращения в периартикулярных микрососудах благодаря его антитромботическим свойствам.

После однократного приема 0,5 г хондроитинсульфата максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч, в синовиальной жидкости — через 4–5 ч. Концентрация в синовиальной жидкости превышает плазменную. Биодоступность составляет 13–15 %. Выводится почками в течение 24 ч.

**Показания к применению.** Дегенеративно-дистрофические заболевания периферических суставов и позвоночника (остеоартроз, остеохондроз, спондилоартроз и др.); остеопатии и хондропатии, хондромалиция, пародонтопатии; профилактика и лечение повреждений суставов вследствие физических нагрузок (в том числе спортивная травма); период реконвалесценции после переломов костей (для ускорения образования костной мозоли), травм, операций; как дополнительное средство при болях в суставах.

**Применение.** Взрослым по 1–2 таблетки в день, запивая небольшим количеством воды. Минимальная продолжительность курса лечения — 6 недель.

**Противопоказания.** Индивидуальная чувствительность к какому-нибудь компоненту препарата.

В период беременности и лактации применение не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных.

**Побочные эффекты.** Препарат обычно хорошо переносится. В случае индивидуальной повышенной чувствительности возможны умеренные проявления аллергической реакции (кожные высыпания, зуд, крапивница), нарушение функции ЖКТ (тошнота, боль в животе, метеоризм), которые исчезают после отмены препарата.

**Особые указания.** Рекомендуется повышение доз для пациентов с избыточной массой тела, пептической язвой желудка и и/или 12-перстной кишки, при одновременном приеме диуретиков.

**Взаимодействие с препаратами других групп**

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
НПВП	Уменьшение потребности в НПВП
Глюкокортикоиды	Уменьшение потребности в глюкокортикоидах
Глюкозамин	Усиление эффекта хондроитинсульфата
Витамины (А, С) и микроэлементы (Mg, Cu, Zn, Mn, Se)	Повышение эффективности глюкозамина

**20.4. Другие хондропротекторные лекарственные средства**

**Алфлутоп** (международное название — *alflutop*)

**Фирменное название:** Alflutop.

**Форма выпуска:** 1 % раствор в ампулах по 1 мл.

**Фармакологические свойства.** Оригинальный препарат, созданный на основе натуральных продуктов и предназначенный для лечения дегенеративных заболеваний суставов. Алфлутоп оказывает выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие при разных формах остеоартроза. Препарат предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща. Противовоспалительное и стимулирующее регенерацию действие обусловлено угнетением активности гиалуронидазы и нормализацией биосинтеза гиалуроновой кислоты. Синергизм этих эффектов способствует восстановлению структуры хряща.

**Показания к применению.** Воспалительно-дистрофические заболевания суставов, в том числе коксартроз, гонартроз, спондилез, поражение мелких суставов верхних и нижних конечностей.

**Применение.** При полиостеоартрите и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно по 1 мл в течение 20

дней. При поражении преимущественно крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1-2 мл в каждый сустав с последующим внутримышечным введением 1 мл препарата в течение 20 дней. Курс лечения целесообразно повторить через 6 мес.

**Противопоказания.** Период беременности и лактации.

**Побочные эффекты.** В редких случаях могут возникать зудящий дерматит, гиперемия кожи и ощущение жжения в месте введения препарата, кратковременные миалгии. В отдельных случаях при внутрисуставном введении возможно преходящее усиление болевого синдрома.

#### **Вопросы и задания для самоконтроля**

*1. При одновременном применении хондропротекторов и НПВП:*

- а) увеличивается потребность в НПВП;
- б) уменьшается потребность в НПВП;
- в) не изменяется доза препаратов;
- г) увеличивается потребность в хондропротекторах;
- д) уменьшается потребность в хондропротекторах.

## ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ЗАДАНИЯМ

**Глава 10.** 1 б, 2 а, 3 в, 4 а

**Глава 11.** 1 г, 2 в, 3 (1 д, 2 б)

**Глава 12.** 1 в, 2 г, 3 д

**Глава 13.** 1 а, 2 г, 3 а

**Глава 14.** 1 г, 2 г, 3 в, 4 б, 5 в

**Глава 15.** 1 б, 2 в

**Глава 16.** 1 а, 2 г, 3 в, 4 б, 5 в, 6 б

**Глава 17.** 1 д, 2 а, 3 в

**Глава 18.** 1 в, 2 в

**Глава 19.** 1 в, 2 б, 3 д

**Глава 20.** 1 б

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Андрущенко Е.В., Красовская Е.А.* Клиническая фармакология в терапевтической практике. — К.: Вища школа, 1992. — 367 с.
2. *Базисная и клиническая фармакология* / Под ред. Бертрама Г. Катцунга. — М.-СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998. — 670 с.
3. *Балткэйс Я.Я., Фатеев В.А.* Взаимодействие лекарственных веществ. — М.: Медицина, 1992. — 304 с.
4. *Бекетов А.И.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. — Симферополь, 2001. — 230 с.
5. *Белоусов Ю.Б., Леонова М.В.* Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. — М.: ОАО “Издательство “Бионика”, 2002. — 254 с.
6. *Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум паблишинг, 1997. — 531 с.
7. *Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В.* Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — М.: Универсум паблишинг, 1996. — 176 с.
8. *Бертрам Г. Катцунг.* Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Пер. с англ. — М.-СПб.: Бином-Невский диалект, 1998, Т. 1. — 612 с.; Т. 2. — 670 с.
9. *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология: психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 422 с.
10. *Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии* / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др. — Х.: Мегаполис, 2002. — 784 с.
11. *Вікторів О.П.* Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків // Ліки. — 1995. — № 6. — С. 3-10.
12. *Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных методов исследования* / Под ред. А.А. Спасова. — М.: Фармединфо, 1995. — 82 с.

13. *Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К.* Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 744 с.
14. *Дзюблик И.В.* Современные противогриппозные препараты // Фармакологічний вісник. — 1998. — № 2. — С. 49-53.
15. *Змушко Е.И., Белозеров Е.С.* Медикаментозные осложнения. — СПб: Питер, 2001. — 448 с.
16. *Клиническая фармакология* / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: Изд-во Московской медицинской академии, 1991. — 444 с.
17. *Клинические испытания лекарств* / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. — К.: МОРИОН, 2002. — 352 с.
18. *Коваленко В.Н.* Ревматические болезни: критерии диагностики и программы лечения. — К.: КомПолис, 1999. — 123 с.
19. *Коваленко В.Н., Ангелуца П.А., Викторова А.П.* Клиническая фармакология и фармакотерапия в ревматологии. — К., 1995. — 404 с.
20. *Компендиум 2003* — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2003. — 1388 с.
21. *Кукес В.Г.* Клиническая фармакология: Учебник / Под ред. А.З. Байчурина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 528 с.
22. *Лещинский Л.А.* К этическим вопросам клинических испытаний новых лекарственных средств // Клиническая медицина. — 1999. — № 6. — С. 50-52.
23. *Лоуренс Д.П., Бенитт П.Н.* Клиническая фармакология: В 2 т. — М.: Медицина, 1993. — Т. 1. — С. 247-253.
24. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Медпрактика, 1996. — 784 с.
25. *Михайлов И.Б.* Клиническая фармакология. — СПб: Фолиант, 2002. — 520 с.
26. *Мітченко М.В.* Обґрунтування екстренної емпіричної антибактеріальної терапії при гострому пієлонефриті // Лікарська справа. — 1996. — № 10-12. — С. 94-97.

27. *Налетов С.В.* Клиническая фармакология. — Донецк: Донбас. — 1997. — Т. 1. — 282 с.; Т. 2. — 284 с.
28. *Окороков А.Н.* Лечение болезней внутренних органов: В 4 т. — Минск: Высшая школа, 1997. — Т. 1. — 552 с.; Т. 2. — 596 с.; Т. 3. — 464 с.; Т. 4. — 480 с.
29. *Основи медичних знань та методи лікування за Девідсоном: У 2 т. / За ред. Кристофера Р.В. Едвардза, Існа А.Д. Бавчера.* — К.: УКСП Кобза, 1993. — Т. 1. — 584 с.; Т. 2. — 652 с.
30. *Остеоартроз.* Консервативна терапія / За ред. М.О. Коржа, Н.В. Дедух, І.А. Зупанця. — Х.: Прапор, 1999. — 336 с.
31. *Палий И.* Опыт использования фторхинолонов для лечения микробно-воспалительных заболеваний почек в амбулаторной практике // Провизор. — 2000. — № 8. — С. 44.
32. *Передерий В.Г., Ткач С.М.* Клинические лекции по внутренним болезням: В 2 т. Т.1. Кардиология, ревматология, пульмонология. — К., 1998. — 512 с.
33. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов и др.; Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова.* — М.: Литтера, 2003. — 507 с.
34. *Ревматологія: Навчальний посібник / І.М. Ганджа, В.М. Коваленко, Г.І. Лисенко, А.С. Свінціцький.* — К.: Здоров'я, 1996. — 302 с.
35. *Руководство по медицине. Диагностика и терапия / Под ред. Р. Баркоу, Э. Флетчера.* — М.: Мир, 1997. — Т. 1. — 868 с.; — Т. 2. — 872 с.
36. *Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М.* Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1995. — 272 с.
37. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Антибиотики: клиническая фармакология. — 1994. — 589 с.
38. *Фармакология гипотензивных и диуретических средств / Л.К. Овчинникова, В.Ф. Кремнева, Е.А. Ушакова, В.К. Лепяхин.* — М.: Университет дружбы народов, 1989. — 90 с.
39. *Фармакотерапия и клиническая фармакология / Под ред. Г. Фюльграффа, Д. Пальма.* — Минск: Беларусь, 1996. — 690 с.

40. *Фармацевтические* и медико-биологические аспекты лекарств: В 2 т. / Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. — Х.: Изд-во НФАУ, 1999. — Т. 1. — 464 с.; Т. 2. — 448 с.
41. *Фитотерапия* с основами клинической фармакологии / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: Медицина, 1999. — 192 с.
42. *Фролькис А.В.* Прокинетические средства (прокинетики) в лечении моторных расстройств желудочно-кишечного тракта // Тер. архив. — 1998. — № 2. — С. 69-72.
43. *Черномордик А.Б.* Применение антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов. — К.: Вища школа, — 1988. — 320 с.
44. *Alphs L., Lee H.* Comparison of withdrawal of typical and atypical antipsychotic drugs: a case study / J. Clin. Psych. — 1991. — Vol. 52. — P. 346-348.
45. *Basic and Clinical Pharmacology.* 2nd edition. Edited by B.G. Katzung. Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1984. — 888 p.
46. *Cohen J.S.* Ways to minimize adverse drug reactions: individualized doses and common sense are key // Postgraduate Medicine. — 1999. — Vol. 106. — P. 163-172.
47. *Dray A., Urban L.* New pharmacological strategies for pain relief // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1996. — Vol. 36. — P. 253-280.
48. *Drug therapy for gastrointestinal and liver diseases.* — Ed. by M. Farthing, A. Balliger. — Martin Dunitz. — 2001. — 468 p.
49. *Eds Siporin C., Heifetz C.L., Domagada J.M.* The New Generation of Quinolones, New York—London, 1990. — 422 p.
50. *Friedman T.M., Polifka T.E.* Teratogenic Effects of Drugs. — Baltimore: John Hopkins University Press, 1994. — 978 p.
51. *Habeeb A.G., Praveen Rao P.N., Knaus E.E.* Design and synthesis of celecoxib and rofecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: replacement of sulfonamide and methylsulfonyl pharmacophores by an azido bioisostere // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44, № 18. — P. 3039-3042.
52. *Korzeniowski O.* Antibacterial agents in pregnancy // Infect. Dis. Clin. North Am. — 1995. — Vol. 9. — P. 639-651.
53. *McAlindon T.* Glicosamine for osteoarthritis: of a new era? // The lancet. — 2001. — Vol. 357, № 9252. — P. 247-248.

54. *Ozols R.F.* Treatment of recurrent ovarian cancer / Increasing options—"Recurrent" results // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2177-2180.
55. *Schoenfeld P.* Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials / *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107. — P. 48-54.
56. *The disposition* and metabolism of rofecoxib, a potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in human subjects / Halpin R.A., Porras A.G., Geer L.A. et al. // *Drug. Metab. Dispos.* — 2002. — Vol. 30, № 6. — P. 684-693.
57. *Vane J.R., Botting R.M.* Mechanism of action of anti-inflammatory drugs // *Scand. J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 102. — P. 9-21.
58. *Watson D.J., Rhodes T., Cai B., Guess H.A.* Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis / *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1105-1110.
59. *Wyatt R.J.* Risks of withdrawing antipsychotic medication / *Arch. Gen. Psych.* — 1995. — Vol. 52. — P. 205-208.

*Навчальне видання*

**Нальотов** Сергій Васильович  
**Зупанець** Ігор Альбертович  
**Бахтєєва** Тетяна Дмитрівна  
**Мальцев** Володимир Іванович  
**Безугла** Наталія Петрівна  
**Вікторов** Олексій Павлович  
**Попов** Сергій Борисович  
**Піняжко** Олег Романович  
**Грін** Владислав Костянтинівич  
**Казakov** Валерій Миколайович  
**Валігова** Ірина Алімжанівна  
**Нальотова** Олена Миколаївна  
**Крайдашенко** Олег Вікторович  
**Беренфус** Вадим Якович

## **КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ**

### **ПІДРУЧНИК ДЛЯ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ**

Російською мовою  
У двох томах  
Том 2

За редакцією І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова

Відповідальний за випуск *Д.Ю. Рубашкін*

Редактор *Н.О. Парфьонова*

Комп'ютерна верстка *В.О. Данилова*

Оформлення обкладинки *О.О. Коровкін*

Підп. до друку 15.12.2005. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Папір офсет. Гарнітура Times ET.  
Друк офсет. Умов. друк. арк. 25,0. Обл.-вид. арк. 26,4. Тираж 2000 прим. Зам. 1260.

Видавництво Національного фармацевтичного університету.

Україна, 61002 Харків, вул. Пушкінська, 53.  
Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000.

ТОВ «Золоті сторінки».  
Україна, 61145, м. Харків, вул. Космічна, 26.  
Тел./факс (057) 701-0-701.  
Свідоцтво серії ДК № 276 від 12.12.2000.

**Клінічна фармакологія:** Підручник: У 2 т. Т. 2 / С.В. Нальотов, К49 І.А. Зупанець, Т.Д. Бахтеева та ін.; За ред. І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. — Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2005. — 400 с.

ISBN 966-615-247-9 (т. 2).

ISBN 966-615-245-2.

У другому томі підручника на сучасному методичному рівні розглянуто класифікацію, фармакодинаміку, фармакокінетику, взаємодію і побічну дію анальгетиків, імуномодуляторів, лікарських засобів, які використовуються при лікуванні гастродуоденальних виразок, впливають на функцію печінки, а також психофармакологічних, протизапальних, антибактеріальних, синтетичних, хіміотерапевтичних, протівірусних, протипухлинних і хондропротекторних препаратів.

Для студентів медичних та фармацевтичних вузів, інтернів, ординаторів, практикуючих лікарів усіх спеціальностей та клінічних провізорів.

**ББК 52.81**